

**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**

**VIERTER BAND**



**SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920**

**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**

**VIERTER BAND**



**SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920**

ISBN 978-3-662-32197-3      ISBN 978-3-662-33024-1 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-33024-1

**Alle Rechte,**  
**insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.**

**Copyright 1920 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg**  
**Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1920**

## Zur Einführung.

Vom Herausgeber.

Der Weltkrieg und sein trauriges Resultat, der kulturelle Rückgang Europas ließ viele Seuchen und andere Schäden, die hygienische Unkultur begleiten, und welche im Zeichen einer glücklicheren Periode schon recht weit zurückgedrängt waren, wieder hervortreten.

Die Wissenschaft hat diese Schäden sofort mit besonderem Eifer und auch mit Erfolg studiert und so vermehrte Handhaben zur wirksamen Bekämpfung geschaffen.

Diesen ersten erfreulichen Zeichen gesunder Reaktion auf die Schäden der Zerstörung möge der weitere Aufstieg bald folgen.

Unsere Kenntnisse über Gasödemerkrankungen, die Weilsche Krankheit, das Fleckfieber und die Malaria sind durch die Kriegserfahrungen, vor allem im Osten, wesentlich gefördert worden. Die neuesten Ergebnisse auf diesen Gebieten wurden in vorliegendem Bande von besonders berufenen Autoren eingehend dargestellt.

Über die sogenannte Proteinkörpertherapie ist bereits eine recht beträchtliche Literatur entstanden. Die Grundlagen dieser Behandlungsweise sind übersichtlich dargestellt. Es zeigt sich gerade auf diesem Gebiete ein enger Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Immunitätsforschung und neueren chemotherapeutischen Bestrebungen. Dieser sollte auch in Zukunft gewahrt bleiben.

Die Zusammenfassungen der verschiedensten aktuellen Gebiete aus der Feder von Autoren, die sich besonders eingehend mit ihnen beschäftigt haben, mögen, wie bei den früheren Bänden so auch bei diesem, sich den Fachgenossen bewähren.

Erlangen, im März 1920.

Der Herausgeber.

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. <b>Klose</b> , Dr. F., Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung . . . . .	1
II. <b>Fromme</b> , Prof. Dr. Walther, Weilsche Krankheit. (Kritische Übersicht) . . . . .	21
III. <b>Zlocisti</b> , Dr. Theodor, Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. (Die Weil-Felix-Reaktion) . . . . .	100
IV. <b>Fürst</b> , Dr. Th., Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen. (Pappataci und Rekurrens) . . . . .	204
V. <b>Kaznelson</b> , Dr. Paul, Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie	249
VI. <b>Herzfeld</b> , Dr. E. und <b>Klinger</b> , Dr. R., Neuere eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre	282
VII. <b>Schmitt</b> , Dr. Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919 .	310
VIII. <b>Nußbaum</b> , Prof. H. Chr., Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen . . . . .	329
IX. <b>Marxer</b> , Dr. A., Die Immunisierung gegen Malleus . . . . .	383
X. <b>Haupt</b> , Dr. H., Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern . . . . .	397
Namenregister . . . . .	433
Sachregister . . . . .	443
Generalregister . . . . .	462

**ERGEBNISSE**  
**DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-**  
**FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**F. KLOSÉ**

**ÜBER DIE ÄTIOLOGIE UND SPEZIFISCHE BEHANDLUNG DER**  
**GASÖDEMERKRANKUNG**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.
- Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.
- Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.
- Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.
- Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.
- Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleeswijk.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süpfle.
- Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)
- Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)
- Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.
- Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)
- Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pflüger und Dr. W. Halle.
- Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.
- Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.
- Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)
- Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)
- Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.
- Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.
- Über rationelle Massenernährung. Von Privatdozent Dr. Alfred Gigon.
- Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.
- Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)
- Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)
- Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)
- Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.
- Weltsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.
- Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.
- Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malarialähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.
- Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.
- Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klingler.
- Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.
- Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.
- Die Immunisierung gegen Malaria. Von Dr. A. Marxer.
- Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.
- Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

# I. Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung.

Von

F. Klose-Berlin.

Durch die Eigenart der modernen Kriegführung mit dem Vorwiegen des Stellungkampfes und der indirekten Geschößverletzungen hat die Wundinfektion durch anaerobe Erdbakterien eine Bedeutung erlangt, wie dieselbe nach den Erfahrungen des Friedens und früherer Kriege wohl niemand vorausgeahnt hatte.

Während der durch den Tetanusbazillus bedingte Wundstarrkrampf schon vor dem Kriege ätiologisch einwandfrei erforscht war und dementsprechend nach Einführung der obligatorischen Schutzimpfung mit dem von Behring'schen Tetanus-Antitoxin seine Schrecken als Kriegsseuche schnell verloren hat, herrschte hinsichtlich der Ätiologie der durch die Gasödembazillen erzeugten, mit Gasentwicklung und Ödembildung einhergehenden Wundinfektionskrankheit trotz der vorliegenden zahlreichen einschlägigen Arbeiten keine Einigkeit unter den Forschern, welche diesem Gebiet ihre Aufmerksamkeit zugewandt hatten. Zum größten Teil ist das wohl dadurch bedingt gewesen, daß bei der Seltenheit dieser Erkrankung in Friedenszeiten oft nur ein oder eine geringe Zahl von Fällen den Untersuchern für ihre Arbeiten zur Verfügung gestanden hatten. Die Zahl der Benennungen für diese Erkrankung entsprach fast der Anzahl der Erregertypen, die von den verschiedensten Seiten gezüchtet werden konnten und als solche beschrieben wurden. Immerhin führten die im Frieden durchgeführten Untersuchungen zur Aufstellung von zwei Hauptkrankheitsbildern, für die je nach der Ätiologie einerseits die Bezeichnung Gasbrand, Gasphlegmone, Gasgangrän usw., andererseits die von Robert Koch gegebene Benennung Malignes Ödem gebräuchlich waren. Daran will Eugen Fränkel, der verdienstvolle Forscher auf diesem Gebiet, nach seinen Darlegungen über anaerobe Wundinfektionen auch weiter festhalten, indem er glaubt, die von dem nach ihm benannten Gasbrandbazillus verursachte Erkrankung klinisch, pathologisch-anatomisch und ätiologisch als Gasbrand von dem durch die Gruppe der malignen Ödembazillen erzeugten malignen Ödem scharf abtrennen zu können. Dem gegenüber ist von Aschoff für diese hier in Rede stehende Wundinfektionskrankheit der einheitliche Name „Gasödem“ geprägt worden, der uns das Krankheitsbild, wie wir es in zahlreichen Fällen im Kriege kennen

gelernt haben, treffend zu kennzeichnen scheint, ohne sich ätiologisch von vornherein festzulegen. Mit Recht betont Aschoff, daß sowohl klinisch, als auch pathologisch-anatomisch fließende Übergänge zwischen solchen Fällen bestehen, wo das Ödem das ganze Bild beherrschte, und solchen, wo die Gasentwicklung sich überall in den Vordergrund drängte und daß es daher unmöglich ist, nach den so wechselnden Sektionsbefunden irgend eine Grenze zwischen dem sogenannten malignen Ödem und der Gaspneumonie beim Menschen festzulegen und daß bei Wundinfektionen, die bald mehr unter dem Bilde des malignen Ödems, bald mehr unter dem der Gasgangrän verliefen, der gleiche Erreger nachgewiesen wurde. Indem wir uns der Ansicht Aschoffs hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Veränderungen für die große Mehrzahl der von uns beobachteten Gasödemerkrankungen anschließen, glauben wir aber doch hervorheben zu müssen, daß an dem Zustandekommen dieser Erscheinungen nicht nur, wie Aschoff meint, der Virulenzgrad der Infektionserreger ausschlaggebend beteiligt ist in dem Sinn, daß, je schwächer die Virulenz ist, um so mehr die Gasbildung gegenüber der Ödembildung in Erscheinung tritt und umgekehrt, sondern daß vor allem dafür auch der Umstand mit in Rechnung gesetzt werden muß, daß in einer großen Zahl von Fällen die Gasödemerkrankungen nicht Reininfektionen mit einem einzigen anaeroben Mikroorganismus darstellen, sondern nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen von mehreren hundert Erkrankungsfällen als Mischinfektionen mit mehreren der hier in Betracht kommenden Anaeroben anzusprechen sind. Deshalb sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen in diesen Fällen durch die spezifische Wirkung mehrerer Anaeroben bedingt. Zwar vermögen alle Typen der Gasödembazillen Gas- und Ödembildung im Tierversuch hervorzurufen, aber es bestehen doch darin graduelle Unterschiede, die als Artmerkmale aufgefaßt werden müssen, da sie auch unabhängig von dem Virulenzgrad der Kultur regelmäßig bei den verschiedenen Typen in Erscheinung treten.

So stehen bei der durch die Reinkultur des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus erzeugten Erkrankung die Gasbildung und eine nekrotische Einschmelzung der Gewebe gegenüber der zwar gleichfalls vorhandenen Ödembildung im Vordergrund der pathologisch-anatomischen Veränderungen, während im Gegensatz dazu bei den Infektionen mit den pathogenen Stämmen der beweglichen Butyrikus- bzw. Putrifikusgruppe die Ödembildung zumeist die Gasentwicklung übertrifft. Die gewebseinschmelzende, nekrotisierende Wirkung, die dem Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus eigen ist, wird bei Reinkulturen dieser Stämme ganz vermißt. Bei der Art der zur Gasödemerkrankung führenden Infektionsmodus durch Einbringen von keimhaltiger Erde oder Splitter und Tuchfetzen kann die Häufigkeit von Mischinfektionen nicht überraschen, zumal, wenn in diesem die Infektion herbeiführenden Material die verschiedensten Erregertypen gleichzeitig nebeneinander aufzufinden sind. So wurden von uns in 12 Erdproben der verschiedensten Frontabschnitte des westlichen und östlichen Kriegsschauplatzes 7 mal alle drei von uns unterschiedenen Typen der Gasödembazillen und 5 mal zwei dieser Typen nebeneinander nachgewiesen. Die größte Ubiquität besitzt dabei der Welch-Fränkelsche Gasbrandbazillus; sein Vorkommen wurde in allen untersuchten Erdproben festgestellt. Dem entsprechen die Ergebnisse der Untersuchungen von Erdpartikelchen, die den verschiedensten Bekleidungsstücken verwundeter Sol-

daten entnommen wurden. Freilich ist die Isolierung mehrerer anaerober Keime aus einem Untersuchungsmaterial mit wesentlich größeren Schwierigkeiten verknüpft als die aerober Mikroorganismen. Nur eine sorgfältige Technik im Kulturverfahren, das Rücksicht auf den wechselnden Chemismus der hier in Betracht kommenden Anaerobenstämme nehmen muß, und die Durchführung von reichlichen Tierversuchen ermöglichen oft erst nach wochenlangen Bemühungen eine Trennung der einzelnen Typen.

Wie nach der bis zu dem Kriege vorliegenden Literatur nicht anders zu erwarten stand, kommt für die Ätiologie der Gasödemerkrankung nach den im Kriege von den verschiedensten Seiten durchgeführten Untersuchungen nicht ein anaerober Mikroorganismus, sondern eine Gruppe von solchen, die sog. Gasödembazillen in Betracht, denn die von Conradi und Bieling angeblich nachgewiesene Einheit des Erregers hat bisher von keiner Seite eine Bestätigung erfahren. Heute ist wohl die Vielheit der Erreger für die Gasödemerkrankung allgemein anerkannt. Ihre Gruppierung und Differenzierung freilich boten außerordentliche Schwierigkeiten, die zunächst nach Kenntnis der vorliegenden zahlreichen Literaturangaben, besonders des ausführlichen Werkes v. Hiblers und der von tierärztlicher Seite (Kitt, Foth) ausgeführten Untersuchungen nicht erwartet worden waren. Es zeigte sich nämlich bei näherem Studium, daß die bisher zur Differenzierung benutzten morphologischen und kulturellen Merkmale, sowie der Tierversuch nicht ausreichen, um für alle Typen eine exakte Artbestimmung durchzuführen. Das gilt auch von dem von Hibler zur Differenzierung mitbenutzten Hirnbreïnährboden, der auch von Eugen Fränkel als für die Unterscheidung von Anaeroben, vornehmlich der Ödembazillen, nicht geeignet abgelehnt wird. Wir benutzten deshalb zur Identifizierung in ausgedehntem Maße das Verhalten der isolierten Reinkulturen gegenüber monovalenten, bakteriziden Typsera und nach dem Auffinden der Toxine von verschiedenen Typen die toxikologisch-serologische Untersuchungsmethode. Dabei leitete uns der Gedanke, daß die Toxinbildung für eine Bakterienart eine streng spezifische und dominante Eigenschaft darstellt, der gegenüber morphologische und kulturelle Variationen für die Artbestimmung von experimentell-therapeutischem Standpunkt aus in den Hintergrund zu treten haben.

So unterscheiden wir in Übereinstimmung mit Aschoff, v. Wassermann-Ficker und Pfeiffer drei Gruppen von Erregern, nämlich:

1. Die Gruppe des unbeweglichen Butyrikus,
2. die Gruppe des beweglichen Butyrikus,
3. die Gruppe des beweglichen Putrifikus.

Der pathogene Repräsentant der Gruppe des unbeweglichen Butyrikus ist der Welch-Fränkelsche Gasbrandbazillus. Von Eugen Fränkel im Jahre 1893 aufgefunden und näher beschrieben, können wir nach unseren Untersuchungen alle von dem Entdecker zuletzt in Band II dieser Zeitschrift gemachten Angaben über seine morphologischen und kulturellen Eigenschaften voll bestätigen. Er ist, wie wir uns an mehreren Hundert verschiedenen Stämmen überzeugen konnten, absolut unbeweglich. Daher ist uns auch der Nachweis von Geißeln bisher bei keinem typischen Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillenstamm geglückt. In dem v. Hiblerschen Hirnbreïnährboden zeigt er Gasbildung, eine Schwärzung dieses Nährbodens ist von uns nie beobachtet

worden, vielmehr muß dieses Bakterium als der Typ des Nichtfäulnisregers, des Buttersäurebazillus, angesprochen werden. Dementsprechend erzeugt er auf erstarrten Serumnährböden vorwiegend Gas und nur in beschränktem Maße tritt in älteren Kulturen eine Verflüssigung des Nährbodens auf. Alle Stämme erwiesen sich als pathogen für Meerschweinchen, freilich war der Grad der Virulenz ein sehr schwankender. Neben Stämmen, die in der Dosis von 0,01 ccm 24stündiger Blutbouillonkultur ein Meerschweinchen von 250 g bei intramuskulärer Injektion innerhalb von 24 Stunden töteten, haben wir Stämme geprüft, mit denen dieses Ergebnis erst durch 0,5—1 ccm dieser Kultur zu erzielen war.

Das mit Reinkulturen bei Meerschweinchen erzeugte Krankheitsbild entspricht dem von Eugen Fränkel beschriebenen, vor allem haben wir eine Gasbildung zum mindesten im Bereich der Impfstelle auch bei akutem Verlauf der Infektion stets feststellen können. Das schon kurze Zeit nach der intramuskulären Infektion am Hinterbein auftretende erste Erkrankungssymptom ist eine schmerzhafte Infiltration mit Exsudation einer leicht rötlich gefärbten Flüssigkeit. Mit dem Fortschreiten dieser ödematösen Schwellung auf die Bauchwand ist in der Umgebung der Impfstelle häufig alsbald deutliches Knistern zu fühlen. Weiter tritt von der Impfstelle ausgehend eine Abhebung der Haut von der Unterlage ein, die sich bei längerer Dauer der Erkrankung fortschreitend auf den Bereich des Unterbauches ausdehnt. Durch Zunahme des Exsudates sieht man dann beim Schütteln des Tieres in horizontaler Lage ausgesprochene Wellenbewegung der schwappenden Haut und hört deutlich glucksende Geräusche. Die von der Unterlage abgehobene Haut zeigt Haarausfall und ist mißfarben grünlich verfärbt. Tritt eine Perforation der mazerierten Haut und damit eine Entleerung des bakterienhaltigen Exsudates ein, so pflegt die Erkrankung nach Abstoßung des nekrotischen Körpergewebes mit Narbenbildung auszuheilen. Andernfalls führt die Erkrankung unter Temperaturabfall unaufhaltsam zum Tode. Die Sektion zeigt, daß im Bereich der Hautabhebung die Bindegewebsverbindungen mit der Unterlage eingeschmolzen und gelöst sind. In den abhängigen Teilen besteht zumeist eine reichliche Ansammlung von fleischwasserähnlicher Flüssigkeit, die zwischen Detritus und Muskelfetzen reichlich Bakterien enthält. An der Impfstelle tritt bei intramuskulärer Impfung ein deutlicher zundriger Zerfall der Muskulatur auf, dessen Intensität ebenso wie die Gasbildung abhängig ist von der Dauer der Erkrankung und damit also von dem Virulenzgrad der Kultur. Aber selbst bei akut verlaufenden Erkrankungen, die innerhalb 16—18 Stunden zum Tode führten, haben wir die Zerstörung der Muskulatur und die Gasbildung im Bereich der Impfstelle nie vermißt. An den inneren Organen finden sich keine Besonderheiten. In der Bauchhöhle fehlen die Bakterien selten ganz. Sie finden sich neben einkernigen Rundzellen als Einzelstäbchen oder in Doppelform hintereinander gelagert. Fadenbildung konnten wir bei dem Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus auf dem serösen Überzug der inneren Organe, vor allem der Leber, nicht beobachten, selbst wenn bis zur Sektion einige Stunden seit dem Tode verfloßen waren.

Die Frage der Toxinbildung der Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillensämme ist schon vor dem Kriege von Passini näher studiert worden. Er konnte aus Bouillonkulturen von Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillen-

stämmen sterile Filtrate gewinnen, die in der Dosis von 2—3 ccm Meerschweinchen unter die Haut injiziert ein pralles Ödem mit zahlreichen, später ineinander fließenden Hämorrhagien hervorrief. Mit demselben Filtrat wurden bei intraperitonealer Einverleibung schwere Störungen des Allgemeinbefindens der Versuchstiere neben Bildung eines zellarmen serösen Exsudates ausgelöst. Dieses toxische Stoffwechselprodukt erwies sich als thermostabil, eine Immunisierung von Versuchstieren zur Herstellung eines Heilserums gelang nicht. Wir selbst konnten in Traubenzuckerbouillonkulturen eines Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillenstammes ein giftiges thermostabiles Stoffwechselprodukt nachweisen, das bei subkutaner Verabreichung von 0,5 ccm bei Meerschweinchen eine charakteristische Veränderung der Haut, bestehend in einer ödematösen Infiltration mit Ausgang in Nekrose, die bei größeren Dosen sich auch auf die Muskulatur erstreckte, auftreten ließ. Bei intraperitonealer und intravenöser Verabreichung dieser sterilen Filtrate erkrankten die Versuchstiere mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens: Temperaturabfall, Atemstörungen, tonisch-klonischen Krämpfen, die bei größeren Dosen akut zum Tode führten. Die Immunisierung von Großtieren gegen dieses giftige Stoffwechselprodukt gelang, und zwar wurde durch das Serum der Immuntiere die Giftwirkung dem Gesetz der Multipla folgend paralytisiert. Deshalb glauben wir, dieses Stoffwechselprodukt als Toxin ansprechen zu dürfen. Weitere Versuche zeigten, daß aber keineswegs von allen Stämmen des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus dieses Gift gebildet wird und daß die Giftbildung selbst erheblichen Schwankungen unterworfen ist.

Auch von französischer Seite ist an der Erforschung der Ätiologie der Gangrène gazeuse während des Krieges von verschiedenen Autoren gearbeitet worden. Nach den darüber vorliegenden Berichten entspricht der Welch-Fränkelsche Gasbrandbazillus dem von den Franzosen als *Bac. perfringens* bezeichneten Anaerobenstamm, von dem von Weinberg gleichfalls ein Gift hergestellt werden konnte, das in 1—2 ccm intravenös eingespritzt Meerschweinchen tötete.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der Welch-Fränkelsche Gasbrandbazillus eine morphologisch, kulturell und im Tierversuch wohl charakterisierte Bakterienart darstellt, so daß es zu seiner Identifizierung kaum noch des von Zacherl angegebenen Nährbodens mit Zusatz von Pappenheimer'scher Farblösung oder der von Zeißler empfohlenen Traubenzuckerblutagarplatte bedarf.

Im Gegensatz dazu reichen aber morphologische und kulturelle Merkmale, sowie der Tierversuch zur Differenzierung der Gruppe des beweglichen Butyrikus nicht aus. Wir haben diese Gruppe des beweglichen Buttersäurebazillus bei unserer ersten Einteilung bezeichnet „als Gasödembazillen, die in ihrem chemischen Verhalten dem Rauschbrandbazillus nahestehen und durch tierisches Rauschbrandserum beeinflußt werden“. Wir hatten nämlich bei unseren Differenzierungsarbeiten zum Zweck der Herstellung eines wirksamen Gasödemschutzserums eine Gruppe von anaeroben Bakterien abtrennen können, die morphologisch und kulturell mit aus tierischen Rauschbrandkrankungen isolierten Stämmen von sog. Rauschbrandbazillen, die wir der Güte der Herren Geheimrat Foth und Kitt verdanken, völlige Übereinstimmung aufwiesen und die außerdem im Tierversuch bis zur Titergrenze von einem bakteriziden

Rauschbrandserum der Höchster Farbwerke beeinflusst wurden. Zu dieser Anaerobengruppe zugehörig erwiesen sich die von Aschoff und seinen Mitarbeitern beschriebenen Gasödembazillenstämmen, denen diese Autoren selbst eine nahe Verwandtschaft mit dem Ghon-Sachsschen Bazillus zuerkennen. Wir selbst sind durchaus geneigt, dieser Auffassung auf Grund der über dem Ghon-Sachsschen Bazillus zuletzt noch von Köves veröffentlichten Literaturangaben beizupflichten, wenn wir auch mangels vergleichender Untersuchungen mit einem Originalstamm des Ghon-Sachsschen Bazillus dies zunächst nicht experimentell erhärten konnten. Weiter ergab sich aber aus unseren Untersuchungen die Tatsache, daß aus menschlichen Gasödemerkrankungen und aus tierischen Rauschbranderkrankungen Anaerobenstämmen als Erreger isoliert worden waren, die nach ihrem morphologischen, kulturellen und serologischen Verhalten sich als miteinander identisch zeigten. Für diese Identität wurde der Schlußstein des Beweises erbracht, als es uns gelungen war, zunächst von einem dieser Gruppe zugeteilten Stamm Berlin ein thermolabiles Bakterientoxin in Bouillonkulturen nachzuweisen, das gleichmäßig dann, wenn auch in wechselnder Stärke, von den anderen Stämmen dieser Gruppe, auch von den Stämmen tierischer Herkunft, gewonnen werden konnte und mit dem die Herstellung eines wirksamen spezifischen Antitoxins bei Großtieren möglich war.

Ferner erwiesen sich nach vergleichenden Untersuchungen, die von Pfeiffer und Bessau als Kochsche maligne Ödembazillen beschriebenen Anaerobenstämmen aus menschlichen Gasödemerkrankungen, von denen Ficker ein Toxin in Traubenzuckerbouillonkulturen auffinden konnte, das von dem mit unseren Kulturen hergestellten Höchster Gasödemserum, dem Gesetz der *Multipa* folgend, abgesättigt wurde, als identisch mit unseren Stämmen vom Typ der Aschoffschen Vogesenstämmen bzw. des Stammes Berlin. Da aber v. Wassermann Gelegenheit hatte, die Pfeiffer-Fickerschen Ödemstämmen mit dem Originalstamm des Ghon-Sachsschen Ödembazillus morphologisch und kulturell, sowie nach ihrer Toxinbildung zu vergleichen und ihre Identität festzulegen, so stehen wir nicht an, infolge des Übereinstimmens unserer Stämme mit den Pfeiffer-Fickerschen Ödemstämmen auch diese als Ghon-Sachssche Ödembazillen anzusprechen. Damit sind diese Stämme aber auch weiter identisch mit den von den französischen Autoren als Erreger der *Gangrène gazeuse* beschriebenen, als *Vibrio septique* bezeichneten Anaerobenstämmen, von denen gleichfalls von Weinberg und Séguin, sowie Raphael und Frasey ein echtes Bakterientoxin hergestellt wurde, da Graßberger und Schattentfroh durch vergleichende Untersuchungen mit den Originalstämmen die völlige Übereinstimmung des Ghon-Sachsschen Ödembazillus mit dem Pasteurschen *Vibrio septique* auf Grund des morphologischen und kulturellen Verhaltens beweisen konnten. Auch hier hat die toxikologisch-serologische Prüfung den letzten Zweifel für die Identität dieser beiden Stämme beheben können, indem wir zeigen konnten, daß das von Leclainche und Vallée mit dem *Vibrio septique* hergestellte *Sérum plaies* und *Sérum polyvalent* das Toxin unseres beweglichen Butyrikus, dem der Ghon-Sachssche Ödembazillus zugehört, dem Gesetz der *Multipa* folgend absättigte. Die folgende Übersicht soll das soeben Ausgeführte erläutern und an Stelle längerer Ausführungen die morphologischen, kulturellen und pathogenen Eigenschaften dieser Stämme vor

Morphologie und Wachstum in	Ghon - Sachs- scher Bazillus nach Angaben der Autoren	Ghon - Sachs- scher Bazillus nach den An- gaben von v. Hübner	Ghon - Sachs- scher Bazillus nach den An- gaben von Köves	Vogesenstamm Aschoff und Mitarbeiter(nach eigener Prüfung)	Bac. oedemat. maligni nach Angaben von Pfeiffer- Bessau	Bac. oedemat. maligni I Ficker nach eigener Prüfung	Stamm Berlin - Klose nach eigener Prüfung
Gramfärbung	labil	—	labil	labil	labil	labil	labil
Fadenbildung	+	+	+	+	+	+	+
Sporen	+	+	+	+	+	+	+
Hirnbrei	—	unverändert, Reaktion sauer	unverändert, Reaktion sauer	unverändert, Reaktion sauer	unverändert, Reaktion sauer	unverändert, Reaktion sauer	unverändert, Reaktion sauer
Koag. Serum, Stichkultur	Gasbildung	Gasbildung	—	Gasbildung	Gasbildung, Verflüssigung verschiedenen Grades	Gasbildung, teilweise Verflüssigung	Gasbildung
Milch	Gerinnung, häufig sehr spät eintretend	Gerinnung, häufig später einsetzend	teils Gerinnung, teils unverändert	Gerinnung, häufig später eintretend	—	Gerinnung, zuweilen später eintretend	Gerinnung
Gelatine	Verflüssigung	Verflüssigung	—	meist Ver- flüssigung	—	Verflüssigung	Verflüssigung
Rotbergeragar	Reduktion	—	—	—	—	Reduktion	Reduktion
Pathogenität	Kaninchen, intravenös, Meer- schweinchen	Kaninchen, Meer- schweinchen	Kaninchen, intravenös, Meer- schweinchen	Kaninchen, Meer- schweinchen	Kaninchen, intravenös, Meer- schweinchen	Kaninchen, intravenös, Meer- schweinchen	Kaninchen, intravenös, Meer- schweinchen

Augen führen, wobei noch besonders hervorgehoben sei, daß sich alle Stämme als beweglich und peritrich begeißelt zeigten.

Für Meerschweinchen sind die Stämme dieser Gruppe zum Teil außerordentlich pathogen. 0,01—0,06 ccm 24stündiger anaerober, unter Wasserstoff gezüchteter Bouillonkultur töten bei intramuskulärer Einverleibung im Durchschnitt ein Meerschweinchen von 250 g innerhalb von 24 Stunden. Schon wenige Stunden nach der intramuskulären Infektion am Hinterbein entwickelt sich an der Impfstelle eine ödematöse, sich teigig anfühlende Anschwellung, die sich fortschreitend im weiteren Verlauf der Erkrankung über die Bauchwand bis hinauf an den Hals mit Übergreifen auf die Vorderbeine erstreckt. Eine Hautabhebung von der Unterlage durch Gasbildung und Einschmelzung der verbindenden Bindegewebsstränge, wie bei der durch den Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus ausgelösten Erkrankung, sahen wir bei der Infektion mit Reinkulturen niemals auftreten. Es war nur zuweilen bei Lebzeiten ein schwaches Knistern im Bereich der Impfstelle zu fühlen und in solchen Fällen zeigten sich dann bei Sektion im Unterhautzellgewebe Gasbläschen und Blasen bis zu Kirschkernegröße. Häufig fehlt die Gasbildung jedoch ganz, das Unterhautzellgewebe ist vielmehr im Bereich der ganzen ödematösen Anschwellung durchtränkt von einer leicht rötlich gefärbten Flüssigkeit, die nirgends freiliegt, sondern aus den Schnittflächen ausfließt. Einen zundrigen Zerfall der Muskulatur an der Impfstelle in der Ausdehnung, wie es bei den Infektionen mit dem Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus aus zu beobachten ist, haben wir nicht feststellen können, vielmehr ist die zum Teil lebhaft gerötete Muskulatur gleichfalls stark ödematös durchtränkt, etwas mürbe, durch die ödematöse Durchtränkung aufgelockert und mitunter von feinsten Gasbläschen durchsetzt. In der Bauchhöhle finden sich einige Kubikzentimeter rötlichtrüber Flüssigkeit, die Milz ist blutreich, aber nicht vergrößert, die Lungen sind häufig sehr blaß und inspiratorisch aufgebläht. Die Pleurahöhlen enthielten mitunter ebenso wie der Herzbeutel etwas seröses, rötliches Exsudat. In dem Exsudat der Bauchhöhle und Brusthöhle, sowie auf der Leberoberfläche werden neben einkernigen, spindelähnlichen zelligen Elementen und Lymphozyten zahlreiche Bazillen zum Teil in langen Fadenformen und Fadenverbänden angetroffen.

Die bei Kaninchen durch intravenöse Einspritzung von Kulturen erzeugten akuten Todesfälle sind wohl nur als Giftwirkung der gleichzeitig mit eingebrachten Toxine aufzufassen.

Schon Ghon und Sachs geben in der ersten Beschreibung ihres Ödembazillusversuchs Protokolle über die Einspritzung von Kulturfiltraten auf Versuchstiere wieder, aus denen wir jetzt nach Kenntnis der Wirkung des von unseren entsprechenden Stämmen gebildeten Toxins den Schluß ableiten dürfen, daß auch diese Forscher bereits ein Toxin von ihrem Stamm in den Händen gehabt haben, das aber von ihnen nicht weiter studiert worden ist. Während des Krieges stellte dann unabhängig voneinander Ficker von den Pfeiffer-Fickerschen Ödemstämmen und ich von unserem Stamm „Berlin“ ein Stoffwechselprodukt her, das sich nach seinen Eigenschaften als ein echtes Bakterientoxin erwies. Die Identität dieser Toxine von zwei zunächst als verschieden angesprochenen Stammtypen wurde nach Auffinden der Toxine einerseits durch die vergleichende morphologische, kulturelle und toxikologisch-serologische Untersuchung der in Betracht kommenden Stämme erbracht und

außerdem andererseits in neuerer Zeit noch erhärtet durch die toxikologischen Versuche, die Straub mit dem Toxin der Pfeiffer-Fickerschen Ödemstämme und Trendelenburg mit dem Toxin unseres Stammes „Berlin“ ausführten und über die weiter unten berichtet werden wird. Das als Toxin angesprochene Stoffwechselprodukt ist thermolabil. Erwärmen auf 56° bei einstündiger Dauer hebt seine Wirksamkeit völlig auf. In der Toxindarstellung folgte Ficker ganz den Angaben von Graßberger und Schattenfroh, welche dieselbe für die Toxingewinnung ihrer Rauschbrandbazillen gemacht haben. Er benutzte als Nährmedium Traubenzuckerbouillon mit Schlemmkreidezusatz und Paraffinüberschichtung, wie dieselbe auch von uns zur Züchtung des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus Verwendung gefunden hatte. Wir gewannen unser Toxin in unter Wasserstoff gehaltenen Bouillonkulturen, die 7 bis 9 Tage bei 37° gehalten wurden. Bakterienfreie Filtrate dieser Kulturen wurden zuerst durch Filtrieren durch Berkefeldkerzen, jetzt durch Zsigmondyfilter hergestellt, da nicht alle Berkefeldkerzen für das Toxinmolekül durchgängig sind. Die Haltbarkeit des Toxins unter Toluol im Eisschrank oder gefroren im Frigo aufbewahrt ist eine recht beschränkte, da anscheinend der Sauerstoff der Luft seine Zersetzung bedingt. Wenigstens gelingt es im Vakuum oder unter strengster Wasserstoffatmosphäre das Toxin monatelang hierdurch in ungeschwächter Wirksamkeit zu konservieren. Entsprechend dem Verhalten der Kulturen in Blutbouillon bilden die Stämme in Traubenzuckerbouillonkulturen auch Hämolyse, die ihre Wirkung gegenüber Menschen-, Meerschweinchen- und Kaninchenblutkörperchen, nicht aber auf Hühnerblutkörperchen ausüben.

Im Vordergrund der Erscheinungen bei Einverleibung des Toxins bei Versuchstieren stehen Störungen im Allgemeinbefinden der Tiere, die als Schädigungen der Zentren in der Medulla oblongata aufgefaßt werden müssen. So setzen sehr bald unter starkem Temperaturabfall dyspnöische Erscheinungen ein, die Atmung wird unregelmäßig und geschieht unter Zuhilfenahme der gesamten Atemhilfsmuskulatur. Bei intravenöser Zufuhr des Giftes tritt bei hinreichender Dosis der Tod in unmittelbarem Anschluß an die Einspritzung ein, die Tiere gehen nach wenigen kurzen Atemzügen unter Krämpfen und Paresen der Extremitäten zugrunde. Nach den Untersuchungen von Straub mit dem Toxin der Pfeiffer-Fickerschen Ödemstämme und den noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Trendelenburg mit dem Toxin unseres Stammes „Berlin“ treten bei intravenöser Giftzufuhr als erste Erscheinungen von seiten des Gefäßsystems und der Atmung eine Verlangsamung des Pulses, begleitet von einer geringen Senkung des allgemeinen Blutdruckes auf. Darauf folgt nach wenigen Sekunden eine nicht unbeträchtliche Blutdrucksteigerung und daran anschließend ein rapider Blutdruckfall auf Null mit endlich völligem Stillstand des Herzens. Die Schädigung der Atmung tritt deutlich später ein als die Herzschädigung. Das Herz steht in Diastole still. Straub folgert aus seinen Untersuchungen, daß der Tod der Tiere durch eine alleinige Herzwirkung erfolgt und daß die beobachteten Erscheinungen von seiten der Atmung sekundärer Natur sind. Nach seinen weiteren Analysen der Vergiftung am Herzen entspricht dieselbe in ihren Folgen der einer tödlichen Digitalisvergiftung, d. h. eine Ventrikellähmung unter maximaler Tonuszunahme, ein Verschwinden der Zirkulation durch Aufhebung des Fassungsraumes des Ventrikels. Demgegenüber muß aber hervorgehoben werden, daß bei intraperitoneal und intravenös

mit untertödlichen Dosen gespritzten Versuchstieren die dyspnoischen Atemstörungen schon lange Zeit vor dem Exitus einsetzen und das klinische Bild beherrschen, während das Herz in seiner Schlagfolge außer einer Verlangsamung keine Unregelmäßigkeiten aufweist, so daß die Schädigung des Atemzentrums keineswegs nur sekundärer Natur sein kann.

Bei subkutaner Verabreichung tritt eine von der Impfstelle ausgehende mäßige ödematöse Schwellung des Unterhautzellgewebes auf. Bei der Sektion findet man bei subkutaner Einspritzung im Bereich der Impfstelle ein leicht rötlich gefärbtes Ödem im Unterhautzellgewebe. In der Bauchhöhle kommt namentlich bei intraperitonealer Gabe ein einkernige Rundzellen enthaltendes, rötliches Exsudat in der Bauchhöhle zur Beobachtung. Die Nebennieren sind bei langsameren Verlauf der Erkrankung gerötet und zeigen vereinzelte Hämorrhagien. In der Brusthöhle findet sich nicht selten, vor allem bei intravenöser Darreichung in einigen Stunden tödlicher Gaben ein mäßiger seröser, leicht rötlich gefärbter Erguß, die Lungen weisen zuweilen Lungenödem auf.

Mit dem Toxin gelang es durch Immunisierung von Großtieren ein antitoxisches Serum herzustellen.

Entsprechend unseren Ergebnissen ist es auch den französischen Forschern, Weinberg, und Séguin Nicolle, Césari und Raphael, gelungen, von den Stämmen des *Vibrio septique* ein thermolabiles Toxin zu gewinnen, das in seiner Wirksamkeit nach den vorliegenden Literaturangaben dem Gift von unseren Stämmen der beweglichen Butyrikusgruppe entspricht.

Als dritten Erregertyp stellten wir endlich die Gruppe des beweglichen Putrifikus auf, oder wie dieselbe früher von uns bezeichnet wurde: „Gasödembazillen, die in ihrem chemischen Verhalten dem *Bac. putrificus* Bienstock nahestehen und auch serologisch von Putrifikuserum beeinflusst werden.“ Davon trennten wir zunächst als kulturell zwar ähnliche, serologisch aber scharf unterschiedene vierte Gruppe, die sog. K.I.-Stämme ab. Wir vereinigten in diesen beiden Gruppen alle die beweglichen und Sporen bildenden Stämme, die nach ihrem Chemismus dem Typ der Fäulniserreger zuzurechnen sind. Demgemäß bauen diese Anaeroben das Kasein der Milch nach Gerinnung und erstarrtes Pferdeserum unter Bildung von Fäulnisprodukten weiter ab und schwärzen intensiv den v. Hiblerschen Hirnbreinnährboden. Der Gramschen Färbung gegenüber verhalten sich diese Bakterien nicht einheitlich. Durch das bei Meerschweinchen erzeugte Krankheitsbild ist eine Abgrenzung gegenüber der durch die Stämme des beweglichen Butyrikus erzeugten Erkrankung nicht möglich, allerdings mit der Ausnahme, daß bei Infektionen mit den K.I.-Stämmen zuweilen eine Erkrankung beobachtet werden konnte, die völlig der von Novy für seinen Ödembazillus beschriebenen glich. Erst bei der Durchprüfung der hierher gehörigen Stämme auf ihre Fähigkeit, Toxine zu bilden, wurde eine weitere Klärung der Zusammengehörigkeit von bisher als verschieden angesprochenen Gasödembazillenstämmen aufgedeckt. Es gelang nämlich von einem kulturell typisch als Fäulniserreger wachsenden Gasödembazillenstamm K. 16b ein Toxin in Bouillonkulturen darzustellen, das nach seiner Wirksamkeit und nach der dem Gesetz der *Multipla* folgenden Absättigung durch das Antitoxin von Stämmen der beweglichen Butyrikusgruppe als identisch mit dem Toxin dieser Stämme angesprochen werden muß. Völlig unabhängig von uns wurde diese Tatsache auch von Ficker und v. Wassermann erhoben,

so daß demnach nach dem Vorschlag von Wassermanns experimentell therapeutisch diese Stämme trotz ihres abweichenden kulturellen Verhaltens der Gruppe des beweglichen Butyrikus zugeteilt werden müssen. Der von einer Seite erhobene Einwand, daß es sich bei diesen Kulturen aller Wahrscheinlichkeit um Mischkulturen gehandelt hat, wird dadurch widerlegt, daß bei Verunreinigungen von Kulturen des beweglichen Butyrikus — um eine solche könnte es sich nur gehandelt haben — mit einem apathogenen Stamm des *Bac. putrificus* Bienstock, Pfeiffers Uhrzeigerbazillen, jegliche Toxinbildung in Kulturen ausbleibt. Die gleiche Beobachtung machten Weinberg und Séguin, indem sie zeigen konnten, daß die Kulturfiltrate des *B. sporogenes* in vitro bei 37° das Toxin des *B. oedematicus* zerstörte.

So verbleiben danach in der Gruppe des beweglichen Putrifikus noch die sog. K.I.-Stämme und die apathogenen anaeroben Fäulniskeime, von Pfeiffer und Bessau nach der eigentümlichen Anordnung ihrer Sporen als Uhrzeigerbazillen benannt, die wohl identisch mit dem *Bac. putrificus* Bienstock sind. Diese Stämme peptonisieren Milch, verflüssigen rasch erstarrtes Pferdeserum und schwärzen Hirnbreinährböden intensiv. Für Meerschweinchen erwiesen sie sich als nicht pathogen, da es nicht gelang, Meerschweinchen durch die Infektion mit Reinkulturen zu töten. Mit meerschweinchenpathogenen Typen von Gasödembazillen aber vergesellschaftet erzeugen sie im Tierversuch eine putride Gewebseinschmelzung. Durch diese Fähigkeit vermögen sie wohl auch im Wundgewebe den eigentlichen Gasödemerregern die günstigen Bedingungen für ihre Entwicklung zu verschaffen.

Kulturell zeigen die K.I.-Stämme, wie folgende Aufstellung lehrt, mit den soeben beschriebenen eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung. Da dieselben sich als pathogen für Pferde, Esel, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, weiße Ratten und weiße Mäuse erwiesen und ein Krankheitsbild erzeugten, das klinisch und pathologisch-anatomisch der als malignes Ödem der Haustiere beschriebenen Erkrankung gleich, so glauben wir, daß sie mit den v. Hibler als Kochscher maligner Ödembazillus bezeichneten im Sinne der Tierärzte identisch sein dürften.

Morphologie und Kultur	Maligner Ödembazillus im Sinne von R. Koch nach v. Hibler	Maligner Ödembazillus im Sinne von R. Koch nach Kolle-Wassermann	Maligner Ödembazillus bei Tieren nach Hutyrá-Marek	K.-I.-Stämme
Gramfärbung	+	+	+	vorwiegend +
Fadenbildung	+	+	+	+
Sporen	+	+	+	+
Hirnbrei	Schwärzung	Schwärzung	Schwärzung	Schwärzung
Koag. Serum, Stiehkultur	Verflüssigung Abbau des Eiweißes	Verflüssigung Abbau des Eiweißes	Verflüssigung Abbau des Eiweißes	Verflüssigung Abbau des Eiweißes
Milch	Gerinnung, Abbau des Kaseins	Gerinnung, Abbau des Kaseins	Gerinnung, Abbau des Kaseins	Gerinnung, Abbau des Kaseins
Gelatine	Verflüssigung	Verflüssigung	Verflüssigung	Verflüssigung
Pathogenität	Meerschweinchen, Kaninchen	Meerschweinchen, Kaninchen	Meerschweinchen, Kaninchen	Meerschweinchen, Kaninchen

Dabei ist freilich zu sagen, daß auch bei den K.I.-Stämmen gelegentlich die Beobachtung gemacht werden konnte, daß die Schwärzung des Hirnbreis ausblieb. Das deckt sich mit dem von E. Fränkel für seine Ödemstämme erhobenen Befund, der ihn zur Ablehnung des Hirnbreinärbodens als Differenzierungsmittel veranlaßte.

Die bei Meerschweinchen nach der Infektion auftretende Erkrankung zeigte einerseits die von R. Koch als malignes Ödem beschriebenen Krankheits-symptome mit massenhaft Bakterien im Ödem des Unterhautzellgewebes und reichlich auch zu Fadenformen ausgewachsene oder in Verbänden als Scheinfäden auftretende Bakterien in der Bauchhöhle, andererseits konnte aber auch ein Krankheitsverlauf beobachtet werden, der dem von Novy für seinen Ödem-bazillus gegebenen an die Seite gestellt werden muß und den wir der bakteriell-invadierenden Erkrankung als toxämische gegenüberstellen möchten. Hierbei zeigten sich eine lokale Beschränkung der Bakterien an der Impfstelle, ein sehr starkes wasserklares Ödem im Unterhautzellgewebe, starke seröse Ergüsse im Brust- und zuweilen auch im Bauchraum.

Von diesen K.I.-Stämmen wurde von uns in unter Wasserstoff gezüchteten Bouillonkulturen ein giftiges Stoffwechselprodukt, ein Bakterienektotoxin, nachgewiesen. Dieses Toxin ist thermolabil, einstündiges Erwärmen auf 56° im Wasserbad macht es wirkungslos. Unter Toluol im Eisschrank aufbewahrt, behalten Filtrate mit größerer Giftigkeit wochenlang ihre Wirksamkeit unverändert bei. Mit dem Toxin konnte bei Versuchstieren ein typisches, mit Inkubation einsetzendes Krankheitsbild erzeugt werden, das in entsprechenden Dosen den Tod der Versuchstiere herbeiführte. Im Vordergrund der allgemeinen Krankheitserscheinungen steht eine allmählich einsetzende, sich stetig steigende Atemnot, die mit einem nach anfänglicher Steigerung einsetzenden Temperaturabfall einhergeht. Unter kurzen Krämpfen, oft auch blitzartig gehen die Versuchstiere zugrunde. Bei der Sektion findet sich bei subkutaner Toxingabe entsprechend einer im Leben zu beobachtenden ödematösen Schwellung ein hochgradiges, wasserklares Ödem im Unterhautzellgewebe, bei intraperitonealer Verabreichung treten zahlreiche Hämorrhagien in der Bauchwand- und Zwerchfellmuskulatur und ein fast wasserklares, vereinzelt Leukozyten und einkernige Rundzellen enthaltendes Exsudat in der Brust- und Bauchhöhle auf. An den inneren Organen findet sich außer den Erscheinungen des Lungenödems und einem zuweilen auftretenden Erguß im Herzbeutel nichts Besonderes. So übt dieses Toxin im Organismus einen schädigenden Einfluß auf das Gefäßsystem und die Zentren der Medulla oblongata aus.

Mit dem Toxin als Antigen gelingt es bei Pferden usw. ein spezifisches Antitoxin herzustellen, welches das Toxin dem Gesetz der Multipla entsprechend neutralisiert. Von v. Wassermann, der das Toxin der K.I.-Stämme auch von einem ihm aus Hamburg übersandten typischen Ödemstamm „Nägele“ gewinnen konnte, konnte gezeigt werden, daß dieses Toxin von dem von Graßberger und Schattenfroh hergestellten Rauschbrandantitoxin abgesättigt wird und daß diese Absättigung dem Gesetz des Vielfachen folgt, während das Toxin der beweglichen Butyrikusstämme in keiner Weise von diesem Antitoxin beeinflußt wird. Nachdem ich selbst durch gütige Vermittlung von Herrn Geheimrat Aschoff gleichfalls in den Besitz des Graßberger-Schattenfroschen Rauschbrandantitoxins gelangt war, kann ich diese Angaben bestätigen.

Nach den vorliegenden Literaturangaben ist nun aber das Rauschbrandantitoxin dieser Autoren mit Stämmen hergestellt worden, die aus typischen Rauschbranderkrankungen von Rindern stammten und demgemäß alle Kennzeichen der Nichtfäulniserreger aufwiesen, während unsere, dasselbe Toxin bildenden K.I.-Stämme dem Putrifikustyp zugerechnet werden müssen. Wir lernen hier also das Analogon für die schon früher (Stamm K. 16b) ausgeführte Tatsache kennen, nämlich, daß Gasödembazillenstämme ohne Rücksicht auf ihr chemisch-kulturelles Verhalten doch das gleiche Toxin bilden. Betrachten wir aber die Toxinbildung als die spezifischste und dominanteste Eigenschaft eines Bakteriums, so müssen wir auch die putrifizierenden K.I.-Stämme und die nicht putrifizierenden Rauschbrandstämme von Graßberger und Schattenfroh experimentell-therapeutisch der gleichen Bakterienart zuteilen. Und weiter geht daraus hervor, daß die tierischen Rauschbrandstämme von Graßberger und Schattenfroh verschieden gewesen sein müssen von den tierischen Rauschbrandstämmen Kitts und Foths, deren Toxine zwar vom Höchster Rauschbrandserum, nicht aber von dem Graßberger-Schattenfrohschen Rauschbrandantitoxin beeinflusst wurden. Das vermag vielleicht auch dafür eine Erklärung zu geben, daß hinsichtlich der Toxinbildung des Rauschbrandbazillus bisher recht widerstreitende Angaben vorliegen, wie die Untersuchungen von Leclainche und Vallée einerseits und Graßberger und Schattenfroh andererseits erweisen. Es ist wohl nach diesen Ausführungen kaum zu bezweifeln, daß wir unter dem alten Begriff „Rauschbrandbazillus“, der unter der Voraussetzung von der Erregereinheit der tierischen Rauschbranderkrankung geprägt wurde, eine Gruppe von anaeroben Bakterien, nicht aber eine einheitliche Bakterienart zu verstehen haben; denn hinsichtlich der Ätiologie erblicken wir in dem Rauschbrand der Tiere das Analogon zu der menschlichen Gasödemerkrankung in gleicher Weise, wie es hinsichtlich der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde bei der Erkrankung besteht. Das wird noch des weiteren dadurch bewiesen, daß von verschiedenen Seiten im Rauschbrandmaterial gleich wie bei der Gasödemerkrankung Stämme des unbeweglichen Butyrikus allein oder neben denen des beweglichen Butyrikus festgestellt wurden. So züchteten Pfeiffer und Bessau aus Muskelstücken eines an Rauschbrand verendeten Rindes den Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus. Wir selbst konnten in zwei Muskelstücken, die uns in zuvorkommenster Weise von Herrn Professor Kitt als Rauschbrandmaterial übersandt wurden, neben einem Stamm des beweglichen Butyrikus den Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus nachweisen, einen Befund, den gleichfalls v. Hibler und Kitt und in neuester Zeit auch Zeißler in mehreren Erkrankungsfällen von spontanem Rauschbrand der Rinder erheben konnten. Wir selbst haben endlich weiter bisher 8 sog. Rauschbrandbazillenstämme tierischer Herkunft toxikologisch-serologisch mit unseren Stämmen der beweglichen Butyrikusgruppe menschlicher Herkunft, für die Aschoff den Beweis der Pathogenität für Rinder erbracht hat, verglichen und durch die Immunitätsprüfung ihre experimentell-therapeutische Einheit beweisen können. Zu dem gleichen Ergebnis sind während des Krieges die französischen Forscher gelangt, die gleichfalls die Identität der Toxinbildung des *Vibrion septique* und des *B. Chauvoci* feststellen konnten. Daß aber auch Vertreter der dritten von uns aufgestellten Gruppe als Rauschbranderreger in Betracht kommen, das erhellt die von

v. Wassermann festgestellte Tatsache der Antitoxin-Toxinabsättigung von Graßberger-Schattenfroh'schen Antitoxin mit dem Toxin unserer K.I.-Stämme. Ich verkenne dabei nicht, daß der Einwand erhoben werden kann, daß die Pathogenität des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus für das Rind bisher nicht erbracht ist und daß der von Pfeiffer und Bessau erhobene Befund als ein Zufall gedeutet werden kann, indem die Züchtung des eigentlichen Rauschbrandbazillus in diesem Falle nicht geglückt ist. Wenn das auch zugegeben werden muß, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß wiederholt von den verschiedensten Seiten der Welch-Fränkelsche Gasbrand in Symbiose mit dem sog. Rauschbrandbazillus entsprechend unseren Befunden bei der menschlichen Gasödemerkrankung auch bei dem Rauschbrand der Rinder festgestellt wurde und daß ferner weiter als Erreger des Rauschbrandes zwei durch ihre Toxinbildung gut differenzierte Arten von Anaeroben nachgewiesen wurden.

Naturgemäß hat diese Feststellung von der Polyvalenz der Erreger des Rauschbrandes auch eine sehr wichtige praktische Bedeutung einerseits, was die Entschädigungsfrage der Besitzer an Rauschbrand gefallener Rinder anbelangt und andererseits, was die Zusammensetzung des als Impfstoff zur Schutzimpfung benutzten abgeschwächten Virus anbetrifft; denn wenn die Schutzimpfung nur mit einem Erregertyp vorgenommen wird, so sind naturgemäß auch die überall beobachteten Versager der Schutzimpfung zwanglos erklärt.

Endlich sei noch der schon von Graßberger und Schattenfroh ausgeführten Umzüchtung des unbeweglichen asporogenen Buttersäurebazillus gedacht, da Conradi und Bieling gleichfalls die Überführung des unbeweglichen Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus in den beweglichen Rauschbrandbazillus und umgekehrt geglückt ist, so daß diese Autoren deshalb als einheitlichen Erreger der menschlichen Gasödemerkrankung ihren *Bacillus sarcemphysematodes hominis* mit einem vegetativen Formenkreis A und einem sporogenen Formenkreis B annehmen. Uns ist diese Umzüchtung ebenso wie Eugen Fraenkel und Gaetgens trotz vielfacher dahin zielender Bemühungen nicht gelungen, wohl aber ist die einseitige Fortzüchtung auf erstarrtem Pferdeserum sehr gut zur Trennung sporenbildender und Eiweiß abbauender Stämme vom Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus zu benutzen, da schon nach wenigen Generationen erstere den auf Eiweiß schlecht gedeihenden Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus fast ganz verdrängen, so daß in daraus angelegten Schüttelkulturen fast nur Kolonien der Sporenbildner auftreten, wodurch ein müheloses Abimpfen einzelner Kolonien gewährleistet wird. Bevor also nicht weitere Untersuchungen die Conradi-Bielingschen Befunde bestätigen, müssen wir an der Polyvalenz und der strengen Spezifität der von uns aufgestellten Erregertypen festhalten. Den Prüfstein dafür, daß wir durch unsere Arbeiten zu einer richtigen Auffassung über die Ätiologie der menschlichen Gasödemerkrankung gelangt sind, bildet der Umstand, daß bisher, so weit uns bekannt, kein Anaerobienstamm als Erreger in nennenswertem Prozentsatz nachgewiesen worden ist, der von dem von uns hergestellten polyvalenten Gasödemserum K.W.A. im Tierversuch nicht beeinflusst wird.

Für die Diagnose über das Vorliegen einer Gasödemerkrankung lassen uns die bakteriologisch-serologischen Untersuchungsmethoden vorläufig noch im

Stich; denn einerseits hat der positive Befund selbst von pathogenen Gasödembazillenstämmen im Wundmaterial nach den vorliegenden Untersuchungen keine Beweiskraft dafür, daß tatsächlich auch eine Gasödemerkrankung entsteht, da die große Mehrzahl der Schußverletzungen als anaerob infiziert betrachtet werden muß, ohne daß nach den Erfahrungen des Krieges in mehr als 1—3 Prozent tatsächlich eine Gasödemerkrankung zum Ausbruch gelangt. Andererseits ist eine bakteriologische Diagnose nach der Art der vorliegenden Erregertypen im günstigsten Fall erst nach Tagen sicher zu stellen, so daß dieselbe für eine spezifische Therapie zu spät kommt, da in dieser Zeit das Schicksal des Patienten entschieden zu sein pflegt. Die Diagnosenstellung ist deshalb auf die klinischen Symptome unter Würdigung der pathologisch-anatomischen Veränderungen beschränkt.

In der Therapie stehen die chirurgischen Maßnahmen im Vordergrund des Handelns, aber die gründlichste Wundtoilette und selbst umfassende Eingriffe wie Amputationen vermögen häufig die rapid fortschreitende Erkrankung nicht aufzuhalten. Deshalb wurden schon im Anfang des Jahres 1915 Versuche unternommen, ein Schutz- und Heilserum herzustellen, mit dem die chirurgischen Maßnahmen wirksam unterstützt werden sollten.

Ehe darauf näher eingegangen wird, soll noch der von Conradi und Biebling empfohlenen Vakzination gedacht werden. Entsprechend ihrer Auffassung der Gasödemerkrankung des Menschen als das Analogon der tierischen Rauschbranderkrankung versuchten diese Autoren die Erfahrungen, die bereits über die Schutzimpfung der Rinder gegen Rauschbrand vorliegen, für die Therapie bzw. Prophylaxe der menschlichen Gasödemerkrankung nutzbar zu machen. Sie verwandten dafür das Rauschbrand-Serovakzin I der Höchster Farbwerke, das sie mehrmals den Verwundeten nach der Einlieferung in die Feldlazarette injizierten. Über die damit erzielten Ergebnisse sind nähere Mitteilungen bisher nicht veröffentlicht worden. Da das angewandte Präparat aber nur mit Stämmen des einen Erregertypus hergestellt ist, so muß sich allein aus dieser Tatsache nach unserer Auffassung von der Ätiologie der Gasödemerkrankung die Möglichkeit des Auftretens von Versagern ergeben.

Nachdem von Aschoff und seinen Mitarbeitern einerseits und von mir andererseits nachgewiesen werden konnte, daß mit den als Erreger der Gasödemerkrankung in Betracht kommenden Mikroorganismen bei Großtieren ein wirksames Schutz- und Heilserum hergestellt werden konnte, wurden auf Veranlassung des Feldsanitätschefs die Arbeiten zur Herstellung eines wirksamen Gasödemserums in Verbindung mit den Höchster Farbwerken von uns in großem Maßstabe fortgeführt. In Betracht kam nach unserer im vorstehenden ausführlich dargelegten Anschauung von der Ätiologie der Gasödemerkrankung nur die Herstellung eines polyvalenten, alle drei Erregergruppen umfassenden Gasödemserums. Das zuerst von den Höchster Farbwerken auf Grund unserer Vorarbeiten hergestellte und im Feldheer seit Dezember 1916 angewandte Gasödemserum wurde durch Immunisierung von Pferden und Maultieren mit Vollkulturen hergestellt, um die Möglichkeit, ein auch gegen die in den Kulturen gebildeten Stoffwechselprodukte, Toxine, wirksames Serum zu gewinnen, nicht außer acht zu lassen. Es stellte dieses Präparat demnach ein antibakterielles, also bakterizid-antitoxisch wirkendes Serum dar, das wirksame Quoten gegen die Gruppe des unbeweglichen und beweglichen Butyrikus enthielt. Von

der Aufnahme einer wirksamen Quote gegen die K.I.-Stämme mußte zunächst abgesehen werden, da sich der Immunisierung der Großtiere erhebliche Schwierigkeiten in den Weg stellten und da diese Stämme nur in einem relativ geringen Prozentsatz als Erreger nachgewiesen werden konnten. Mit dem Auffinden der Toxine war es im weiteren Verlauf dann möglich, die antitoxische Quote des Serums wesentlich zu erhöhen. Da weiter an der Serumlieferung für das Feldheer außer den Höchster Farbwerken auch die Behringwerke in Marburg und das Pharmazeutische Institut L. W. Gans in Oberursel beteiligt wurden, so wurde eine militärisch-staatliche Prüfung der abzunehmenden Serumoperationsnummern in der Gasödemabteilung der Kaiser Wilhelms-Akademie vorgenommen. Auf Grund eingehender experimenteller Untersuchungen wurden folgende Titer als Mindesttiter für das abzunehmende Gasödemmischserum vorgeschrieben:

Bis zum 1. VIII. 1918

für die Gruppe des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus bakterizid 0,1 ccm,  
 „ „ „ „ beweglichen Butyrikus bakterizid 0,1 ccm,  
 „ „ „ „ „ „ antitoxisch 0,05 ccm.

Vom 1. VIII. 1918 bis 15. IX. 1918

für die Gruppe des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus bakterizid 0,1 ccm,  
 „ „ „ „ beweglichen Butyrikus bakterizid 0,05 ccm,  
 „ „ „ „ „ „ antitoxisch 0,02 ccm.

Seit dem 15. IX. 1918

für die Gruppe des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus bakterizid  
 0,075 ccm,  
 „ „ „ „ beweglichen Butyrikus bakterizid 0,025 ccm,  
 „ „ „ „ „ „ antitoxisch 0,01 ccm.

Für Ende November 1918 war eine weitere Heraufsetzung der Titer geplant, so daß gefordert werden sollte:

für die Gruppe des Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus bakterizid 0,05 ccm,  
 „ „ „ „ beweglichen Butyrikus bakterizid 0,01 ccm,  
 „ „ „ „ „ „ antitoxisch 0,005 ccm.

Tatsächlich sind auch mehrere Operationsnummern eines solchen Mischserums von den Höchster Farbwerken zur Abnahme gelangt. Daraus ergibt sich, daß die Prüfungsstelle dauernd mit Erfolg bemüht gewesen ist, die an das fabrikmäßig hergestellte Gasödemserum zu stellenden Ansprüche zu erhöhen. Im einzelnen erfolgte die Auswertung der einzelnen Kontrollnummern in folgender Versuchsanordnung: Der bakterizide Titer wurde im Mischungsversuch ermittelt, indem die als Titer verlangte Serummenge einerseits mit fallenden Dosen virulenter, unter Paraffin gezüchteter, 20—24stündiger Blutbouillonkultur eines Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillenstammes und andererseits mit fallenden Dosen virulenter, unter Wasserstoff gezüchteter 20—24stündiger Blutbouillonkultur eines Stammes der beweglichen Butyrikusgruppe gemischt und intramuskulär Meerschweinchen in das enthaarte und sorgfältig mit Alkohol desinfizierte Hinterbein eingespritzt wurde. Die Kon-

trolltiere wurden unter denselben Bedingungen mit Gemischen von normalem Pferdeserum und Kulturen behandelt. Eine spezifische Einwirkung von Normalserum auf die Gasödembazillenkulturen haben wir bei Durchführung unserer vielen Hunderte von Versuchen nie feststellen können. Gingen die Kontrollen mit Normalserum-Kulturgemisch namentlich der Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillenstämme nicht zugrunde, so ergab die Sektion stets, daß es sich um eine Mischinfektion mit aeroben Keimen handelte, die zufällig meist wohl von der Haut mit eingebracht worden waren. Überhaupt wird im Tierversuch der Verlauf der Infektion mit Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillen wesentlich günstiger, wenn aerobe Keime beigemischt sind.

Die Ermittlung des antitoxischen Titers des Mischserums für das Toxin des beweglichen Butyrikus bzw. des beweglichen Putrifikus gestaltete sich so, daß die für 15 g intraperitoneal tödliche Dosis Toxin mit fallenden Serumdosen gemischt auf weiße Mäuse intraperitoneal verimpft wurde. Auch hier wurde der Beweis der Spezifität durch Kontrollen mit normalem Pferdeserum erbracht. In allen Versuchen wurde angestrebt, nur Tiere mit möglichst gleichem Körpergewicht zu verwenden. Die Serum-Kultur- bzw. Toxingemische wurden in kleinen Reagenzröhrchen hergestellt in der Weise, daß die gewünschte Mischung in 0,7 ccm Flüssigkeit enthalten war. Eine eventuell notwendig werdende Auffüllung bis zu diesem Volumen geschah ebenso wie die Herstellung der Verdünnungen mit steriler Bouillon. Vor der Benutzung wurden die Kulturen durch ein lockeres Glaswollefilter filtriert, um eine möglichst homogene Aufschwemmung zu erzielen. Die Tiere wurden drei Tage lang im Versuch beobachtet und danach das Ergebnis aufgezeichnet. Die eingegangenen Tiere wurden sezirt, um eine spezifische Erkrankung einwandfrei sicherzustellen.

Wie in der Kaiser Wilhelms-Akademie vorgenommene Versuche an Pferden gezeigt haben, kann der Gehalt des Gasödemmischserums an spezifischen Schutzstoffen noch weiter gesteigert werden, wenn man unter den behandelten Pferden eine sorgfältige Auswahl hinsichtlich ihrer Rasse, des Ansprechens auf die Immunisierung und ihres Ernährungszustandes trifft. Freilich ließ sich diese Maßnahme für die Darstellung des Serums im großen bei dem den Serumfabriken unter den Kriegsverhältnissen zur Verfügung stehenden durchweg leider sehr mäßigen Pferdmaterial nicht durchführen. Das in der Kaiser Wilhelms-Akademie unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte hergestellte Gasödemmischserum K.W.A. enthält wirksame Quoten für alle drei Erregertypen, und zwar betragen die Titer

für den Welch-Fränkelschen Gasbrandbazillus	bakterizid 0,01 ccm,
„ „ beweglichen Butyrikus	bakterizid 0,001 ccm,
„ „ „ „	antitoxisch 0,0005 ccm,
„ „ „ Putrifikus	antitoxisch 0,008 ccm.

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß mit einem solchen Serumpräparat auch die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit für den Menschen gesteigert wird.

Daraus ergibt sich für die Industrie die Forderung, im großen die Darstellung eines solch wirksamen Serumpräparates wie das Gasödemmischserum K.W.A. in der Zukunft anzustreben.

Die Anwendung des Gasödemserums muß auf Grund unserer experimen-

tellen Untersuchungen in erster Linie wie die des Tetanusserums eine prophylaktische sein und so frühzeitig wie möglich nach der Verwundung, möglichst auf dem Truppenverbandplatz gleichzeitig mit der vorgeschriebenen Einspritzung des Tetanusantitoxins erfolgen. Auch Straub kommt auf Grund seiner Versuche mit dem Toxin der Pfeiffer-Fickerschen Ödemstamme zu dem Ergebnis, daß das Maximum an Erfolgsaussicht für das Gasödemserum als Schutztherapie besteht. Die intramuskulär zu verabreichende Schutzdosis für den Menschen wurde auf 20 ccm festgesetzt. Dabei wurde aber ausdrücklich von uns gefordert, daß zur Erlangung einer zuverlässigen Schutzwirkung die Einspritzungen innerhalb der ersten drei Tage besonders im Anschluß an einen Transport, größeren Verbandwechsel oder chirurgischen Eingriff mehrfach in der Gabe von 10 ccm Gasödemserum ohne Rücksicht auf das Bestehen manifester Erscheinungen wiederholt werden sollten. Die Applikation der ersten Einspritzung hat intramuskulär in die Muskulatur, am besten der Gesäß- bzw. Brustgegend, der hauptsächlich verletzten Seite zu erfolgen. Bei den Wiederholungen müssen die Einspritzungen in die der verdächtigen oder hauptsächlich Wunde benachbarte Muskulatur, und zwar rumpfwärts, ausgeführt werden. Der Schutzimpfung sind zweckmäßig alle Verwundeten zu unterwerfen, da nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen praktisch alle Kriegsverletzungen als anaerob infiziert angesehen werden müssen, so daß in jedem Fall die Möglichkeit für den Ausbruch einer Gasödemerkrankung besteht.

Aber auch therapeutisch, d. h. nach Ausbruch der Erkrankung gegeben, vermag das Gasödemserum die chirurgischen Maßnahmen wirksam zu unterstützen, wie das unsere Tierversuche, die durch die Untersuchungen von Kolle und Sachs ihre Bestätigung gefunden haben, erwarten ließen. Die therapeutische Anwendung geschieht am besten intravenös, um dem Übertritt der Gasödembazillen in die Blutbahn sofort wirksam entgegenzuarbeiten bzw. um bei schon erfolgtem Einbruch oder bei schon erfolgter Resorption der Toxine den Organismus im Kampf dagegen zu unterstützen und zugleich örtlich durch intramuskuläre Umspritzung des Erkrankungsherdens an der Grenze zwischen krankem und gesundem Gewebe. Als Einzelgaben kommen für die intravenöse Einspritzung 20—60 ccm und für die intramuskuläre bis zu 150 ccm in Betracht. Ähnlich wie bei der Anwendung des Streptokokkenserums muß für eine wirksame Serumtherapie unbedingt die Wiederholung der Serumeinspritzungen in den ersten Tagen gefordert werden, da nach unseren Erfahrungen eine Reihe von Mißerfolgen durch den frühzeitigen Abbruch der Serumtherapie bedingt gewesen sind. Auch konnten wir in einem unter fortgesetzten Serumeinspritzungen zur Heilung gelangten schweren Gasödemerkrankungsfall trotz Rückgang der klinischen Erscheinungen bis zum fünften Tage die Krankheitserreger im strömenden Blut nachweisen. Das erhellt, daß das frühzeitige Aussetzen der Serumgabe ein Wiederaufflackern des Krankheitsprozesses durchaus wahrscheinlich macht.

Was darf man nun von der Behandlung mit einem polyvalenten antitoxisch-bakteriziden Immuserum für die Bekämpfung der Gasödemerkrankung in prophylaktischer und therapeutischer Beziehung erhoffen? Bei der Beantwortung dieser Frage ist zunächst die Tatsache in den Vordergrund zu stellen, daß wir uns der Grenzen, die sich für eine aussichtsreiche Serumbehandlung aus den Wundverhältnissen ergeben, stets bewußt gewesen sind. Es hat nie

in unserer Absicht gelegen, durch eine spezifische Serumbehandlung chirurgische Maßnahmen, vor allem eine gründliche Wundrevision und die Entfernung von Fremdkörpern auszuschalten. Das ist von uns bei jeder Gelegenheit betont worden und muß um so nachdrücklicher hervorgehoben werden, als man zur Bewertung der Serumwirkung bei seiner Anwendung geglaubt hat, die notwendigsten chirurgischen Maßnahmen, wie sie neben einer sorgfältigen Wundtoilette vor allem die peinliche Entfernung von Fremdkörpern jeglicher Art aus der Wunde darstellt, unterlassen zu können. Daß dabei sog. Versager auftreten mußten, liegt in dem Mechanismus der ganzen Erkrankung begründet. Daraus darf aber nicht ein Versagen der Serumtherapie abgeleitet werden. Jedem Praktiker ist es geläufig, daß Gasödemerkrankungen ohne jegliche meßbare Inkubation auftreten, so daß in dem einen Fall die Späteinspritzung des Tetanusantitoxins infolge der Tage dauernden Inkubation des Wundstarrkrampfes dem Verwundeten noch Rettung bringen kann, wo das Gasödems serum wegen schon fortgeschrittener, aber klinisch noch nicht manifester Infektion sich in der Schutzdosis nicht mehr als wirksam erweisen kann. So wird dann eine Schutzimpfung mit Gasödems serum, die wir im Beginn des Propagierens der Infektion mit der rasch fortschreitenden Vermehrung der Gasödembazillen vornehmen, dem Organismus nur unzureichende Schutzstoffe zuführen, um eine örtliche Kupierung des Krankheitsprozesses zu erreichen, eine Erscheinung, die wir bei jeder Serumbehandlung sehen können. Darum wurde von uns von vornherein gefordert, daß die Serumeinspritzungen in den nächsten Tagen nach der Verwundung, vor allem aber bei Vornahme größerer chirurgischer Eingriffe und längeren Transporten wiederholt werden müssen, um einen dauernden Schutz zu erzielen.

Des weiteren darf aber nicht vergessen werden, daß die Wirksamkeit des Gasödems serums naturgemäß auch ganz besonders von den durch die Verletzung geschaffenen Ernährungsbedingungen abhängig ist. So wird bei Verletzung oder operativer Unterbindung einer Hauptkörperschlagader das z. B. von der Brust eingespritzte Gasödems serum in dem Ausbruch einer Gasödemerkrankung in dem peripher davon gelegenen Körperteil nicht verhindern können, da durch diesen Eingriff die peripheren Gewebsteile auf das empfindlichste in ihrer Ernährung geschädigt sind und bis zur Ausbildung vollwertiger Kollateralen die Schutzstoffe auf die Erreger am Ort der Erkrankung nicht oder nur unvollkommen einwirken können. Während dieser kurzen Spanne Zeit finden aber die in jeder Granatverletzung vorhandenen Gasödembazillen in dem schlecht durchbluteten Wundgewebe alle Bedingungen für ihre Entwicklung und Vermehrung, die, wie schon wiederholt gesagt, so rapide erfolgt, daß schließlich im Kampf zwischen Schutzstoffen und Bakterien letztere die Oberhand gewinnen, zumal, wenn die Zuführung neuer Schutzstoffe, d. h. eine Wiederholung der Serumgabe verabsäumt wird.

Endlich muß noch kurz die sog. agonale Form der Gasödemerkrankung Erwähnung finden. Darunter sind Gasödemerkrankungen zu verstehen, die sich bei schwer ausgebluteten Verwundeten mit oft zahlreichen Verletzungen, womöglich mit Bauch- und Kopfschüssen oder auf dem Boden einer schweren Streptokokkensepsis entwickeln. Auch hierbei darf man bei der Insuffizienz des ganzen Kreislaufsystems ein Scheitern der Serumbehandlung mit Gasödems serum nicht diesem zur Last legen; denn wenn die Reaktionsfähigkeit

des Organismus zur Bildung spezifischer Rezeptoren geschwunden ist, dann muß auch eine Serumtherapie ihre natürlichen Grenzen finden, da wir durch Zuführung spezifischer Schutzstoffe doch vor allem einen Reiz auf den Organismus auszuüben beabsichtigen, der ihn zur selbsttätigen Produktion dieser Schutzstoffe anregen soll.

Fassen wir zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß durch die prophylaktische und therapeutische Anwendung des Gasödemerums das Vorkommen von Gasödemerkrankungen sich nicht wird absolut ausschließen lassen, zumal auch die Vielheit der als Erreger in Betracht kommenden Bakterien es als unmöglich erscheinen läßt, eine absolute Polyvalenz für das Serum zu erreichen. Trotzdem aber ist die Serumbehandlung in Verbindung mit chirurgischen Maßnahmen geeignet, die Morbidität und Mortalität dieser furchtbaren Kriegsseuche erfolgreich einzudämmen.

#### Literatur.

1. Aschoff, Zur Frage der Ätiologie und Prophylaxe der Gasödeme. Deutsche med. Wochenschr. 1916. 469.
2. Conradi und Bieling, Zur Ätiologie und Pathogenese des Gasbrandes. Münch. med. Wochenschr. 1916. 133, 1023, 1561.
3. — — Über Gasbrand und seine Ursachen. Berl. klin. Wochenschr. 1917. 449.
4. Ficker, Über ein Toxin des aus Gasbrandfällen isolierten *Bacillus oedematis maligni*. Med. Klinik 1917. 1181.
5. Fränkel, Eugen, Kritisches über Gasgangrän. Münch. med. Wochenschr. 1916. 476.
6. Gaehdgens, Vergleichende Untersuchungen über die Erreger des Gasbrandes und des malignen Ödems. Zentralbl. f. Bakt. Abteil. I. Orig. 80, 166. 1917.
7. Ghon und Sachs, Zur Ätiologie des Gasbrandes. Zentralbl. f. Bakt. Abteil. I. Orig. 34, 1903 u. 35, 1905.
8. Graßberger und Schattenfroh, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, herausgegeben von Kraus und Levaditi. Jena 1909.
9. v. Hibler, Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben. Jena 1908.
10. Köves, Rauschbrand- und Bradsot-ähnliche Krankheit der Schweine. Zentralbl. f. Bakt. Abteil. I. Orig. 80, 40. 1917.
11. Kolle, Sachs und Georgé, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen des Gasödemerums. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 86, 113. 1918.
12. Nicolle, Césari et Raphael, Etudes sur le Vibrion septique et le „Bacterium Chauvoci“. Ann. de l'Inst. Pasteur. 29, 165. 1915.
13. Passini, Ältere Erfahrungen über die Anaerobier des Gasbrandes. Wien. klin. Wochenschrift 1917. 203.
14. Pfeiffer und Bessau, Über bakteriologische Befunde bei den Gasphlegmonen Kriegsverletzter. Deutsche med. Wochenschr. 1917. 1225.
15. Raphael et Frasey, Toxine du vibrion septique et antitoxine correspondante. C. v. Acad. des scienc. 161, 361. 1915.
16. Weinberg et Séguin, Notes bactériologiques sur les infections gazeuses. C. v. Soc. de Biol. 78, 274. 1915.
17. — — Le B. oedematicus et la gangrène gazeuse. Ibid. 507.
18. — — Du sérum anti-oedematicus. Ibid. 552.
19. — — Réproduction expérimentale des formes putrides de la gangrène gazeuse. C. v. Soc. de Biol. 79, 1136. 1916.
20. Zacherl, Zur Differentialdiagnose der Gasbranderreger. Wien. klin. Wochenschr. 1917. 517.
21. Zeißler, Zur Züchtung des *Bacillus phlegmonis emphysematosae* Eugen Fränkel. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 878.
22. — Über die Reinzüchtung pathogener Anaerobier. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 86, 52. 1918.
23. — Untersuchungen über Serumschutz bei Gasödem. Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wes. 1918. Heft 68.
24. — Weitere Untersuchungen über Gasödemerum. Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wesen 1918. Heft 71.

**ERGEBNISSE**  
**DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-**  
**FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**WALTHER FROMME**  
**WEILSCHE KRANKHEIT. KRITISCHE ÜBERSICHT**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.  
Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.  
Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.  
Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.  
Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.  
Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.

Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.  
Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.  
Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleetwijk.  
Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süple.  
Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serundiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.  
Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.  
Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)  
Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)  
Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)  
Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.  
Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)  
Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pflüger und Dr. W. Halle.

Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.  
Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.  
Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.  
Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)  
Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)  
Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.  
Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)  
Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenauscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.  
Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.  
Über rationelle Massenernährung. Von Privatdozent Dr. Alfred Gigon.

Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.  
Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)  
Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)  
Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)  
Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.  
Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.  
Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.  
Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.  
Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.  
Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klinger.

Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.  
Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.  
Die Immunisierung gegen Malaria. Von Dr. A. Marxer.  
Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.  
Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

## II. Weilsche Krankheit.

Kritische Übersicht.

Von

**Walther Fromme-Dahlem.**

---

Die sog. Weilsche Krankheit oder ansteckende Gelbsucht (*Icterus infectiosus*) ist zuerst von Weil im Jahre 1886 im Deutschen Archiv für klinische Medizin an der Hand von vier Fällen aus den Jahren 1870 und 1882 beschrieben worden. Unter der abgekürzten Bezeichnung „Weilsche Krankheit“ verstand Weil eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende Infektionskrankheit, die ihm gegenüber verwandten Erkrankungen als einheitliches charakteristisches Krankheitsbild gut abgrenzbar erschien. Die Weilsche Veröffentlichung veranlaßte dann Fiedler, 13 Fälle einer ähnlichen Erkrankung, die er in den Jahren 1876 bis 1883 gesammelt hatte, bekannt zu geben. Auch Fiedler ist der Ansicht, daß es sich um ein *Morbus sui generis* handelt. Er gibt in seiner grundlegenden Arbeit aus dem Jahre 1888 eine präzise, im großen und ganzen auch heute noch zutreffende Beschreibung der Krankheit. Von zusammenfassenden Arbeiten sei ferner die Monographie von Hecker und Otto über die Weilsche Krankheit aus dem Jahre 1911 erwähnt, die ein vollständiges Bild über die damaligen Kenntnisse der Erkrankung gibt. Wertvolle Beiträge, besonders über Ätiologie und Epidemiologie der Erkrankung haben schließlich die umfassenden Untersuchungen der letzten Jahre geliefert. Sie führten zur Entdeckung des Erregers der Weilschen Krankheit.

Unabhängig voneinander hatten Untersuchungen in Deutschland und in Japan zu ziemlich übereinstimmenden Ergebnissen geführt. Am 21. 10. 1915 gaben Hübener und Reiter (a) bekannt, daß ihnen die Übertragung auf Meerschweinchen gelungen sei. Sie fanden in den Organen und im Blute der erkrankten Meerschweinchen regelmäßig Gebilde verschiedener Art, die sie als Erreger ansprachen, ohne indes über deren Natur ein Urteil zu äußern. In einer späteren Mitteilung (6. 1. 1916) beschreiben sie (b) diese Gebilde als Spirochäten und schlagen für sie die Bezeichnung *Spirochaete nodosa* vor. Fast gleichzeitig und unabhängig von Hübener und Reiter (a) erschien dann am 31. 10. 1915 aus den Feldlaboratorien von Uhlenhuth und Fromme eine gemeinsame Arbeit, in der ebenfalls von der Übertragung der Weilschen Krankheit auf Meerschweinchen berichtet wird.

Uhlenhuth und Fromme (a) fanden in den Lebern der gestorbenen Meerschweinchen nahezu regelmäßig sehr zarte schlanke, sich mäßig lebhaft bewegende Spirochäten mit flachen Windungen, die sie in ihren nachfolgenden Veröffentlichungen „*Spirochaete icterogenes*“ nennen und als Erreger der Weilschen Krankheit bezeichnen. Sie haben die Spirochäten dann auch in der Leber der an Ikterus gestorbenen Menschen nachgewiesen (21. 11. 1915).

In Japan waren Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a) zu ähnlichen Ergebnissen gekommen<sup>1)</sup>. Dort herrscht in einzelnen Gegenden eine epidemisch-endemische Infektionskrankheit, die unter ähnlichen Symptomen verläuft wie die Weilsche Krankheit in Europa und die von den Japanern gewöhnlich Weilsche Krankheit oder fieberhafter Ikterus genannt wird. Die klinischen Symptome der europäischen und japanischen Erkrankung stimmen größtenteils überein, jedoch besteht nach den Angaben der Japaner ein Unterschied in bezug auf die Mortalität, die Milz, die Intensität der Symptome und die Häufigkeit der Komplikationen. Die Mortalität ist in Japan wesentlich höher (bis zu 48%), die Symptome sind ausgesprochener und Komplikationen häufiger. Bezüglich der Milzvergrößerung dürften sich auf Grund der neuen Erfahrungen keine Unterschiede der deutschen Beobachtung gegenüber den japanischen Befunden ergeben. Für Meerschweinchen, die mit infiziertem Blut geimpft waren, wird von den Japanern eine kürzere Krankheitsdauer angegeben, als unseren Erfahrungen entspricht.

Ob die in Japan beobachtete „Weilsche Krankheit“ mit der europäischen identisch ist, läßt sich demnach noch nicht mit Bestimmtheit behaupten. Um das zu entscheiden, sind vergleichende Untersuchungen über die in Japan und Deutschland gefundenen Erreger (*Spirochäten*) notwendig. Es könnte sich zum mindesten — wie bei Rekurrens — um verschiedene Krankheitsformen handeln. Nach den Untersuchungen von Noguchi (a) bestehen in der Tat quantitative Unterschiede der Immunitätsreaktionen zwischen den japanischen, amerikanischen und europäischen Rassen der *Spirochäten*. Immerhin zeigen nicht nur die klinischen, sondern auch die experimentellen und epidemiologischen Befunde so weitgehende Übereinstimmung, daß die europäischen und japanischen Beobachtungen vergleichend zur Kennzeichnung einer einheitlichen Erkrankung verwendet werden dürfen.

Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a) gaben März 1916 — nach vorangegangenen Veröffentlichungen in japanischen Zeitschriften seit Februar 1915 — bekannt, daß ihnen die Übertragung der Weilschen Krankheit auf Meerschweinchen und in der Leber infizierter Meerschweinchen der Nachweis von *Spirochäten* gelungen sei, die sie *Spirochaete icterohaemorrhagiae* nannten. Die Krankheit bezeichnen die Japaner dementsprechend als *Spirochaetosis icterohaemorrhagica*. Sie wiesen dann diese *Spirochäten* auch im Blut erkrankter Menschen und in den Organen Verstorbener nach.

Den Veröffentlichungen von Hübener und Reiter, Uhlenhuth und Fromme und Inada, Ido und ihren Mitarbeitern folgten zahlreiche Arbeiten,

<sup>1)</sup> Die japanischen Arbeiten wurden am 1. 3. 1916 in Baltimore veröffentlicht, während die grundlegenden Arbeiten der deutschen Autoren bereits Ende 1915 erschienen waren. Die Angaben von Martin und Pettit (c) und ihren Referenten, daß die japanischen Untersuchungen der Ausgangspunkt für die deutschen Arbeiten gewesen seien, sind unzutreffend.

die zu einer wesentlichen Bereicherung unserer Kenntnisse über die Weilsche Krankheit führten.

### Verbreitung.

In Deutschland ist die Erkrankung anscheinend selten aufgetreten und im allgemeinen nur wenig bekannt. Eine Reihe von Epidemien unter der Militärbevölkerung wurden beobachtet. In größerem Umfange sind im Sezessionskriege (1861—1865) Erkrankungen an infektiösem Ikterus vorgekommen, indem über 40000 Mann, d. h. etwa 2% der Truppenstärke erkrankten. Es muß jedoch als zweifelhaft gelten, ob diese Erkrankungen als Weilsche Erkrankung aufzufassen sind, ebenso wie die auch z. B. im Kriege 1870/71 beobachteten Häufungen an Gelbsucht, die als *Icterus catarrhalis* bezeichnet wurden. Nach dem Sanitätsbericht hatten die preußischen Truppen während des ganzen Krieges 2344 Fälle mit 16 Todesfällen, die sächsischen 407 mit 4 Todesfällen, die bayerischen Truppen 1311 mit 1 Todesfall. Beim 1. bayerischen Armeekorps traten die Erkrankungen in den Monaten Februar bis Mai gehäuft auf, so daß 2,4% der Truppenstärke erkrankte. Nach Auftreten und Verlauf der Erkrankungen handelte es sich um eine mit Gelbsucht verlaufende Erkrankung offenbar infektiösen Charakters, die mit der Weilschen Krankheit wohl nichts zu tun hat. Zu dieser Annahme neigt man um so mehr, als auch in dem eben abgelaufenen Weltkriege über epidemieartig auftretende Erkrankungen von Gelbsucht berichtet wird, deren klinische Erscheinungen ebenfalls nicht recht auf die bei Weilscher Krankheit gemachten Beobachtungen passen (v. Benczur, Wiener, Arzt, Campbell, Deszimirovics, Hank, Willcox, Hatiegan, Paiseau, Cantacuzène, Bourcart und Laugier, Bompiani und Jovene u. a.).

Erwähnt sei, daß auch in einigen Gegenden Deutschlands im Frühjahr als *Icterus catarrhalis* bezeichnete Erkrankungen gehäuft beobachtet werden, die wie eine Infektionskrankheit auftreten und verlaufen. So berichtet Schultze über eine eigentümliche epidemische Form, die im ersten Kriegesemester in Bonn zur Beobachtung kam. Naunyn glaubt, daß es sich bei vielen Fällen von *Icterus catarrhalis* um eine Infektionskrankheit handelt. L. R. Müller ist der Auffassung, daß das Krankheitsbild des fieberhaften infektiösen Ikterus von verschiedenartigen Infektionserregern ausgelöst werden kann. Ich selbst konnte bei Untersuchungen in Düsseldorf im Frühjahr 1919 die Annahme, daß es sich bei solchen mit Gelbsucht verlaufenden Erkrankungen um Paratyphus handelt, serologisch nicht ausreichend stützen, da sich Agglutinine im Blutsrum nur bei einigen Kranken nachweisen ließen. Ein gewisser Verdacht auf Weilsche Krankheit bestand jedenfalls. In zwei Fällen war die Untersuchung auf Weilantikörper jedoch negativ; in dem einen Falle ist das Ergebnis wegen zu kurzer Beobachtung allerdings nicht ausreichend gesichert. Von Interesse war dagegen der Nachweis von Antikörpern bei einer mit außerordentlich ausgesprochenem Ikterus einhergehenden Paratyphus-B-Erkrankung. Der klinische Verlauf und der regelmäßige Nachweis der Paratyphus-B-Bazillen im Blut und in den Entleerungen der Erkrankten sowie ein hoher Agglutiningehalt für Paratyphus-B-Bazillen ließen an der Diagnose keinen Zweifel. Immerhin war der Verdacht, daß vielleicht eine Komplikation mit Weilscher Erkrankung vorlag, nicht ganz von der Hand zu weisen. Bei der Prüfung des Serums auf Weilantikörper ergab sich, daß im Mischversuch 0,1 und 0,01 ccm Serum 1 ccm Meerschweinchenvirusblut unwirksam machten, während 0,01 ccm nicht ausreichte, die tödliche Wirkung von 1 ccm Virusblut zu beeinflussen. Antikörper für Weilsche Spirochäten waren also zweifellos vorhanden. Dies Ergebnis kann nun verschieden beurteilt werden. Es könnte eine nicht spezifische Reaktion vorliegen, die z. B. bei an starkem Ikterus Erkrankten vorkäme. Bisher liegen Beobachtungen hierfür nicht vor. Diese Annahme würde die praktische Brauchbarkeit des indirekten bakteriologischen Nachweises der Weilschen Krankheit entsprechend einschränken. Oder es handelte sich

um eine Mischinfektion von Weilscher Krankheit und Paratyphus B bzw. um einen Paratyphus nach früher überstandener Weilscher Erkrankung, deren Antikörper, wie Bäumler, Uhlenhuth und Fromme (i) beobachtet haben, bis über 22 Jahre nach der Erkrankung nachgewiesen werden können. Wenn auch in Düsseldorf Erkrankungen an Weilscher Krankheit in den letzten Jahren nicht beobachtet worden sind, so ist nach den neuerdings sich mehrenden Befunden von Weilspirochäten bei Ratten offenbar mit einer weiten Verbreitung des Infektionsstoffes zu rechnen, dessen Virulenz allerdings großen Schwankungen unterworfen zu sein scheint. So verläuft die Erkrankung in Japan z. B. schwerer (bis zu 48% Mortalität) als in Deutschland. Es ist wohl damit zu rechnen, daß entsprechend einer stark herabgesetzten Virulenz auch das klinische Bild nicht nur der einzelnen Erkrankung, sondern auch der Gesamterkrankungen bei Häufungen und Epidemien von dem typischen Verlauf erheblich abweichen kann.

Man wird daher mit dem Ausbleiben dieser oder jener für Weilsche Krankheit sonst charakteristischen Zeichen rechnen müssen und die Zugehörigkeit von Erkrankungen zur Weilschen Krankheit mit Vorsicht beurteilen. So weisen unter Umständen auch Fälle von Icterus catarrhalis eine Reihe von klinischen Symptomen auf, die an eine abgeschwächte Form von Weilscher Krankheit erinnern (L. R. Müller, Ad. Schmidt u. a.). Meerschweinchenimpfungen, vor allem auch der Nachweis vorhandener etwaiger Antikörper, sind zur Entscheidung heranzuziehen. Die Frage der Zugehörigkeit bestimmter Erkrankungen zu dem ätiologisch und meist auch klinisch gut gekennzeichneten Begriff der Weilschen Krankheit wird weiterhin erschwert durch die neuerdings beschriebenen mit Ikterus einhergehenden Erkrankungen, als deren Erreger ebenfalls Spirochäten von einem der Spirochäte icterogenes ähnlichem Aussehen angesehen werden.

Abgesehen vom Gelbfieber, das der Weilschen Krankheit sehr ähnlich ist, mit dieser auch identifiziert wird (Nishi) und nach den Untersuchungen von Noguchi (b, f—i) auch eine Erkrankung ist, die durch Spirochäten (*Leptospira icteroides*) hervorgerufen wird, die mit der Spirochaete icterogenes große Ähnlichkeit haben, sind hier Beobachtungen zu erwähnen, die an verschiedenen Orten gemacht wurden. So beschreiben Manine, Cristau und Plazy eine Epidemie von Gelbsuchterkrankungen in dem französischen Seeorort Lorient. Näher studiert ist sie von Cristau und besonders von Pettit (a), der eine Spirochäte fand, die sich durch ihre regelmäßigeren Windungen, sowie durch ihre mangelnde Pathogenität Meerschweinchen gegenüber von der Spirochaete icterogenes unterscheidet. Die Spirochäte von Lorient — Fiessinger (b) schlägt die Bezeichnung *Sp. pettiti* und für die Krankheit *Spirochaetosis française* vor — ließ sich regelmäßig im Urin (Zentrifugat) nachweisen. Klinisch weicht die Erkrankung in Einzelheiten von der Weilschen Krankheit ab. Sie erwies sich als sehr kontagiös, indem innerhalb 3 Monaten 1 Arzt, 1 Laboratoriumsdiener und 3 Schwestern erkrankten. Unter 100 Kranken wurden 5 Todesfälle beobachtet.

Bei dem japanischen Siebentagefieber (Nanukayami) haben neuerdings Ido, Ito und Wani ebenfalls Spirochäten (*Sp. hebdomadis*) als Erreger der Krankheit festgestellt. Diese Spirochäten hatten das Aussehen der Spirochaete icterogenes. Bei jungen Meerschweinchen geht die Infektion selbst per os und durch die nicht rasierte Haut an. Durch Tierversuche lassen sich die Spirochäten beim Menschen in den ersten Krankheitstagen im Blute, später im Urin nachweisen. Die Übertragung erfolgt anscheinend durch Feldmäuse (3% infiziert).

Auch Netter und Salanier haben in Paris und Umgebung fieberhafte, offenbar infektiöse Erkrankungen beobachtet mit Spirochäten im Urin ähnlich den Spirochäten von Lorient. Erwähnt seien ferner Untersuchungen von Garnier und Reilly, von Sisto (Erkrankungen in Udine), von Fiessinger, Schöffner (*Spirochaete icterohemoglobinuriae*), Salomon und Neven, Patterson, Nankivell und Sundeil, Couvy und Dujarric, Stoddart. In diesem Zusammenhange verdienen auch die Spirochätenbefunde beim Fünftagefieber (Wolhynisches Fieber, *fièvre des tranchées*, trench fever) Erwähnung.

Auf diese Verhältnisse mußte kurz eingegangen werden, um darzutun, daß die richtige Erkennung der Erkrankung — besonders vor der Entdeckung der Erreger war die Umgrenzung schwierig — nicht immer leicht ist, andererseits aber für die Beurteilung der Häufigkeit und des geographischen Vorkommens der Weilschen Krankheit vorausgesetzt werden muß.

Sichergestellt ist jedenfalls, daß die Weilsche Krankheit, zum mindesten eine ihr sehr nahestehende Erkrankung, in Japan ziemlich verbreitet ist. Sie ist wahrscheinlich identisch mit der zuerst von Griesinger 1852 in Kairo beobachteten und mit dem noch jetzt in Alexandrien, Smyrna und anderen Orten vorkommenden und von Kartulis und Diamantopulos beschriebenen biliösen Typhoid. Dieser Annahme Fiedlers tritt neuerdings auch Hübener (a) und Valassopoulos bei.

Im Kriege sehen wir die Weilsche Krankheit in bestimmten Gegenden häufiger vorkommen (Hübener und Reiter, Uhlenhuth und Fromme, L. R. Müller, Schott, Sick, Klieneberger, Hauck, Klose, Strasburger, Thörner, Harzer u. a.). Unsere beobachteten Fälle verteilen sich vorwiegend auf die Gegend an der Aisne und an der Maas in Nordfrankreich. Auch auf dem östlichen und südöstlichen Kriegsschauplatz sind Weilerkrankungen festgestellt. Stokes und Ryle u. a. berichten 1916 über Fälle an der englischen Flandernfront, Garnier und Reilly (f) 1917 über zahlreiche Erkrankungen im französischen Heere, desgleichen Wilmaers und Renaux unter den belgischen Truppen. Nach Monti beobachteten Moreschi und Carpi, Magnaghi und Sella sowie de Veratti Weilerkrankungen an der italienischen Front von Trient und am Isonzo.

Nach Dörr und Ruß ist Weilsche Krankheit beobachtet in Europa in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Belgien, Holland, Österreich-Ungarn, England, Polen, Rußland, Schweden, auf den Inseln Lissa, Minorca, Malta, an den Küsten des Mittelmeeres (Ägypten, Smyrna), in Asien (Indien), in Amerika Washington, Yorktown, Chikahominy-River, Ostini, Tennessee, Martinique). Ferner ist Weilsche Krankheit festgestellt in Brasilien (Arago), Para (Mc Dowell), am Amazonenstrom (da Matta), in New Orleans (Stimson). Ob es sich in diesen Fällen indes immer um Weilsche Krankheit gehandelt hat, ist nach den obigen Ausführungen zweifelhaft.

Die geographische Verbreitung der *Spirochaete icterogenes* ist offenbar eine allgemeinere als die der Weilschen Krankheit. So sind Spirochäten in Ratten nachgewiesen in Japan, in Frankreich, in Straßburg, in Berlin, in England, in Spanien, Italien, in Nordafrika, in Brasilien, in Peru, in Guayaquil. In einzelnen wird auf diese Verhältnisse später eingegangen (siehe Seite 61 ff.). In einigen dieser Orte sind, wie berichtet wird, menschliche Fälle von Weilscher Krankheit nicht vorgekommen. Bei anderen wiederum, in denen Weilsche Krankheit aufgetreten war, erwies sich die Zahl der spirochätenträgenden Ratten als besonders hoch. Die Annahme erscheint berechtigt, daß in manchen Fällen die Weilsche Krankheit nicht erkannt wurde.

### Klinischer Verlauf.

Den klinischen Verlauf der Weilschen Krankheit hat Weil bereits ziemlich erschöpfend geschildert. Nach ihm gab an der Hand eigener Beobachtungen

Fiedler eine genaue Beschreibung. Von Autoren, die vor Weil bereits Krankheitsbilder beschreiben, denen offenbar Weilsche Erkrankungen zugrunde lagen, sei Eudes genannt, der 22 Fälle von Ikterus unter Soldaten in St. Dié beobachtete.

Sichere Angaben über die Inkubationszeit liegen nicht vor. Das ist deshalb auch wohl nicht möglich, weil nach allen bisherigen Beobachtungen eine Übertragung von Mensch zu Mensch als Regel nicht in Betracht kommen dürfte. Inada und Ido, Kaneko, Hoki, Ito, Wani, Okuda (b), die über zur Beobachtung besonders geeignetes Material verfügten, rechnen mit einer Inkubationszeit von 5—7 Tagen, selten bis zu 13 Tagen. Du camp berechnet eine Inkubation von 5 Tagen, Hecker und Otto geben mindestens 7 Tage an, Uhlenhuth und Fromme, die 1—3 Wochen annehmen, teilen eine Beobachtung mit, nach der ein Arzt an Weilscher Krankheit erkrankte, der Weil-krankte behandelte und sich besonders mit Urinuntersuchungen befaßt hatte. Seit Beginn seiner Tätigkeit bis Ausbruch der Erkrankung waren 18 Tage vergangen, so daß die Inkubationszeit demnach in diesem Falle nicht über 18 Tage gedauert haben würde. Hübener (a) berechnet in drei geeigneten Fällen eine Inkubationszeit von wenigstens 7, von höchstens 9 bzw. 11 Tagen. Krumbein und Frieling beschreiben zwei Fälle, die sich höchstwahrscheinlich an einem an klinisch Weilscher Krankheit erkrankten Hunde infizierten. Unter Annahme der Richtigkeit dieser Voraussetzung würde infolge bestimmter Anhaltspunkte in dem einen Falle eine Inkubation von 19 Tagen, in dem anderen Falle eine solche von wenigstens 21 Tagen zu berechnen sein. Bei einer Laboratoriumsinfektion sahen Martin und Pettit (h) 8 bzw. 6 Tage nach der Infektionsmöglichkeit eine typisch verlaufende Erkrankung mit Fieber beginnen.

Die Krankheit beginnt plötzlich mit mehr oder weniger stark ausgeprägtem Schüttelfrost oder auch nur leichtem Frösteln, ausgesprochenem Krankheitsgefühl, Fieber, Kopfschmerzen, meist in der Stirngegend. Charakteristisch, wenn auch nicht immer sehr ausgesprochen, sind die gleich anfangs auftretenden Muskelschmerzen, besonders der Beine und der Wadenmuskulatur. Die Kranken geben oft an, daß sie sich auf den Beinen nicht halten können. Die Muskelschmerzhaftigkeit ist oft außerordentlich hochgradig. Die geringste Berührung der Waden löst die heftigsten Schmerzen aus. Die Beteiligung der Nackenmuskulatur kann Nackenstarre und das Bild von Meningitis vortäuschen.

Appetit fehlt, die Zunge ist trocken, zum Grunde hin gelbbraunlich belegt. Nicht selten besteht Brechreiz und Brechen. Durstgefühl ist vermehrt.

Von besonderem Interesse ist mit Rücksicht auf die Eintrittspforte der Spirochäten der Befund der Rachenorgane. Die Rachenschleimhaut ist meist leicht gerötet. So stellten Trembur und Schallert katarrhalische Veränderungen fast immer fest. Hauck konnte keine krankhaften Veränderungen nachweisen und führt gelegentliche Hals- und Schluckbeschwerden auf die Trockenheit der Schleimhäute zurück. Nach Gross und Magnus-Alsleben waren die Halsorgane wenig gerötet, einige Male wurde geringe Tonsillenschwellung mit kleinen Pfröpfchen gefunden. Ebenso wie Hilgermann fand auch Wiggers regelmäßig Rötung und Schwellung der Rachenorgane, in einem Falle starke Quellung des Zäpfchens und der Gaumenbögen. Möllers (a) fand unter 63 genauer verfolgten Fällen in 68% Schluckbeschwerden und Halsschmerzen. Unerhebliche Rötung des Rachens sah Strasburger bei

einem Drittel seiner Fälle. Zervikaldrüsenschwellungen fanden sich auch bei anderen Krankheiten. Nach Klieneberger sind anginöse Erscheinungen, wie Schluckbeschwerden, Trockenheit im Halse als meist rasch sich zurückbildende Anfangerscheinungen gewöhnlich. Schott sind Veränderungen der Halsorgane nicht aufgefallen. Hauck erwähnt ferner einen ammoniakähnlichen Geruch, der besonders bei Schwerkranken wahrgenommen wird. Ein ähnlicher Geruch machte sich am Sektionstisch bemerkbar (Oberndorfer).

Zwerchfellkrampf (Singultus) ist nicht selten eine Qual der Kranken.

Regelmäßig kann man einen eigentümlichen Glanz der Augen beobachten. Man findet Gefäßfüllung der Augenbindehaut. Auf auffällige Druckempfindlichkeit der Bulbi während der ersten Krankheitstage macht besonders Hauck aufmerksam.

Die Funktion der Nieren ist meist gestört. Findet man keine Veränderungen im Urin, so kann das daran liegen, daß zu spät untersucht ist. Die Störung verschwindet also gelegentlich bald wieder, wie auch Klieneberger angibt. Indes gibt es nach Krehl auch Fälle ohne Eiweiß im Urin. Es kann aber zu beträchtlichen Eiweißausscheidungen kommen. Das Harnsediment enthält granulierte und hyaline Zylinder, Nierenepithelien, rote Blutkörperchen. Hauck stellt in 21% der Fälle Albuminurie ohne pathologischen Sedimentbefund fest. Gallenfarbstoff und Gallensäure sind lange nachweisbar. In schweren Fällen kann es zur völligen Anurie kommen, die bis zu drei, ja vier Tagen andauern kann (Bäumler, Klieneberger u. a.). Der Harnstoffgehalt sinkt auf ein Minimum.

Der Diazoreaktion kommt keine diagnostische Bedeutung zu; sie ist meist negativ. Ödeme werden selten beobachtet (Wiggers, Bäumler, Klieneberger, Trembur und Schallert u. a.).

Im weiteren Verlauf bildet sich in der Regel vom zweiten bis sechsten Tage ab, selten erst später unter Steigerung der Krankheitszeichen, gelegentlich unter Abfall der Körperwärme die Gelbsucht aus, die sich zuerst an der gelblichen Verfärbung der Sklera bemerkbar macht. Der Ikterus zeigt Übergänge vom zitronengelben zum tief okergelben Farbenton. Er hält oft bis weit in die Rekonvaleszenz an, indem er allmählich ins Graugelbe übergeht.

Herpes, Erytheme, kapilläre Blutungen in Haut und Schleimhäute werden häufig beobachtet. So kommt es besonders zu Blutungen der Nasenschleimhaut, die gelegentlich zu heftigstem, lebensbedrohenden Nasenbluten führen. Bluthaltiger Auswurf ist nicht selten. Ferner treten in seltenen Fällen blutiges Erbrechen, blutige Darmentleerungen sowie Blutharnen auf.

Mit dem Auftreten der Gelbfärbung läßt sich meist eine Vergrößerung und Druckempfindlichkeit der Leber feststellen. Die Beschwerden von seiten der Leber- bzw. Gallenblase beherrschten in einem Falle von Trembur und Schallert das Krankheitsbild so, daß auf Grund der Annahme einer Cholelithiasis zur Operation (Flörcken) geschritten wurde, die indes keinerlei Störungen im Gallenabfluß feststellen konnte.

Nach Weil gehört die Milzvergrößerung zu den charakteristischen Symptomen der Weilschen Krankheit. Auch Fiedler konnte in der größten Mehrzahl der Fälle, besonders in der ersten Zeit der Erkrankung, Schwellung der Milz nachweisen, die häufig eine beträchtliche Größe erreicht. Die Japanner (a) fanden in 10% Milzvergrößerung. Schott hat bei einem Teil seiner

Patienten Milzschwellung in der zweiten Fieberperiode beobachtet. Klieneberger fand häufig Milzschwellung. Er spricht allerdings von einer meist erfolgenden Rückbildung in der ersten oder zweiten Krankheitswoche.

Die Angaben über die Häufigkeit von Milzschwellung bei Weilscher Krankheit sind auffallend widersprechend. Nicht nur unterscheiden sich darin, wie erwähnt, Einzelfälle innerhalb einer Epidemie. Das Verhalten der Milz scheint auch für bestimmte Epidemien charakteristisch zu sein. In einigen Epidemien ist die Milzvergrößerung vermißt worden, bei anderen war sie vorhanden. So stellte Griesinger bei den als biliöses Typhoid bezeichneten Erkrankungen in Kairo regelmäßig Milzvergrößerung fest, während bei den von Kartulis und Diamantopoulos beschriebenen Epidemien in Alexandrien und Smyrna Milzschwellung vermißt wurde. Nach Hecker und Otto schwankt sie von 6—97<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Nach unseren eigenen Beobachtungen wurde bei reinen Fällen von Weilscher Krankheit keine Milzvergrößerung gefunden.

Auch im Tierversuch beobachtet man keine Milzvergrößerung. Es ist daher ein bemerkenswerter Befund, wenn Ungermann bei subchronischer Erkrankung von Meerschweinchen, erzielt durch abgeschwächte, lange fortgezüchtete Kulturen — 165. Passage zuvor auf 40° erwärmt — beträchtlichen Milztumor sowie allgemeine Drüenschwellungen beobachtete, während der Ikterus zurücktrat. Die Milz von an Weilscher Krankheit eingegangenen Meerschweinchen, die mit frisch gewonnenem Virus geimpft werden, ist sonst regelmäßig klein und das Organ, das eigentlich die geringsten krankhaften Veränderungen zeigt.

Milztumoren bei Weilscher Krankheit scheinen mir daher mit der eigentlichen Erkrankung nichts zu tun zu haben. Für die Krankheitsfälle mit Milztumor aus der Kriegszeit ist daran zu denken, daß der durch die Typhusschutzimpfung oder durch eine Typhus- bzw. Paratyphuserkrankung sensibilisierte Körper infolge der Neuinfektion mit Weilspirochäten mit einer Milzvergrößerung antwortete, falls diese nicht schon vorher bestand. So hat sich auch Goldscheider geäußert, daß die Milzvergrößerung auch unmittelbar auf eine vorangegangene Typhusschutzimpfung zurückgeführt werden könnte. Die Möglichkeit der Vergrößerung der Milz sensibilisierter Individuen durch andersartige Infektionen kann als sichergestellt gelten. Die Milzvergrößerung braucht somit nichts für die Weilsche Krankheit Charakteristisches darzustellen und könnte höchstens indirekt mit der Infektion der Weilspirochäten in Verbindung gebracht werden.

Vielleicht sind für das Zustandekommen der Weilschen Krankheit gewisse Veränderungen des Organismus erforderlich, wie sie z. B. durch eine typhöse Krankheit bedingt werden. Solche mit Milzvergrößerung einhergehende Erkrankungen könnten einen geeigneten Boden für Weilerkrankungen abgeben. Es wäre bei Epidemien von Weilscher Krankheit mit Milztumor festzustellen, ob etwa typhöse Erkrankungen vorangegangen waren. So beschreiben Garnier und Reilly (k) eine gleichzeitige Infektion mit Weilspirochäten und Typhusbazillen. Ein experimenteller Hinweis auf dies Zustandekommen einer Disposition scheint mir bei Infektionsversuchen von Uhlenhuth und Fromme (g) mit weißen Ratten vorzuliegen, die an sich an einer typischen Infektion äußerst selten erkranken. Nur eine Ratte ging bei ihren Versuchen mit typischem Befunde ein. Bei ihr wurde gleichzeitig eine Gärtnerinfektion mit großer Milz festgestellt. An einen Zusammenhang beider Infektionen mußte jedenfalls gedacht werden.

Die Darmtätigkeit ist bei Weilscher Krankheit oft angehalten, oft durchfällig. Die Stühle sehen im hochikterischen Stadium nicht acholisch aus. Groß und Magnus-Alsleben beschreiben bei einzelnen Kranken vorübergehend hellen, nicht ganz acholischen Stuhl. L. R. Müller sah ganz selten weißtonfarbenen Stuhl. Auch Klieneberger hebt hervor, daß mitunter nur eine Defäkation acholisch oder hypocholisch ist. Er stellte bei täglicher Besichtigung in 30% der Fälle Kotentfärbung fest. Strasburger beobachtete in der Hälfte seiner Fälle vorübergehend acholischen und hypocholischen Stuhl. Ein Duodenalkatarrh mit Verschuß des Ductus choledochus gehört demnach also nicht zur Charakteristik des klinischen Bildes. Über das Zustandekommen des Ikterus siehe Seite 33.

Im Blutbild wird in der Regel eine mäßige Leukozytose und Eosinophilie beobachtet (Hauck, Trembur und Schallert, Sick u. a.). Gudzent stellte Hyperleukozytose mit Polynukleose, absolute Lymphopenie im Beginn der Krankheit mit Umschlag in Lymphozytose im Verlaufe der Krankheit fest und empfiehlt die Veränderung des Blutbildes als wertvollen diagnostischen Wegweiser. Schott und Groß und Magnus-Alsleben fanden auch starke Leukozytose. Der Hämoglobingehalt ist vermindert, besonders bei schweren Fällen (Klieneberger). Anämie erwähnen ferner besonders Trembur und Schallert u. a. Auf die eingehenden Blutuntersuchungen von Trembur und Schallert, Sick, Gudzent, besonders von Klieneberger, ferner von Garnier und Reilly (e), Bablet, Pagniez u. a. sei hingewiesen.

Die Temperaturkurve ist charakteristisch. Sie steigt rasch an, oft zu bedeutender Höhe und fällt dann staffelförmig ab. Die Tagesunterschiede betragen meist nicht mehr als 1 Grad. Vom 7. bis 9.—11. Tage ab ist der Kranke meist fieberfrei. Es kommt dann aber sehr häufig nach 3 bis 13 und mehr Tagen — in einem Falle von Sick nach über 3 Monaten — fieberfreien Zeitraumes zu neuem Fieberanstieg von mehr oder weniger langer Dauer unter gleichzeitigem stärkeren Hervortreten der übrigen Krankheitszeichen. Solche Rückfälle können sich wiederholen bis zu vier (Hilgermann). Garnier und Reilly (m) beobachteten sie sogar bis zum 100. Krankheitstage. Sie können durch unzuverlässiges Verhalten, z. B. zu frühes Aufstehen, ausgelöst werden (Hauck).

Inada, Ido und Mitarbeiter (c) bezeichnen diese Rezidive (Weil, Fiedler) als Nachfieber, da es ihnen nicht gelungen ist, in diesem Stadium im Blute der Erkrankten Spirochäten nachzuweisen. Schott und ähnlich Strasburger sehen die wiederholten Fieberperioden auch nicht als ausgesprochene Krankheitsrezidive, sondern nur als Fieberrezidive an. Thörner macht einen gesteigerten Blutzerfall und Freiwerden von Endotoxinen infolge Absterbens der Erreger für die zweite Fieberperiode verantwortlich. Diese bietet nicht das Bild eines infektiösen Fiebers. Mir scheint indes die Bezeichnung Rückfall gerechtfertigt zu sein, da es sich offenbar um eine wiederholte Überschwemmung des Kreislaufes mit Spirochäten handelt. Auch die Befunde von Klose sprechen für diese Auffassung. Nach ihm ist die von ihm beobachtete erneute Ausscheidung von Spirochäten mit dem Urin im Anschluß an Fiebererhöhungen auf neue Nachschübe der Spirochäten in den Organismus zurückzuführen. Klose wie auch Garnier und Reilly (m) beobachteten solche Neuausscheidungen bei Fieberrezidiven selbst mäßiger Art ohne nachweisbare andere Krankheitszeichen. Doch können diese Rezidive sehr wohl mit Wieder-

zunahme, auch mit gegen den ersten Ausbruch um ein mehrfaches gesteigerter Intensität der Krankheitszeichen (Trembur und Schallert), besonders mit erneuter Albuminurie, Zunahme des Ikterus (Klieneberger, Garnier und Reilly (m)) verbunden sein. Im Rezidivstadium wurden weiterhin in der Rückenmarksflüssigkeit Spirochäten am 15. Krankheitstage nachgewiesen (Costa und Troisier (d)).

Der Nachweis der Spirochäten im Blute gelingt im Rezidivstadium offenbar deshalb so selten, weil einmal wenig Spirochäten im Blut enthalten sind, andererseits gleichzeitig mit dem Krankenblut Antikörper in den Tierkörper übertragen werden, welche die Infektion verhindern oder soweit mildern, daß es zu erkennbaren Krankheitszeichen nicht kommt. Hauck hat jedoch in einem Falle im Rezidiv am 18. Krankheitstage auf der Höhe des Fiebers durch Verimpfung von 3 ccm Blut auf Meerschweinchen Erkrankung eintreten sehen. Das Tier ging am 8. Tage nach der Injektion, ohne daß bis dahin Ikterus aufgetreten war, ein. Abgesehen von dem Fehlen des Ikterus war der Befund charakteristisch für Weilsche Krankheit. Spirochäten konnten in der Leber nicht nachgewiesen werden. Der Haucksche Befund entspricht den experimentellen Erfahrungen. Die Tiererkrankung hat sich in abgeschwächter Form entwickelt, weil die anscheinend gleichzeitig eingespritzten Antikörper der Virulenz der Spirochäten entgegenwirkten. Daß die Spirochäten an sich weniger virulent werden, ist nicht anzunehmen, da mit dem Urin von Kranken in einem viel späteren Krankheitsstadium ausgeschiedene Spirochäten erfahrungsgemäß unverminderte Virulenz zeigen.

Von den Zirkulationsorganen ist das Herz nicht selten Störungen ausgesetzt, die sich in Geräuschen wechselnder Beschaffenheit, unregelmäßiger Herzaktion zeigen. Bemerkenswert ist das Verhalten des Pulses. Im Gegensatz zu anderen mit Ikterus einhergehenden Krankheiten wird bei der Weilschen Krankheit, besonders in der ersten Zeit der Erkrankung, keine Verlangsamung des Pulses beobachtet. Dieser Parallelismus der Puls- mit der Temperaturkurve ist nach meinen Beobachtungen in Fällen mit entsprechender Temperaturerhöhung differentialdiagnostisch für Weilsche Krankheit charakteristisch. Im späteren Verlauf tritt eine Verlangsamung des Pulses auf. Er wird klein und weich, auch unregelmäßig. In schweren Fällen kommt es zu entzündlichen Erscheinungen des Herzmuskels. Niedrigen Blutdruck, besonders in den ersten Krankheitstagen heben Trembur und Schallert, Schott, Wiggers, Hauck, Sick, Strasburger, Klieneberger u. a. hervor.

Die Atmungsorgane sind vielfach beteiligt, von der einfachen Bronchitis bis zur Bronchopneumonie und lobären Pneumonie (Mann). Auf diesen geradezu spezifischen Reizhusten macht auch Klieneberger aufmerksam. Blutiger Auswurf wird verhältnismäßig häufig beobachtet.

Mit Rücksicht auf die pathologisch-anatomischen Befunde ist die Mitteilung von A. Mayer von Interesse, daß es in vier Fällen, die von ihm beobachtet wurden, zu starken Schmerzen der Bauchspeicheldrüse (Reizung des Plexus solaris) kam. Stuhluntersuchungen und Funktionsprüfungen ergaben schwere Störungen des Pankreas.

Das Zentralnervensystem wird oft angegriffen. Besonders in schweren Fällen werden Teilnahmslosigkeit, Schwerbesinnlichkeit, Meningismus und Benommenheit, vor dem Exitus Bewußtlosigkeit, Koma beobachtet.

Im peripheren Nervensystem werden Neuritiden, Verschwinden der Sehnenreflexe gelegentlich erwähnt (z. B. Sick).

Als Komplikationen sind besonders zu nennen Augenstörungen (Iridocyclitis, retinale Blutungen). So kommt es nach Hertel zu Blutungen in der Bindehaut, im Augeninnern, selten in der Retina, aber auch in den Optikuscheiden; ferner außer den katarrhalischen Reizungen der Bindehaut zu Iritis, Glaskörperabszessen und Panophthalmie. Heidenhein beobachtete im Verlaufe der Krankheit häufig Amaurose. Schwere Konjunktivitis beobachteten an drei Fällen Groß und Magnus-Alsleben, Iritis Uhlenhuth und Fromme, Goebel, Mann, Thörner, Strasburger (unter Einrechnung leichtester Fälle in 44%), sowie Groß und Magnus-Alsleben, Iridocyclitis Weil und Pfuhl, Ulcus corneae Leick, eitrige Mittelohrentzündung Mann, Hilgermann, Eiterungen, Gelenkschwellungen Hilgermann. In einem Falle von Sick bestand das Krankheitsbild einer akuten zerebralen Ataxie. Über kataleptische Erscheinungen berichten Hecker und Otto. Eitrige Urethritis sahen je einen Fall Hecker und Otto sowie Leick, welcher letzterer bei einem zweiten Falle außer subjektiven Beschwerden Eiter im Urin nachwies. In diesen Fällen konnte Gonorrhöe nahezu sicher ausgeschlossen werden. Es liegt im Bereich der Möglichkeit, daß diese Urethritiden bei der Infektiosität des Urins als Folgezustände von Spirochätenansiedlungen anzusehen sind. In einzelnen Fällen beobachtete ich wie auch andere Autoren (Hecker und Otto, Bäumler, Trembur und Schallert, Sick, Inada und Mitarbeiter (a) u. a.) Ohrspeicheldrüsenentzündungen bzw. Weichteilentzündungen am Kieferwinkel (Groß und Magnus-Alsleben). Diese Entzündungen kommen verhältnismäßig häufig vor. In Haucks Fällen handelte es sich je einmal um eine schwere, mit starker Arrhythmie einhergehende Myocarditis, eine Endocarditis und eine ausgebreitete Pleuritis sicca. Schott beobachtete sechsmal eine postinfektiöse Myocarditis. Costa und Troisier (g) beschreiben 4 Fälle einer akuten Herzdilatation. Inada und seine Mitarbeiter (a) sahen eitrige Meningitis und Eiterungsprozesse.

Wir müssen nun, wie bei anderen Infektionskrankheiten, auch mit atypischem Verlauf der Weilschen Krankheit rechnen. Solche durch ihren oft abortiven Verlauf für die Diagnose schwierigen Fälle bieten für die Epidemiologie ein besonderes Interesse. In einem für Icterus catarrhalis typisch verlaufenden Fall fanden Garnier und Reilly (i) im Urin für Meer-schweinchen virulente Spirochäten. Verwechslungen mit Typhus, Paratyphus, Fünftagefieber und anderen fieberhaften Erkrankungen dürften im Felde nicht selten vorgekommen sein. Neben leichteren Verlaufsformen, bei denen alle Zeichen mehr oder weniger abgeschwächt erscheinen, werden aber auch Fälle mit gut ausgeprägten Krankheitssymptomen beobachtet, die indes dieses oder jenes sonst als charakteristisch angesehene Zeichen vermissen lassen. So kann der Ikterus ganz ausbleiben. Uhlenhuth und Fromme (g) beobachteten 1915 zwei Laboratoriumsinfektionen, die sie aufs genaueste von Anfang an zu verfolgen in der Lage waren, ohne jede Spur von Ikterus. In beiden Fällen wurden die sonst zum Bilde der Weilschen Krankheit passenden Zeichen durch den Nachweis der Erreger im Blut bestätigt (Goebel). Hecker und Otto berichten bereits über Fälle von Weilscher Krankheit ohne Ikterus und berechnen ihre Häufigkeit mit 70%. Auch Groß und Magnus-Alsleben halten den Ikterus

nicht für einen obligatorischen Bestandteil der Krankheit. Sie sahen Erkrankungen, die bis auf den fehlenden Ikterus Weilsfällen ganz auffallend gleichen. Hauck stellte unter 44 Fällen 10 (= 23%) ikterusfreie Fälle fest, deren Identität als Weilsche Krankheit in 2 Fällen durch Tierimpfung erhärtet werden konnte. Der Verlauf dieser ikterusfreien Fälle war im allgemeinen ein leichter. Auch Strasburger beschreibt 2 Fälle. Sie verlaufen vielfach ohne Rückfall. Weiterhin erwähnen Costa und Troisier (e), Siccardi und Bompiani und Bloch und Hébert Weilerkrankungen ohne Gelbsucht. Stokes, Ryle und Tytler beobachteten an der französischen Front Ikterus nur in 60% der Fälle.

Auch im Meerschweinchenversuch werden gelegentlich Verlaufsformen ohne Gelbsucht beobachtet, sei es in Fällen, in denen die übrigen charakteristischen Symptome gut ausgebildet sind, sei es bei leichteren Verlaufsformen. Es handelt sich dann oft um eine Abschwächung der Virulenz der Erreger.

Der Tod tritt beim Menschen meist plötzlich ein, meist im Verlaufe der zweiten Krankheitswoche. Trembur und Schallert beschreiben einen Todesfall nach 60 Stunden. Es handelt sich wohl meist um Herztod.

Die Rekonvaleszenz zieht sich oft lange hin. Abgesehen von mehr oder weniger ausgesprochenen Rezidiven bleibt noch längere Zeit allgemeine Mattigkeit, Müdigkeit und Unlustgefühl bestehen. Die nicht selten beobachtete starke Gewichtsabnahme wird erst allmählich wieder ausgeglichen. Hautjucken, Ausfall der Kopfhare sind nicht selten die objektiv nachweisbaren Erscheinungen. Gudzent (b) berechnet als Dauer der Lazarettbehandlung bei 14 genauer beobachteten Kranken 40—77, durchschnittlich 59 Tage.

Dauernde Schädigungen werden nach Überstehen der Krankheit wohl selten beobachtet. Selbst schwer verlaufende Formen haben, wie z. B. die Beobachtung von Bäumlcr lehrt, in späteren Jahren keine Schädigungen mehr nachweisen lassen.

#### Mortalität.

Die Krankheit gibt in unseren Klimaten eine verhältnismäßig günstige Prognose. In den Militärepidemien in Deutschland sind Todesfälle sehr selten beobachtet. So berechnet Hübener unter 119 Erkrankungen 1 Todesfall. Unter 9 Patienten Jägers und 9 Kranken Münzers starben je 3. Nach Wassilief starben von 17 Fällen in Petersburg 2. Hübener und Reiter beobachteten 4 Todesfälle unter 60 Weilkranken, Krehl unter 14 Fällen 3 (20%), Rihm, E. Fränkel und Busch 18% (11 Fälle). Schott berechnet eine Mortalität von 13%, ebenso Pick, Heidenheim im Lazarett 10—11%. Frühere Epidemien in Frankreich weisen eine höhere Mortalität auf, so z. B. in Gaillons 1859 von 47 Kranken 11 Tote. Stokes, Ryle und Tytler geben 1917 nach ihren Erfahrungen an der französischen Westfront eine Sterblichkeit von nicht unter 6% an. In Japan beträgt die Mortalität 11—25%, in der Klinik 30,6—48% (Nishi, Inada und Mitarbeiter (c)), bei Kranken von über 60 Jahren 100% (Inada und Mitarbeiter (g)). Von 132 an biliösem Typhoid in Kairo Erkrankten starben 25; in Alexandrien wird die Mortalität mit 60% angegeben. Die Sterblichkeitszahl an Typhus icterodes in Smyrna ist höher als 50%. Es wird allerdings hier hervorgehoben, daß die leichten und abortiven Fälle nicht mitgerechnet sind. Nach neueren Untersuchungen von Valassopoulos betrug in Ägypten die Mortalität bei Weilscher Krankheit, die nach ihm mit dem biliösen Typhoid und dem Typhus icterodes identisch ist, 10,7%.

### Pathologische Anatomie.

Über die bei Sektionen erhobenen Befunde werden übereinstimmend allgemeine Gelbsucht sowie massenhafte kleine Blutungen in allen Geweben angegeben. Über Art und Grad der Veränderungen in den einzelnen Organen bestehen abweichende Auffassungen, so daß ich auf die einzelnen Organbefunde kurz eingehe.

Die ikterische Leber ist meist groß, derb, mit guter Läppchenzeichnung. Die Papille und die großen Gallenwege sind stets frei. Oberndorfer beschreibt allerdings unter 6 Fällen zweimal am Ende des Choledochus größere Schleimpröpfe, die die Galle etwas aufstauten. In einem Falle fand er Gallenstauung. Mikroskopisch finden sich in der Regel geringe Dissoziation der Leberzellverbände, perikapilläres Ödem, das Beitzke als toxisches anspricht, in den Leberzellen feinkörniges Gallenpigment und wenig Fett, während die Kupfferschen Sternzellen viel Fett enthalten. Die Fettarmut möchte Miller geradezu als charakteristisch für Weilsche Krankheit ansprechen.

Das Zustandekommen des Ikterus wird wohl von den meisten Autoren als Folge einer Schädigung der Leberzellen durch die Spirochäten selbst bzw. durch ihre Toxine aufgefaßt (Pick, Brulé und Moreau, Garnier und Reilly (b) u. a.). Quellung der Leberzellen, Nekrosen, Gallenthromben, Gallenpigmente beeinträchtigen die Durchgängigkeit der Gallenkapillaren. Das toxisch entzündliche Leberödem führt, wie Busch ausführt, zur Paradesse der Galle (Minkowski), Paracholie (Pick), bzw. zum Diffusionsikterus (Liebermeister). Diese Rückstauung der Galle ins Blut wird nicht so allgemein sein, daß der Abfluß der Galle auf dem natürlichen Wege verhindert ist. Je nach dem Grade und Zustande der Lebererkrankung lassen sich so die klinischen Befunde in Acholie, Hypocholie, Normocholie gut erklären (Klieneberger). Jedenfalls wird ein Verschuß der größeren Gallenwege trotz vereinzelter Beobachtungen (Oberndorfer) nur ausnahmsweise als Ursache der Stauung anzusehen sein.

Weniger wahrscheinlich ist der Ikterus die Folge eines gesteigerten Blutkörperchenzerfalls (hämatogener Ikterus). Lepehne bringt allerdings die Entstehung der Gelbsucht mit einem Zerfall der roten Blutkörperchen innerhalb der Zellen des retikuloendothelialen Stoffwechsellapparates in Verbindung und spricht von einem lienogenen bzw. retikuloendothelialen Ikterus. Versuche von Strasburger ergaben eine normale, wenn nicht erhöhte osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen.

In Zerfall befindliche Leberzellen sind regelmäßig vorhanden (Beitzke, Herxheimer, Pick, Miller, Aschhoff und Pfreimbter). Bei geringem Ikterus, wenn also die Galle ihren normalen Abfluß hat, fanden Garnier und Reilly (d) ausgedehnte Schädigungen des Leberparenchyms, während sich die Zellstruktur bei ausgesprochener Gelbsucht fast intakt erwies. Sie sind geneigt, der Galle deshalb eine spirochätizide Rolle zuzuschreiben, wie das übrigens im Experiment auch festgestellt ist (Uhlenhuth und Fromme (i) u. a.).

Herxheimer fand in seinem Falle auffallend zahlreiche Mitosen und besonders gehäufte Zellen mit zwei Kernen und faßt diese Befunde als Regenerationserscheinungen auf. Er möchte daher annehmen, daß in der großen Zahl der Fälle eine Restitutio ad integrum eintritt und nicht, wie nach akuter gelber Leberatrophie, eine Leberzirrhose. Beitzke rechnet indes auch im

Hinblick auf Invalidenansprüche nach dem Kriege mit der Möglichkeit, daß eine überstandene Weilsche Krankheit den Grund zu einer Leberzirrhose legen kann. In gewissen, wohl seltenen Fällen kann die allgemeine Schädigung der Leberzellen in der Tat einen starken Grad erreichen, so daß es zu einem akuten Tod der Leberzellen in großem Maßstabe kommt (Pick).

Nach Pick, der zwei Fälle mit ausgedehntem akuten Zerfall der Leberzellen beobachtete, glich das mikroskopische Bild der genuinen gelben bzw. roten Atrophie der Leber, allerdings mit dem Unterschiede, daß Verfettung des Lebergewebes gegenüber Nekrosen und körnigem Zerfall ganz zurücktrat. Auch das makroskopische Bild der nur wenig reduzierten Leber entsprach in den Pickschen Fällen ganz und gar nicht dem der akuten gelben Leberatrophie.

Immerhin verdient darauf hingewiesen zu werden, daß die Abgrenzung der akuten Leberatrophie von der Weilschen Krankheit offenbar nicht immer leicht ist. Nach Fahr liegt „bei manchen Fällen, die im Felde als Weilsche Krankheit bezeichnet werden, eine akute gelbe Leberatrophie vor“. Fahr und Henke berichten über Sektionen von Soldaten, die aus der Umgebung von Weilkranken bzw. in Beziehung zu Kranken nachweislich gestanden hatten. In diesen beiden Fällen bot die Leber mikroskopisch das ausgesprochene Bild der akuten gelben Leberatrophie. Wenn auch der Spirochätennachweis nicht gelang, so kann man Pick wohl zustimmen, diese Erkrankungen zur Weilschen Krankheit zu rechnen. Auch Hart ist der Ansicht, daß manche als zur akuten Leberatrophie gehörig diagnostizierte Erkrankungen nichts anderes als unerkannte Fälle von Weilscher Krankheit sein dürften. Miller hingegen hält die Möglichkeit verschiedener Ätiologie des epidemischen Ikterus offen und daher für nicht genügend erwiesen, daß es sich bei diesen Pickschen Fällen wirklich um Weilsche Krankheit handelt. Er stützt sich auf die Mitteilung österreichischer Autoren und auf Beobachtungen von Hank an 18 Fällen, deren Verlauf in einzelnen Symptomen vom Bilde der Weilschen Krankheit abwichen, zumal auch Tierversuche, die Hank anstellte, negativ ausfielen.

Den nicht seltenen Befund einer ausgesprochenen frischen Cholezystitis mit starker kleinzelliger Durchsetzung namentlich auch der Muskelschichten hebt Miller hervor.

Die Nieren zeigen fast durchweg tiefgehende Veränderungen. Das Gewicht ist nach Miller recht schwankend. Beitzke beschreibt auffallend große Nieren im Gegensatz zu Pick. Ihre Oberfläche ist glatt, bräunlichgelb gefärbt, zum Teil mit roten Flecken. Die Rinde ist 5—10 mm breit. Trübe Schwellung ist mehr oder weniger stark ausgesprochen. Allenthalben sind Blutungen zu erkennen. Mikroskopisch zeigen viele Epithelzellen Nekrose, an den gewundenen Harnkanälchen und deren Endstücken besteht hochgradige trübe Schwellung. Es finden sich gallig gefärbte Zylinder, im Zwischengewebe, besonders um die Bogengefäße herum, zahlreiche kleine Blutungen und Zellanhäufungen, die vorwiegend aus Lymphozyten bestehen. Das mikroskopische Bild zeigt grosse Ähnlichkeit mit der Nierenerkrankung bei Scharlach (Beitzke). Pick fand in einem Falle kolossale Häufung eosinophiler Zellen. Fett findet sich nur in geringen Mengen.

Die Nebennieren zeigen außer kleinen Hämorrhagien nichts Besonderes. Hart sah eine blutige Infarzierung des Organes. Dieser Befund erinnert an die nahezu regelmäßige hämorrhagische Infiltration der Nebenniere des an Weil-

scher Krankheit eingegangenen Meerschweinchens. Pick sah zweimal große Nebennieren.

Die Milz zeigt, wie übereinstimmend angegeben wird, keine nennenswerte Schwellung (Beitzke, Herxheimer, Pick, Klieneberger). Geringe Vergrößerungen, wie sie L. R. Müller im Felde meist fand, sind vielleicht auf Typhusinfektion bzw. -Schutzimpfungen zurückzuführen.

Dieser Befund ist eine wesentliche Stütze für die oben dargelegte Auffassung, daß der Milztumor wohl nicht zum Symptomenkomplex der Weilschen Krankheit gehört. Mikroskopisch fand Miller wie auch die französischen Autoren außer Blutungen stets Erythrozytophagen.

Die Darmwand ist häufig der Sitz von kleinen, teils isolierten, teils gruppierten punkt- und streifenförmigen Blutaustritten; sie ist gelegentlich auch ödematös.

Die Bauchspeicheldrüse fand Beitzke stets auffallend schlaff, ihre Zellen klein. Miller spricht auch von schlaffer Konsistenz, einmal beobachtete er ein ausgesprochenes Ödem des Pankreas.

In der Bauchhöhle fand Beitzke 150 ccm klare gelbe Flüssigkeit. Das Bauchfell zeigte nichts Besonderes.

Am Herzen sind in der Regel keine bemerkenswerten Veränderungen vorhanden. Miller berichtet über eine umfangreiche, infarktähnliche Nekrose der linken Herzwand mit unregelmäßig fleckigen Blutungen und reaktiver fibrinöser Pericarditis. Reinhardt fand im Myocard eines im Herzkollaps verstorbenen Kranken mit den Alterationen der Skelettmuskulatur vergleichbare „vakuoläre Veränderungen, teilweise auch scholligen Zerfall und reichliche Sarkolemmwucherung und Ansammlung von Leukozyten um degenerierte Fasern.“

Die Lungen, deren Blutungsherde im Tierversuch das regelmäßige Symptom der Weilschen Krankheit darstellen, sind beim Menschen meist wenig charakteristisch. Nur Miller berichtet über einen ähnlichen Befund beim Menschen: zwei bohnen große Stellen an einer Lunge, an denen die Pleura durch kleine Hämatome von ihrer Unterlage mitabgehoben war. Das durchblutete, in seiner Konsistenz fast milzartige Gewebe des Unterlappens ragte halbkugelig hervor. Pick beschreibt ein eigenartig scheckiges, ungemein auffallendes Aussehen der Lungenoberfläche. Mikroskopisch finden sich oft alveoläre bis miliäre pneumonische Herdchen. Die stets vorhandene Bronchitis ist hämorrhagisch-eitrig (Miller).

Beitzke konnte im Lungengewebe besonders deutlich feststellen, daß die Blutungen nicht durch Zerreißen, sondern infolge Durchtrittes (Diapedese) der roten Blutkörperchen durch die Wandungen der erweiterten und strotzend gefüllten Haargefäße eintreten. Es handelt sich demnach um eine ausgedehnte Schädigung der Haargefäße, die als primär und toxisch aufgefaßt wird.

Das lymphatische Gewebe der Mandeln ist, meist ohne daß makroskopische Veränderungen nachweisbar sind, hochgradig hyperämisch und zuweilen auch durchblutet. Miller fand weiter in 4 von 7 Fällen im Bereiche des Kryptenepithels multiple, etwa miliäre flache Blasen. Durch ein seröses Exsudat, das Leukozyten, Rundzellen, rote Blutkörperchen und vereinzelte Plasmazellen enthält, wird das Epithel von der Unterlage abgehoben. Gleichzeitig sind die Haargefäße ausgefüllt mit zierlichen dichten Fibrinnetzen. Diese Krypten-

entzündung kann sich auf die Nachbarschaft ausdehnen, so daß z. B. das Zäpfchen in eine plumpe, gallertige, fast haselnußgroße Masse umgewandelt erscheint. Pick fand zweimal — als Ausdruck einer Lokalisation des Virus im Zustromgebiet dieser Drüsengruppen — eine fibrinöse Pharyngitis. Beitzke konnte an den Mandeln keine Besonderheiten sehen. Auch Oberndorfer fand in seinen Fällen (6) keine besonderen Veränderungen, abgesehen von kleinen Tonsillarpröpfchen, die er für an und für sich häufig vorkommend hält.

Schwellung der oberen Halsdrüsen wird mehrfach beobachtet, so von Hecker und Otto und von Beitzke, während andere Lymphdrüsengruppen des Körpers nicht geschwollen sind. Pick und Miller konnten Vergrößerung nur in je einem Falle feststellen. Histologisch fallen nach Miller zwei Arten von Veränderungen auf: ausgesprochener Sinuskatarrh und entzündliche Hyperämie mit kapillaren Fibrinthromben, wie er sie bei den Tonsillen beschreibt. Freie und phagozytierte rote Blutzellen finden sich in wechselnden Mengen. Einen ähnlichen Befund erhebt in seinem 5. Falle auch Beitzke, dem weiter eosinophile Zellen im Stützgewebe auffielen. Mit Rücksicht darauf, daß entsprechende Befunde in anderen Lymphdrüsen bisher nicht beschrieben sind, scheinen diese Beobachtungen in der Tat auf die Eintrittspforte des Erregers (siehe Seite 26) einen gewissen Hinweis zu geben.

In den Muskeln, besonders den Wadenmuskeln, finden sich makroskopisch punkt- und strichförmige kleine Blutungen. Pick sah den Wadenmuskel mit opaken bis linsengroßen Fleckchen auf das dichteste durchsetzt, die sich in typischen Fällen durch ihre tiefkriegerische Färbung gegen die Reste der fleischroten Muskelsubstanz scharf abheben. Pick sah auch in anderen Muskeln zum Teil erhebliche Blutungen. Die histologische Untersuchung ergibt regelmäßig auf einzelne Muskelfasern und meist nur auf Teile von ihnen beschränkt einen mit Aufquellung einhergehenden hyalinen scholligen Zerfall, ähnlich wie bei wachsiger Entartung (Beitzke). Pick sah, entsprechend dem makroskopischen Befunde, auch größere zusammenhängende Fasergruppen befallen, so daß ganze Gesichtsfelder von förmlichen Trümmerhaufen der Muskelsubstanz eingenommen sind. Meist schließt sich eine Aufsaugung der abgestorbenen Teile an, so daß eine Einschnürung an der Faser entsteht. Die Sarkolemmkerne fangen an zu wuchern, Leukozyten gesellen sich hinzu und es kann zur Blutung in den leeren Schlauch kommen (Beitzke). Granulationsgewebe in der Umgebung der zerfallenen Muskelstücke hat Miller im Gegensatz zu Pick nicht beobachtet.

Pick beschäftigte sich zum ersten Male eingehend mit den anatomischen Verhältnissen der Haut. Er fand nicht nur in Hautstücken mit Exanthem, sondern auch in Fällen von Weilscher Krankheit ohne Exanthem bisher regelmäßig an der Kutis um die Arteriolen und Kapillaren mehr oder minder ausgesprochene zellige Infiltrate, die sich anscheinend bis in die Rekonvaleszenz hinein erhalten und erst langsam schwinden. Als zur Exzision geeignete Hautpartie erweist sich die vordere Fläche des Oberarmes. Diese Hautveränderungen, die von Miller bestätigt werden, scheinen somit als weiteres charakteristisches Kennzeichen zur Feststellung des infektiösen Ikterus zu Lebzeiten und wohl auch post mortem verwertet werden zu können.

Am Gehirn fiel Miller eine ausgesprochene Anämie auf. Mikroskopisch fand er Nekrose der Großhirnganglien mit besonderer Beteiligung der großen

Pyramiden, eisennegatives, lipochromes Pigment in den zirkumvaskulären Lymphscheiden und entzündliche Infiltratringe.

An den peripheren Nerven kommen ebenfalls nach Miller teils degenerative, teils entzündliche Veränderungen zur Beobachtung. Beitzke sah geringen Faserausfall in einzelnen Nervenbündeln. In einem Schienbeinnerven stellte Miller fettigen Zerfall der Myelinhüllen sowie Hämorrhagien fest.

Die Weilsche Krankheit darf nach den bisher vorliegenden Befunden als eine septische Allgemeinerkrankung angesehen werden, bei der frühzeitig eine allgemeine Schädigung toxischer Art mehr oder weniger alle Gewebe befällt. Vor allem scheinen zuerst die Haargefäße von diesen Schädigungen betroffen zu sein, was einmal zum Ausdruck kommt in den Infiltrationen um die Haargefäße herum (Pick), sodann in den allgemeinen Blutungen, die nach Beitzke infolge Diapedese zustande kommen. Von den Organen sind es in erster Linie die Leber, dann auch die Nieren, deren Parenchym für die Intoxikation einen bevorzugten Angriffspunkt bieten. Schädigung der Leberzellen, die im weiteren Verlauf allgemeine Gelbsucht zur Folge hat, kann in hochgradigen Fällen zu akuter Atrophie der Leber führen. In den größeren Gallenwegen findet sich keine Gallenstauung. Degenerationsherde werden vorzugsweise in der Wadenmuskulatur angetroffen. Vielleicht sind charakteristisch Veränderungen der Mandeln und oberen Halsdrüsen (Miller).

Der rein anatomische Befund bietet so wohl meist ausreichend charakteristische Merkmale für die Diagnose Weilsche Krankheit. Eine willkommene Ergänzung, besonders in zweifelhaften Fällen gestattet der Nachweis der Erreger. Die Spirochäten sind allerdings vielfach zur Zeit des Todes im Gewebe gar nicht oder schwer nachweisbar und finden sich oft erst nach längerem Suchen. Besonders aussichtsreich ist die Untersuchung der Nieren. Einzelheiten über das Verhalten der Spirochäten im menschlichen Körper siehe Seite 57.

### Ätiologie.

Bereits Fiedler hat die Vermutung ausgesprochen, daß Spirillen als Erreger der Weilschen Krankheit anzusprechen wären. Jäger fand Proteusbazillen und Hecker und Otto sprechen sich für ein filtrierbares Virus aus. Noch zahlreiche andere Mikroorganismen sind als Erreger angesehen worden, worüber Hecker und Otto ausführlich berichten. Bei einer großen Zahl von Untersuchern haben sich demgegenüber negative bakteriologische Befunde ergeben.

Die im Sommer 1915 in der Aisnegegend (Nordfrankreich) häufiger auftretenden Erkrankungen an Weilscher Krankheit gaben dann Uhlenhuth und Fromme Veranlassung, eingehende Untersuchungen über die Ursache der Erkrankung anzustellen, die zu der Entdeckung des Erregers, der *Spirochaete icterogenes* führten. Es sei erlaubt, auf diese eigenen Versuche einzugehen.

Die Versuche nahmen ihren Ausgang von einem typischen, schwer verlaufenden Falle von ansteckender Gelbsucht, der in einem Feldlazarett von Stabsarzt Worbs behandelt wurde. Die Erkrankung begann am 7. September 1915 mit Schüttelfrost, starken Kopfschmerzen, Erbrechen, starkem Krankheitsgefühl, nachdem drei Tage vorher Kopfschmerzen bestanden hatten. Bei der Lazarettaufnahme am vierten Krankheitstage wurde festgestellt: Benommen-

heit, Schwerbesinnlichkeit, häufiges Erbrechen, starke Schmerzen beim Betasten der Ober- und Unterschenkelmuskulatur, Konjunktivitis, Eiweiß im Urin, hohes Fieber mit entsprechender Pulszahl. Im Verlaufe heftige Hustenanfälle, im Auswurf hellrotes schaumiges Blut. Beginnender Ikterus am siebenten Tage. Wadenmuskulatur ist auf geringste Berührungen sehr schmerzhaft. Leber druckempfindlich. Am neunten Krankheitstage Zunahme des Ikterus. An der Streckseite der Oberschenkel rote Hautflecken. An den Lippen hämorrhagischer Herpes. Zunge schmutzig belegt. Nasenbluten. Pneumonische Herde rechts unten. Am 11. Krankheitstage Körperhaut zitronengelb. Im Auswurf reichlich geronnenes Blut. Allgemeinbefinden besser. Benommenheit hat nachgelassen. Krankheit geht allmählich in Genesung über.

Am achten Krankheitstage nun wurde defibriertes Blut des Erkrankten auf verschiedene Tiere verimpft. Von ihnen erkrankte ein Meerschweinchen, das mit 2 ccm Blut intraperitoneal geimpft war und starb am zwölften Krankheitstage. Der Sektionsbefund des Tieres hatte, wie auch die histologischen Untersuchungen der Organe ergaben, große Ähnlichkeit mit dem Befunde beim Menschen. Er sprach dafür, daß die Übertragung des Krankheitsstoffes auf Meerschweinchen gelungen sei.

Die Krankheit ließ sich leicht auf Meerschweinchen weiter übertragen und meist beliebig lange fortführen. Die Tiere erkrankten dann und starben regelmäßig nach 4—6 Tagen und boten stets den typischen Sektionsbefund. Damit war erwiesen, daß der Krankheitsstoff ein vermehrungsfähiges Virus ist.

Nachdem Filtriersuche<sup>1)</sup> ergeben hatten, daß ein ultraviolettes Virus nicht in Betracht kam, wandten Uhlenhuth und Fromme ihre besondere Aufmerksamkeit auf die mikroskopische Durchmusterung der tierischen Organe. Sie fanden in den Lebern der Meerschweinchen Gebilde, die sie als Spirochäten ansprachen, und die sie dann, als diese Annahme erst einmal ausgesprochen war, bei geeigneter Färbung in der Meerschweinchenleber mit großer Regelmäßigkeit feststellen konnten. Diese Spirochäten wurden von ihnen als irriter der Weilschen Krankheit erkannt.

Die Spirochaete icterogenes zeichnet sich durch die Mannigfaltigkeit ihrer Form aus. Sie ist sehr fein, zart und erscheint zunächst schlank, ohne typische Windungen. Vielmehr weisen die Spirochäten bizarre Schlängelungen, Krümmungen, Ringformen, Schleifenbildungen auf. Bisweilen sieht man an beiden Enden eine Krümmung nach der gleichen Richtung, so daß kleiderbügelartige Formen entstehen, oder sie erscheinen entgegengesetzt wie ein S. Diese Krümmungen brauchen durchaus nicht in einer Ebene zu liegen, wie aus Trockenpräparaten angenommen werden könnte (Dietrich). An den Enden zeigen sich häufig kleinste knopfartige Verdickungen, die sich bisweilen auch in der Mitte oder mehr nach den Enden zu finden. Die Länge ist recht wechselnd: kommaähnliche Form bis zu Längen, die das Mehrfache eines roten Blut-

<sup>1)</sup> Hübener und Reiter (d), die kurze Zeit durch Berkefeldkerzen filtrierten, wie auch die Japaner (a), die mit Berkefeld V, N, W arbeiteten, berichten, daß Kerzenfiltrate virulent waren. Demgegenüber konnten auch Haendel, Ungermann und Jaenisch mit Filtraten in guter Entwicklung befindlicher Kulturen Übertragungsversuche nicht erzielen. Nach Bianchi gehen die Spirochäten nicht durch Berkefeldkerzen. Nach den Untersuchungen von Dietrich lassen Reichelkerzen von 5 mm Wandstärke die Spirochäte passieren, dagegen halten Nordmeyer-Berkefeld-Kerzen und Chamberlandkerzen die Spirochäten im allgemeinen zurück.

körperchendurchmessers ausmachen. Die Durchschnittslänge der Spirochäten im Tierkörper beträgt nach Zuelzer 12—15  $\mu$ ; die kürzesten Exemplare maßen 6—8  $\mu$ , das längste Exemplar, das Zuelzer ausnahmsweise fand, hatte eine Länge von 85  $\mu$ . Inada, Ido usw. (a) geben eine Durchschnittslänge von 6—9  $\mu$  an. Die Breite beträgt etwa 0,2  $\mu$  und ist konstant. Die Spirochaete icterogenes ist sonach feiner als die Spirochaete pallida (0,25  $\mu$ , Doflein).

Bei genauer Betrachtung weist die Spirochäte eine Dreiteilung auf. Der größte Teil ist das Mittelstück; es ist dicker, starrer und meist grad gestreckt. Von ihm deutlich abgesetzt erscheinen die beiden hakenförmig gekrümmten, oft scharf umgebogenen, nach der Spitze zu sich verjüngenden Enden. Beide Enden tragen an ihrer Spitze je ein rundes Endkorn. Bei geeigneter Färbetechnik, auch im Dunkelfeld kann man nun feststellen, daß das Mittelstück der Spirochäte aus einem feinen Achsenfaden besteht, der von einer regelmäßigen, engen Spirale umwunden ist, die bei den mannigfachen Flexionsbewegungen des Spirochätenkörpers unverändert erhalten bleibt. Diese Windungen erstrecken sich nicht vollständig bis zu den Enden der Spirochäte, sondern lassen den letzten Teil der die Knöpfchen tragenden Endspitzen frei.

Im Giemsa-Präparat (1 ccm Giemsa-Lösung auf 50 ccm destilliertes Wasser; die mit Alkoholäther aa oder Methylalkohol fixierten Präparate wenigstens 8 Stunden bei 37° in der Farblösung stehen lassen) sind die Spirochäten blaßrötlich gefärbt. Zuelzer empfiehlt die Färbung mit Altmannscher May-Grünwald-Lösung (15 Tropfen Farbe auf 25 ccm destilliertes Wasser und 5 Tropfen 1%iger Kaliumkarbonatlösung) während 24 Stunden bei 50°; differenzieren mit Azeton-Xylol, bis der Grund ganz blaßblau, die Spirochäten leuchtend rot erscheinen. Auch die Spirochätenfärbung von E. Hoffmann und Habermann wird empfohlen. Zur Darstellung eignet sich ferner die Tuschemethode, sowie besonders die Versilberung nach Fontana-Tribondeau. Dünne Objektträgerausstrich 1 Minute fixieren mit Formoleisessig (Eisessig 1 ccm, Formol 40% 2 ccm, Aq. dest. ad 100 ccm), waschen in fließendem Wasser, beizen mit Karbottanninbeize (Acid. carbol, liquef. 1 ccm, Tannin 5,0 g, Aq. dest. ad 100 ccm) unter vorsichtigem Erhitzen bis zum Aufsteigen von Dämpfen 30 Sekunden, waschen in fließendem Wasser. Aufgießen der Silberlösung (Argent. nitric. 0,25, Aq. dest. 100 ccm), hinzugießen von so viel Tropfen Ammoniak, bis sich der erst gebildete Niederschlag gerade wieder löst, 30 Sekunden erhitzen bis zum Aufsteigen von Dämpfen. Waschen in fließendem Wasser und trocknen. Die Spirochäten erscheinen schwarzbraun auf gelblichem Grunde.

In Schnittpräparaten nach der alten Levaditi-Methode gefärbt sind die gleichen Formen erkennbar, nur scheinen sie der Färbemethode entsprechend dicker. Stokes, Ryle und Tytler und nach ihnen Hollande (a und b) stellten fest, daß sich die Spirochaete icterogenes bei der Levaditifärbung im Gegensatz zur Syphilisspirochäte nur bei Behandlung mit Alkoholäther, nicht bei Verwendung des reinen Alkohol imprägniert. Die sonst gebräuchlichen Färbungen führen nicht zum Ziel. Es gelingt weder mit Karmin, noch mit Hämatoxylin-Farbstoffen, noch mit Safranin, Methylviolett, ja selbst nicht mit Heidenhainschem Eisenhämatoxilin, die Weilsche Spirochäte überhaupt auch nur zu tingieren (Zuelzer).

Um die Spiralwindungen zur Darstellung zu bringen, ist rasche und sorg-

fältige Fixierung der Präparate mit Osmiumdampf und Vermeidung der Überfärbung erforderlich.

Im Dunkelfeld sind die Spirochäten leicht aufzufinden. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen sie als zarte, feine, grünlichgelb schimmernde Striche. Bei stärkerer Vergrößerung ist die Dreiteilung deutlich erkennbar. Der Spirochätenleib erscheint zunächst aus helleuchtenden Körnchen zusammengesetzt, treffend bezeichnet als perlschnurartig (Reiter) oder rosenkranzähnlich (Inada-Ido und Mitarbeiter (a)). Man erkennt dann aber die feinen engen Windungen des Mittelstücks, die stabil sind, während die Enden eine aktive Beweglichkeit zeigen.

Die häufigste Bewegungsart ist bei lebenskräftigen Spirochäten nach Zuelzer, deren eingehenden, später auch von Noguchi (c) bestätigten Untersuchungen ich folge, ein schnelles geradliniges Vorwärtsschwimmen. Dabei bleibt das blitzschnell um seine Achse rotierende Mittelstück meist steif und gerade, während die Lokomotion offenbar durch die sehr schnelle quirlartige Bewegung der Endstücke verursacht wird. Häufig rotieren die Spirochäten, ohne einen Ortswechsel vorzunehmen, um ihre Längsachse, wobei die umgebogenen Enden sich etwas strecken können. Zuelzer macht ferner auf eine Art Schüttelbewegung aufmerksam, die die Spirochäte, ohne sich fortzubewegen, zeigt. Trotz der gewöhnlich starren Haltung des Mittelstücks vermag dieses gelegentlich aktiv außerordentlich flexibel zu werden, so daß die Spirochäte schlängelnde, oft ungleich große Windungen zeigt. Dabei bleiben die kleinen Spirochätenspiralen unverändert erhalten.

#### Die Kultur.

Ungermann ist Februar 1916 in Deutschland zuerst die Reinkultur der Spirochaete icterogenes gelungen. Die Erreger wachsen in frischem, inaktiviertem Serum verschiedener Tierarten, am besten in Kaninchenserum und unter Luftabschluß durch flüssiges Paraffinöl. Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a), Tetsuta sowie Ito und Matsuzaki züchteten die Spirochäten nach der Methode Noguchis in Aszitesflüssigkeit, die mit einem Stückchen Meerschweinchenniere beschickt war, indes auch in festem und halbfestem Meerschweinchen- und Menschenblutagar, sowie in Blutgelatine. Uhlenhuth (a), der zuerst im Frühjahr 1916 erfolgreiche Kulturversuche ausführte, bediente sich vorteilhaft einfachen, gut sterilisierten Brunnenwassers, dem 3% Serum zugesetzt war. Diese „Wasserkultur“ eignete sich besonders zur Gewinnung von Massenkulturen. Griffith züchtete in halberstarrem Rinder- und Kaninchenserum. Als Ausgangsmaterial erwies sich ihm Zitratblut besser als Leber und Niere. Nach Noguchi (e) ist Serum zur Züchtung unentbehrlich. Als nicht geeignet erwies sich ihm Ratten- und Schweineserum.

Das Wachstum der Keime beginnt nach 24—48 Stunden und erreicht in einer Temperatur von 37° in etwa 5—10 Tagen seinen Höhepunkt. Die Kulturspirochäten bleiben dann bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur unter Umständen monatelang lebensfähig und auch infektiösfähig. Die Virulenz der Serumkultur für Meerschweinchen ist bedeutend, unterliegt aber beträchtlichen Schwankungen, die sich indessen durch Tierpassagen wieder ausgleichen lassen. Auch die Virulenz für Menschen ist nicht herabgesetzt, wie die zu Tode führende Laboratoriumsinfektion von Dr. Gonder beweist (Diet-

rich). In der Regel bleibt der Nährboden klar, ohne Gas und geruchlos. Giftbildung konnte bisher nicht festgestellt werden (Reiter). Die Übertragung der Kultur, die am besten mittels Glaskapillaren erfolgt, gelang Ungermann bisher länger als 2 Jahre in 200 Kulturpassagen. Die Kultur wächst auch gut bei 30°. Dietrich sah auch im Kondenswasser von Serumagarröhrchen unter aeroben Bedingungen gutes Wachstum, nicht dagegen auf der Oberfläche fester Nährböden.

Bei Anwesenheit anderer Mikroorganismen in der Kultur sterben die Spirochäten in der Regel bald ab. Es liegen indes auch Beobachtungen vor (Uhlenhuth und Fromme (i), Inada und Mitarbeiter (a)), nach denen die Spirochäten auch in verunreinigten Kulturen überlebten. Man wird demnach annehmen können, daß sich die Spirochäten auch in der freien Natur unter geeigneten Verhältnissen lebend erhalten.

In der Kultur zeigen die einzelnen Spirochäten im allgemeinen dasselbe Aussehen wie im Tierkörper. Die Dreiteilung ist deutlich. Ebenso zeigen die Kulturspirochäten die beschriebene, von anderen Spirochätenarten abweichende charakteristische Bewegungsform. Oft ist eine große Zahl von Spirochäten zu sternförmigen Knäueln vereinigt. Nach Haendel, Ungermann und Jaenisch kommen solche Spirochätenhaufen, die als Zeichen eines günstigen Entwicklungszustandes der Kultur anzusehen sind, dadurch zustande, daß die Spirochäten bei den Teilungsvorgängen besonders lebhaft mit den Enden um sich schlagen und so mit anderen Spirochäten hängen bleiben und mit diesen sich verschlingen. Ungermann hält diese Knäuelformen gewissermaßen für Kolonien im flüssigen Medium. Haufenbildungen in älteren Kulturen, die auch zu makroskopisch sichtbaren Trübungen des Nährmediums führen können, sind von den Sternknäueln der jungen Kultur durch ihren lockeren, regellosen Bau unterschieden. Sie lassen bereits in Degeneration begriffene Spirochäten erkennen.

Die Spirochaete icterogenes vermehrt sich durch Querteilung (Ungermann, Zuelzer, Dietrich u. a.). Unter lebhafter Bewegung des Organismus biegt sich zunächst das sonst gerade Mittelstück halbkreisförmig um und knickt allmählich scharf ein. Die Knickstelle beginnt sich dann auszuziehen, die beiden Teilhälften fangen an, sich für sich zu bewegen, die Enden schlagen unabhängig voneinander. Im weiteren Verlauf der Teilung bildet sich an den Teilhälften unter fortschreitender Verlängerung des Verbindungsstückes, dessen Spiralwindungen allmählich verschwinden, das gegen die Enden abgesetzte Mittelstück aus. Noch vor dem Durchreißen des Verbindungsstückes tritt in der Mitte des verdünnten Fadens ein Körnchen auf, ähnlich den Endkörnern, bald daneben ein zweites Körnchen und unmittelbar danach reißen die beiden Teilstücke zwischen den beiden Körnern durch und die beiden nun getrennten Spirochäten schwimmen davon (Zuelzer).

Die aus der Teilung hervorgehenden Spirochäten sind in der Regel gleich groß. In einzelnen Fällen werden auch Drei-, Vier- und Mehrfach-Teilungen beobachtet. Die Teilung der Spirochäte erfolgt unabhängig von ihrer Länge.

In älteren Kulturen läßt die Beweglichkeit der Spirochäten nach. Die Bewegungen werden mehr wurmartig. Die ersten Zeichen des Absterbens geben sich in einem Ausgleich der Differenzierung von Endhaken und Mittelstück zu erkennen. Die Spirochäte streckt sich zu starren, an den Enden spitz zulaufenden, zarten, scharf lichtbrechenden Fäden. Aus der Leibessubstanz

bilden sich körnige Verdickungen, die oft wie Sporen dem Spirochätenfaden anhaften. Diese auch zu Haufen gelegenen, stärker lichtbrechenden Körner sind als Degenerationsprodukte aufzufassen. In sehr alten Kulturen finden sich vielfach Haufen, die nur aus solchen Körnern zusammengesetzt sind. Derartige Kulturen sind nicht mehr infektiös noch fortpflanzungsfähig. Die Knospenbildung der Weilschen Spirochäte ist eine Degenerationserscheinung (Ungermann, Dietrich, Otto, Bianchi u. a.), die auch bei anderen Spirochäten häufig beobachtet wird. Reiter (b) möchte diese Knospen, die Hübener und Reiter (b) Veranlassung gaben, die Bezeichnung *Spirochaete nodosa* zu wählen, als Dauerformen (Ruhestadium) auffassen. Auch Meirovsky bringt die „Spirochätenknospen“ mit der Fortpflanzung der Spirochäte in Verbindung. Er spricht von einem granulären Stadium der Spirochäten.

Besonders die ausgezeichneten Untersuchungen im Reichsgesundheitsamt wie auch vergleichende Beobachtungen an anderen Spirochätenarten lassen indes keinen Zweifel, daß diese Knötchen, die von Inada und Mitarbeiter (a) als „Chromatinknospen“ angesprochen werden, als Zerfallsprodukte der Spirochäten aufzufassen sind. Auch die von Meirovsky beschriebenen seitlichen Verzweigungen, Sporen- und Doldenbildungen können von anderen Untersuchern, z. B. auch von E. Hoffmann und Habermann nicht als solche anerkannt werden.

Die *Spirochaete icterogenes* ist eine echte Spirochäte, die sich durch den zentral gelegenen gerade gestreckten Achsenfaden auszeichnet, der von einer engen, steilen, sehr feinen Plasmaspirale derart umwunden ist, daß beiderseits noch Endstücke frei herausragen. An den Spitzen dieser Endstücke sitzt je ein stark färbbares Körnchen. Die Endkörner sieht Zuelzer als Regulatoren für die Bewegung an, sie funktionieren wie Gewichte, um Reibung und Widerstand des umgebenden Mediums überwinden zu helfen. Durch die anscheinend besonders differenzierten, lebhaft schlagenden Enden wird die Spirochäte vor- und rückwärts bewegt, ohne daß dabei eine aktive schraubende Bewegung des Spiralenteils stattfindet. Das Freibleiben der Enden von der spiraligen Umwindung und ihre differenzierte Motilität, ähnlich den Zilien an Infusorien und Geißeln vieler Mastigophoren ist charakteristisch für die *Spirochaete icterogenes* im Gegensatz zu anderen Spirochäten. Sonst besteht Übereinstimmung mit dem Typus der Gattung Spirochäten: mit der *Spirochaete plicatilis*, sowie *Spirochaete stenostrepta* (Zuelzer).

#### Tierversuche.

Was die Empfänglichkeit verschiedener Tierarten anlangt, so hat sich das Meerschweinchen als das geeignetste Versuchstier erwiesen. In gewissem Grade empfänglich sind ferner Kaninchen (besonders junge), Mäuse, Ratten, Hunde, Affen, während sich bisher Katzen, Ferkel, Hammel, Esel, Hühner als unempfindlich gegenüber der künstlichen Impfung erwiesen.

#### Versuche an Meerschweinchen.

Der Verlauf der Weilschen Krankheit beim Meerschweinchen und der Sektionsbefund sind außerordentlich charakteristisch. Die Meerschweinchen machen nach der Impfung zunächst einen ganz gesunden Eindruck. Etwa am 4. oder 5. Tage zeigt sich als erstes Zeichen der Erkrankung eine starke Injektion

der Skleralgefäße. Gleichzeitig lassen die Tiere im Fressen nach und sehen krank aus. Sodann färbt sich innerhalb von weiteren 24 Stunden die Sklera gelb. Auch die Haut, besonders an den Ohren, und die sichtbaren Schleimhäute zeigen einen gelben Farbenton. Bei experimentellen Versuchen gehen die Tiere dann fast ausnahmslos nach kurzer Zeit, meist ganz plötzlich unter Abfall der Temperatur zugrunde.

Bei Verimpfung von Material von Menschen, von Ratten usw. muß allerdings unter Umständen mit einer längeren Krankheitsdauer gerechnet werden. Martin und Pettit (b) sahen Schwankungen von 5—30 Tagen. Zuelzer zeigte mir ein an typischen Erscheinungen eingegangenes Meerschweinchen, das vor 49 Tagen mit Nierenausgang einer wilden Berliner Ratte geimpft war. Epidemiologisch von besonderem Interesse ist ferner eine von Uhlenhuth und Kuhn beobachtete Inkubationsdauer von  $\frac{1}{2}$  Jahr bei einem Meerschweinchen, das von einer mit Weilschspirochäten infizierten Fliege gestochen war. Stokes, Ryle und Tytler berichten sogar von einer Inkubation von 86 Tagen bei einem trächtig gewordenen Meerschweinchen. In seltenen Fällen kann sich die Gelbsucht beim Meerschweinchen zurückbilden und völlige Genesung eintreten. In Fällen, in denen das Meerschweinchen nach einer mit oder ohne Ikterus einhergehenden Erkrankung überlebt, besteht in der Regel eine Immunität gegen Nachimpfung sonst tödlicher Dosen.

Die Sektion ergibt folgenden charakteristischen Befund: Ausgesprochene allgemeine Gelbfärbung der Gewebe, besonders der Unterhaut, der Konjunktiven, der Knorpel; punktförmige bis flächenhafte Blutungen in allen Organen, besonders ausgesprochen im lockeren Bindegewebe der hinteren Peritonealgegend, im Nierenbecken, in der Umgebung der Drüsen der Unterhaut. Die Nebennieren sehen meist braunrot aus wie bei Diphtheriegifteinwirkung. Als regelmäßiges Zeichen finden sich in der Lunge herdförmige Blutungen; an der Oberfläche sieht man ein dunkelrot gefärbtes Zentrum von einer hellroten Zone umgeben. In der Leber sind oft bis stecknadelkopfgroße, unregelmäßig berandete, gelbrote, nekrotische Herde zu sehen, während Milz und Lymphdrüsen unbeteiligt bleiben.

Besonders in der Leber nun finden sich in der Regel die Spirochäten in großer Zahl. Haendel, Ungermann und Jaenisch fanden, daß die Spirochäten ferner im Peritonealexsudat nahezu regelmäßig vorhanden sind. In den übrigen Organen lassen sie sich mikroskopisch sehr viel seltener nachweisen. Sie werden in Niere, Nebenniere, Lunge, Galle, seltener in anderen Organen gefunden. Eingehende Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme über das Vorkommen von Spirochäten auch in anderen Organen an Weilscher Krankheit zugrunde gegangener Meerschweinchen ergaben, daß das Virus vorhanden war in Lunge, Milz, Niere, Nebenniere, Oberschenkelmuskel, Herz, Gehirn, Pankreas, Zökaldrüse, Knochenmark, Hoden, Kammerwasser und Glaskörper; endlich auch die Verimpfung der Leber des Fötus eines eingegangenen Meerschweinchens ergab einen positiven Befund, während Spirochäten mikroskopisch nicht nachweisbar waren. Nur in der Linsensubstanz wurden die Erreger vermißt. Costa und Troisier (aa) fanden Amnionflüssigkeit eines Meerschweinchens virulent.

Bei ikterischen Tieren, die lange am Leben bleiben, sind Spirochäten oft nicht zu finden (Reiter (a)).

Ebenso wie die makroskopischen Verhältnisse entsprechen auch die mikro-

skopischen Veränderungen der Organe (Blutungen, Entartungen, Zellinfiltrate von Leber, Nieren und Muskeln) im wesentlichen den Befunden beim Menschen (Chiari, Beitzke, Mönckeberg).

Die Erreger lassen sich durch subkutane, intramuskuläre, intraperitoneale und unmittelbare Impfung in die Blutbahn auf Meerschweinchen übertragen. Auch gelingt sowohl mit Organmaterial wie auch meist mit Kultur die Infektion durch die unverletzte Nasen- und Augenschleimhaut, in die vordere Augenkammer, durch die skarifizierte Haut, durch kleine Stich- sowie durch Bißverletzungen z. B. wilder Ratten. So ließen Ido, Hoki, Ito und Wani (f) in 50 Versuchen Meerschweinchen von wilden Ratten beißen und erzielten dabei ein positives Ergebnis. Ja selbst durch die unverletzte Bauchhaut konnten Uhlenhuth und Fromme (i), Courmont und Durand (c) u. a. ebenso wie Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (b) Infektionen erzielen. Nach Versuchen der Japaner erkrankten von 30 Meerschweinchen mit leicht inzi-dierter Bauchwand 26 (= 87%), von 13 Tieren ohne makroskopisch sichtbarer Hautverletzung 10 (= 77%) nach Einwirkung von virulentem Leberbrei. Von den Geschlechtsteilen und vom Darm aus gelang die Infektion bisher nicht.

Für die direkte Impfung der Meerschweinchen empfehlen Uhlenhuth und Fromme (g) die intrakardiale Methode als die sicherste. Für Fortzuchtung des Virusblutes kommt hauptsächlich die intraperitoneale Verimpfung in Betracht.

Für die Kenntnis der Verbreitungsweise der Weilschen Krankheit sind Übertragungsversuche von besonderer Bedeutung, die den natürlichen Verhältnissen möglichst entsprechen. So sind Infektionen per os, im Gegensatz zu den sonst leicht gelingenden parenteralen Impfungen schwerer zu erzielen.

Orale Infektionsversuche mittels Schlundsonde sind nicht beweisend, da kleine Schleimhautverletzungen nicht ausgeschlossen werden können. Uhlenhuth und Fromme (g und i) konnten positive Fütterungsversuche nicht erzielen. Siegmund konnte ein junges Meerschweinchen durch Verfütterung von spirochätenhaltigem Leberbrei ohne Schlundsonde infizieren. Der Tod erfolgte nach 13 Tagen. Inada und seine Mitarbeiter (a) erzielten durch Verfütterung von Leberemulsion positive Ergebnisse. Haendel, Ungermann und Jaenisch träufelten den Meerschweinchen in den geöffneten Rachen aus einer Pipette bestimmte Mengen von spirochätenhaltigem Leberbrei oder Kultur ein, um die Gefahr einer Verletzung möglichst zu vermeiden. Bei diesen Versuchen erkrankte ein Meerschweinchen nach einer wiederholten zweiten Fütterung. Aber auch nach ihren Versuchen gelingt eine orale Infektion selbst bei Verwendung beträchtlicher Spirochätenmengen nicht regelmäßig. Nach den Versuchen von Uhlenhuth und Fromme (i) liegt die Annahme nahe, daß die negativ verlaufenden Fütterungsversuche auf die abtötende Wirkung der Verdauungssäfte (salzsäurehaltiger Magensaft, Galle) beruhen.

Eine natürliche Übertragung der Krankheit wird unter Meerschweinchen äußerst selten beobachtet. In einer stark verseuchten, absichtlich nicht gereinigten Bucht, in der dauernd schwerkranke Tiere monatelang mit einer großen Anzahl von gesunden Meerschweinchen zusammengesessen hatten, konnten Uhlenhuth und Fromme (g) nur zweimal eine Spirochäteninfektion beobachten. Da das Virus mit dem Urin und Kot, auch mit dem Augensekret der Tiere ausgeschieden wird, ist eine Infektion durch die Schleimhäute und durch die Haut am wahrscheinlichsten. Daß

die Tiere beim Fressen mit Spirochäten behaftetes, durch den Urin (Kot) beschmutztes Futter aufgenommen haben und dadurch sich spontan infizierten, erscheint nach Versuchen, auf die ich gleich noch zurückkomme, unwahrscheinlich. Es ist auch möglich, daß die Tiere im Stall sich gegenseitig gebissen oder sonstige Verletzungen der Haut sich zugezogen haben, so daß dadurch Eingangspforten für das Virus geschaffen wurden. Auch an die Übertragung durch Insekten könnte gedacht werden.

Hübener und Reiter (d) haben bei ähnlicher Versuchsanordnung keine natürliche Übertragung gesehen. Haendel, Ungermann und Jaenisch konnten niemals unter natürlichen Verhältnissen eine Infektion von Tier zu Tier beobachten. Es scheinen derartige Fälle unter natürlichen Verhältnissen in ähnlicher Weise wie bei der Tuberkulose der Meerschweinchen zu seltenen Ausnahmen zu gehören. Immerhin geht aus den Versuchen hervor, daß Kontaktinfektionen möglich sind.

Die große Seltenheit der Spontaninfektionen ist immerhin merkwürdig, da experimentell selbst durch unverletzte Haut und Schleimhaut Infektionen zu erzielen sind. Dabei genügen zur Infektion minimale Virusmengen. Vergleichende Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme (g) ergaben, daß gewaschene Blutkörperchen und Serum von Meerschweinchen, die in schwerkrankem Zustande vor dem Exitus entblutet waren, in gleicher Weise bis hinab zu Mengen von 0,001 ccm infektiös sind. Bei entsprechenden Versuchen von Haendel, Ungermann und Jaenisch genügte sogar 0,0001 ccm Serum. Mit Kulturimpfungen löste selbst eine Kulturmenge von 0,000 0001 ccm noch eine tödliche Infektion aus.

Um über die Vermehrung und Verbreitung der Erreger im Tierkörper Aufschluß zu erlangen, sind Versuche nach verschiedenen Richtungen angestellt.

Am frühesten erscheinen die Spirochäten im Meerschweinchenversuch nach den Untersuchungen von Haendel, Ungermann und Jaenisch im Peritonealexsudat. So waren sie nach subkutaner Verimpfung bereits nach einem Tage und dann während des ganzen Krankheitsverlaufs nachweisbar. Es kommt jedenfalls auch bei Anwendung einer anderen Infektionsweise als der intraperitonealen Infektion bald zu einer reichlichen Ansammlung der Spirochäten im Peritoneum. Auch im Blute erscheinen die Spirochäten frühzeitig. Inada, Ido und Mitarbeiter (a) konnten sie 5 Stunden nach der Infektion im Herzblut nachweisen. In der Blutbahn kommt es allerdings z. B. nach Einimpfung in die Blutbahn anfänglich zu einer erheblichen Verminderung der Erreger und erst im späteren Verlauf treten die Spirochäten im Kreislauf wieder reichlicher auf.

Mit dem Blute gelangen die Spirochäten naturgemäß in alle Organe. Es ist daher verständlich, daß Uhlenhuth und Fromme (g) bei ihren dahin gerichteten Versuchen in allen Organen mit Ausnahme der Linse durch Tierversuch Spirochäten nachweisen konnten. Die Anhäufung der Spirochäten in der Meerschweinchenleber war deutlich: mikroskopisch ließen sich die Spirochäten in den Fällen des betreffenden Versuchs nur in der Leber finden.

Erkrankte Muttertiere übertragen die Krankheit auf die Jungen (Uhlenhuth und Fromme (g), Dalman und Balta). Hübener und Reiter (a) machten allerdings eine gegenteilige Beobachtung.

In der Leber der Meerschweinchen konnten Spirochäten bereits 7 Stunden nach intrakardialer Infektion durch Tierversuch nachgewiesen werden, während in der Leber eines 3 Stunden nach der Infektion getöteten Tieres Virus noch nicht nachweisbar war. Es hat also 7 Stunden nach der Infektion eine Vermehrung der Spirochäten in der Leber stattgefunden, wenn man nicht annehmen will, daß die anfangs noch im Blute kreisenden eingespritzten Spirochäten sich erst allmählich nach Verlauf von mehr als 3 Stunden in der Leber angesiedelt haben. Inada und seine Mitarbeiter (a) fanden auf die intakte Haut aufgebraute Spirochäten 5 Minuten später bereits so tief eingedrungen, daß sie durch Desinfizientien nicht mehr erreicht werden konnten. In der Meerschweinchenleber finden sich die Spirochäten mit großer Regelmäßigkeit, so daß anzunehmen ist, daß die Erreger für das Lebergewebe eine besondere Avidität besitzen und sich hier anzureichern scheinen.

Bei mikroskopischen Untersuchungen sieht man die Spirochäten in der Lunge und besonders in der Leber meist nicht gleichmäßig, sondern mehr herdweise verteilt. An solchen Stellen der Leber erscheinen die meist kürzeren Spirochäten in den interzellulären Lymphspalten netzartig angeordnet. Sie umgeben die Leberzellen girlandenartig (Inada, Ido und Mitarbeiter (a)). Das benachbarte Lebergewebe erscheint schwer geschädigt. Im nekrotischen Gewebe sind Spirochäten nicht mehr festzustellen. Sie gehen hier entweder mit dem Gewebe zusammen zugrunde oder wandern aus. Zwischen den Leberzellen und in Blutgefäßen eingelagerte Leukozyten sind mit Spirochätennestern vollgepropft, von denen einzelne die typische Spirochätenform noch erkennen lassen. Im Bindegewebe sind sie nur selten zu sehen. Nicht selten trifft man in den Gefäßen Thrombenbildung. Die Spirochäten sind imstande, die Gefäßwände zu durchbohren und zu durchwandern. Zuelzer fand in der Wand von Arterien und Venen, ferner von Gallengängen wohlausgebildete, in der typischen Bewegung fixierte Spirochäten. Teilungen der Spirochäten waren am häufigsten im Peritonealexsudat zu beobachten. Zuelzer neigt nach ihren Untersuchungen zu der Ansicht, daß bei intraperitoneal infizierten Meerschweinchen die Verbreitung und Vermehrung der Spirochäten im Tierkörper zunächst hauptsächlich auf dem Lymphwege erfolgt. Von hier aus wandern die Spirochäten in das Bindegewebe und in die Blutgefäße und gelangen so in die Blutbahn, wo sie dann erst bei fortgeschrittener Erkrankung in größerer Menge auftreten. Ob in der Blutbahn eine Vermehrung der Spirochäten stattfindet, ist nicht sicher. Teilungen werden in der Blutbahn sehr selten beobachtet. Jedenfalls scheint die Beobachtung von Uhlenhuth und Fromme (g), daß Spirochäten in defibriertem Menschenblut sich bis über 7 Tage virulent erhalten, dafür zu sprechen, daß das Blut nicht gerade ein ungünstiges Medium für die Entwicklung der Weilspirochäten ist. Zwischen der überwiegenden Gewebeparasitennatur der *Spirochaete pallida* und der ausgesprochenen Blutparasitennatur der *Spirochaete recurrentis* nimmt sonach die *Spirochaete icterogenes* eine gewisse Mittelstellung ein (Zuelzer).

Ausgeschieden werden die Spirochäten aus dem kranken Meerschweinchenkörper in erster Linie durch den Urin. In einem Versuche von Haendel, Ungermann und Jaenisch erwies sich der Urin eines am 5. Tage getöteten weilkranke Tieres infektiös. Auch gelingt es, mit Darminhalt von an Weilscher Krankheit eingegangenen Meerschweinchen andere Meerschweinchen zu

infizieren. Wahrscheinlich gelangen die Spirochäten durch die Galle in den Darm, da Uhlenhuth und Fromme (g) Spirochäten auch in der Meerschweinchengalle aufweisen konnten. Hertel hat ferner den Nachweis erbracht, daß bei Meerschweinchen (und Kaninchen) auch das Konjunktivalsekret, das besonders im Endstadium der Erkrankung reichlich sein kann, infektiös ist.

#### Versuche an Kaninchen.

Aus den anfänglichen Versuchen von Uhlenhuth und Fromme (g) ging hervor, daß Kaninchen gelegentlich für die Weilsche Krankheit empfänglich sind. Die Krankheit verlief leicht. Organveränderungen und Spirochäten konnten nicht nachgewiesen werden. Auch die Angaben von Hübener und Reiter (d) sprechen für eine geringe Empfänglichkeit besonders alter Kaninchen. Die von Inada und seinen Mitarbeitern (a) mit großen Mengen Blut (20—40 ccm) oder Leberbrei von kranken Meerschweinchen intraperitoneal und intravenös infizierten Kaninchen erkrankten im allgemeinen nicht. Jedoch zeigten die Tiere Temperaturerhöhungen, zum Teil Rötung der Augenbindehaut, zum Teil auch leichte Gelbsucht. Ein Tier mit ausgesprochener Gelbsucht zeigte keine Blutungen und keine Spirochäten in der Leber. Costa und Troisier (a) sahen unter 3 Kaninchen eins, dem 22 ccm Patientenblut vom 5. Krankheitstage in den Schenkel eingespritzt war, am 11. Tage unter typischen Erscheinungen eingehen. Auch Haendel, Ungermann und Jaenisch beobachteten nur ausnahmsweise eine tödliche Infektion. Die Empfänglichkeit der Tiere ist nach ihren Beobachtungen individuell außerordentlich verschieden. Eine mikroskopisch nachweisbare Blutinfektion konnten sie nur nach Impfung mit tierischem Infektionsmaterial, nicht bei Anwendung von Kulturmaterial feststellen. Hertel gelang es zuerst, Kaninchen durch Impfung in den Glaskörper zu infizieren und Spirochäten in den kranken Tieren nachzuweisen. So konnte Hertel Spirochäten zeigen in der Bindehaut, sehr reichlich in der Kornea, in der vorderen Kammer und im Glaskörper. In der Iris und Aderhaut wurden sie nicht selten intravaskulär gefunden. In der Linse ließen sie sich nur nachweisen, wenn die Kapsel beim Impfversuch absichtlich verletzt war.

Uhlenhuth und Fromme (i), die die Hertelschen Versuche bestätigten, stellten weiterhin fest, daß junge Kaninchen im Gegensatz zu älteren gut empfänglich für das Virus der Weilschen Krankheit sind. Mit sehr großen Dosen (50 ccm) gelang es allerdings bei späteren Versuchen, auch ausgewachsene Kaninchen regelmäßig krank zu machen. Nach intraokularer Impfung gehen die jungen Tiere nach 5 Tagen, nach intraperitonealer Impfung in der Regel nach 11 Tagen ein. Nach einigen Passagen zeigen die eingegangenen Kaninchen in Lunge und Leber den bei Meerschweinchen als charakteristisch beschriebenen Befund, so daß anzunehmen ist, daß die Virulenz für Kaninchen nach einigen Passagen zunimmt. Es ist somit möglich, daß auch unter natürlichen Verhältnissen eine Virulenzsteigerung unter bestimmten Voraussetzungen zustande kommen kann. Aus dem Blut kranker Kaninchen züchteten Uhlenhuth und Fromme (i) unmittelbar Reinkulturen von Spirochäten. Diese Beobachtung stützt die Empfehlung, auch beim Menschen zu Diagnose unmittelbare Kulturversuche aus dem Blute anzustellen.

#### Versuche an Ratten.

Die experimentellen Rattenversuche gewinnen ein besonderes Interesse, seitdem festgestellt ist, daß wilde Ratten als Virusträger offenbar eine besondere

Rolle bei der Verbreitung der Weilschen Krankheit spielen. Im Versuch gelingt es anscheinend nur sehr selten, bei zahmen oder wilden Ratten ein für Weilsche Krankheit sprechendes Krankheitsbild zu erzeugen. Die Tiere gehen zwar ein, jedoch ohne besonderen Befund (Hübener und Reiter (d), Uhlenhuth und Fromme (g und i) u. a.). Nach parenteraler Impfung beobachteten Inada, Ido und Mitarbeiter (a) eine Ratte mit Gelbsucht. Haendel, Ungermann und Jaenisch stellten durch die mikroskopische Untersuchung der Peritonealflüssigkeit und des Blutes nach der Impfung ( $\frac{1}{2}$  ccm Leberbrei) fest, daß sich die Spirochäten im Körper vermehrten. Gelbsucht und Todesfälle konnten sie dagegen nicht erzeugen. In einem Falle beobachteten sie Verschwinden der Spirochäten, vom 9.—15. Tage ein Wiederauftreten der Spirochäten im Peritoneum, also anscheinend eine Art Rezidiv. Uhlenhuth und Fromme (i) ist es durch intraperitoneale Einverleibung großer Mengen Virus (10 ccm Organauszug) gelungen, die Weilsche Krankheit auf wilde und zahme Ratten zu übertragen und typische, den Befunden bei Meerschweinchen entsprechende Krankheitserscheinungen zu erzeugen. Im Blute einer kranken Ratte fanden sich massenhaft Spirochäten.

Von praktischem Interesse mußten Versuche sein, die mehr den natürlichen Übertragungsmöglichkeiten einer Ratteninfektion entsprechen. So suchten Uhlenhuth und Fromme (i) diese Frage an einer größeren Reihe von Fütterungsversuchen zu klären. Nach dem Ergebnis ihrer Versuche führt bei Ratten eine Infektion per os nur ausnahmsweise zu einer tödlichen Erkrankung. Bei wilden Ratten konnten durch Fütterung zwar keine typischen Krankheitserscheinungen erzielt werden. Jedoch wurde das Virus durch Meerschweinchenverimpfung von Nieren- und Lebergewebe der nach 14—16 Tage nach der Verfütterung getöteten Ratten bei etwa einem Drittel der Tiere festgestellt. Ein Teil der Versuchsratten starb nach 7—11 Tagen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch diese infolge einer Infektion durch Spirochäten erlegen sind, ohne daß es zu erkennbaren Krankheitserscheinungen gekommen wäre. Die Versuche bewiesen jedenfalls, daß wilde Ratten für die Aufnahme der Spirochäten per os empfänglich sind. Ob sich die Spirochäten in den betreffenden Ratten vermehrt haben, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Typische Krankheitszeichen — z. B. Lungenblutungen, dagegen keine Gelbsucht — wurden, wenn auch selten, von Uhlenhuth und Fromme (g), Fromme (a), Uhlenhuth und Zuelzer beobachtet. Spirochäten tragende Ratten weisen meist keine Krankheitszeichen auf. Nichtsdestoweniger können sie lange Zeit die Spirochäten in ihrem Körper beherbergen. In Versuchen von Nicolle und Lebailly (b) erwiesen sich geimpfte Ratten (*Mus decumanus*) noch nach 5, 27 und 69 Tagen, *Mus alexandrinus* sogar noch nach 102 Tagen, als latente Träger von Spirochäten. Siehe auch die Mäuseversuche derselben Autoren (c). Man kann also annehmen, daß diese Nager auch unter natürlichen Verhältnissen lange Zeit, vielleicht unbegrenzt als Infektionsträger zu gelten haben.

Weißer Ratten scheinen sich gegen eine Infektion per os widerstandsfähiger als wilde Ratten zu verhalten. In den Versuchen von Uhlenhuth und Fromme (i) starb der größere Teil 7—19 Tage nach der Fütterung. Es gelang indes nicht, bei diesen Tieren Spirochäten in den Organen nachzuweisen; Krankheitszeichen waren nicht vorhanden. Nur einmal beobachteten sie an einer weißen Ratte, der Kadaver von Weilmerschweinchen vorgeworfen waren,

eine typische zu Tode führende Erkrankung. Diese Ratte wies Ikterus sowie typische Lungenbefunde auf. In Leber und Nieren wurden Spirochäten nachgewiesen. Doch schien die tödliche Erkrankung dieser Ratte durch besondere, die Infektion begünstigende Umstände, wahrscheinlich eine nebenher gehende Gärtnerinfektion, herbeigeführt zu sein. Wenn die Gärtnerinfektion, also eine Schädigung der Darmschleimhaut, als disponierend für die Infektion mit Weilschospirachäten angesehen wird, so würde man für den Infektionsmodus vielleicht eine Aufklärung erhalten und annehmen können, daß die Spirochäten vom Darm aus in den Säftestrom des Körpers gelangen. Es ist denkbar, daß eine durch eine derartige Störung der Magendarmsekrete das Durchwandern der Spirochäten begünstigt.

Die Ratten scheiden die Spirochäten, unter Umständen in großen Mengen, in erster Linie mit dem Urin aus. Sie lassen sich dann im Dunkelfeld leicht nachweisen. Aber auch in den Sekreten des Maules fanden Ido, Hoki, Ito und Wani (f) unter 50 Versuchen einmal Spirochäten, indem Meerschweinchen durch Rattenbiß infiziert wurden.

Aus vorstehenden Untersuchungen geht hervor, daß wilde Ratten an Weilscher Krankheit auch erkranken können.

#### Versuche an Mäusen.

Die Ergebnisse über Mausimpfungen sind widersprechend. Uhlenhuth und Fromme (g) ist es bei wiederholten Versuchen weder durch intraperitoneale Verimpfung von Leberauszug und Virusblut noch durch Verfütterung von Organbrei gelungen, weiße Mäuse, Hausmäuse und Feldmäuse zu infizieren. Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a) beobachteten unter 14 geimpften Mäusen 4 Tiere, die mit Ikterus und Hämorrhagien eingingen. Die Untersuchungen von Haendel, Ungermann und Jaenisch zeigten, daß der Mäuseorganismus sich durchaus empfänglich für die Infektion erweisen kann. Die Forscher fanden, daß in verhältnismäßig kurzer Zeit, durch eine dauernde Weiterzüchtung im Mäuseorganismus eine erhebliche Virulenzsteigerung für Mäuse erzielt werden kann. Die Mäuse zeigten in den weiteren Passagen charakteristische Blutungen und später auch einen ausgesprochenen Ikterus, wengleich letzterer auch nicht regelmäßig, später sogar nur bei wenigen Tieren beobachtet wurde. Es kam auch vor, daß einzelne Tiere trotz des Auftretens eines starken Ikterus die Infektion überstanden.

Für die epidemiologische Wertung der Krankheit scheint mir die in den vorerwähnten Versuchen beobachtete Virulenzsteigerung von Interesse zu sein. Anscheinend handelt es sich bei den Versuchen Haendels und seiner Mitarbeiter um weiße Mäuse. Immerhin wird man aus ihnen die Möglichkeit ableiten dürfen, daß solche Virulenzsteigerung bei grauen Mäusen gelegentlich auch unter natürlichen Verhältnissen erfolgt und es so zu einer vielleicht auch den Menschen bedrohenden Verstreuung virulenter Spirochäten unter den Nagetieren kommen kann. In der Tat beobachteten Uhlenhuth und Zuelzer neuerdings einen aus einer wilden Ratte gezüchteten Spirochätenstamm, der auf Feldmäuse leicht übertragbar war und die Tiere unter typischen Erscheinung zugrunde gehen ließ.

Daß auch die Mäuse unter Umständen die Spirochäten über lange Zeiträume beherbergen, beweisen Untersuchungen von Nicolle und Lebaillly

(c), nach denen mit  $\frac{1}{2}$  ccm Virusblut in die Bauchhöhle geimpfte graue Mäuse über 100 Tage als Träger festgestellt wurden. Diese Mäuseverimpfung erwies sich als gute Konservierungs- und Verschickungsmethode des Virus.

#### Versuche an Hunden.

Eine besondere Besprechung bei der Frage der Empfänglichkeit verschiedener Tierarten beansprucht das Verhalten der Hunde gegenüber Infektionen mit dem Virus der Weilschen Krankheit. Gegen künstliche Infektionen sind Hunde nach den Versuchen von Uhlenhuth und Fromme (g) von 1915 in der Regel anscheinend unempfindlich. Bei einem Jagdhunde, der mit 2 ccm Virusblut intravenös und 10 ccm Leberaufschwemmung eines an Weil erkrankten Meerschweinchens intraperitoneal geimpft war, beobachteten sie allerdings eine Keratitis und Konjunktivitis, die 3 Tage nach der Impfung auftraten. Krukenberg, Nicolle und Lebailly (a) impften Hunde ohne Erfolg. Haendel, Ungermann und Jaenisch sahen dagegen einen jungen Hund (einjährigen Foxterrier), dem 2 ccm Meerschweinchenleberbrei in die Bauchhöhle eingespritzt war, typisch erkrankten und wiesen auch in der Leber des Tieres die Spirochäten nach. Auch Courmont und Durand (b) erzielten bei jungen Hunden nach subkutaner und intraperitonealer Impfung, ja selbst nach Verfütterung infektiösen Materials tödliche Infektionen mit typischem Befunde. Diese Beobachtungen beweisen jedenfalls die Möglichkeit der Infektion für Hunde unter natürlichen Verhältnissen. Auf die Bedeutung dieser Feststellung wird im Abschnitt Epidemiologie zurückzukommen sein.

#### Versuche an anderen Tieren.

Pferde, Esel, Hammel reagieren auf Einspritzungen Spirochäten enthaltenden Materials ohne charakteristische Zeichen. Bei wiederholten Einspritzungen, wie sie zur Gewinnung von Immunsorum vorgenommen werden, wird indes bei diesen Tieren gelegentlich Fieber, Abmagerung, örtliche Entzündungen und auch Tod beobachtet.

Affen scheinen weniger empfänglich zu sein. Hecker und Otto berichten, daß ein Affe, der mit 1 ccm Blut eines Weilkranken am 2. Krankheitstage subkutan geimpft war, nach Darmstörungen und schwerem Krankheitsausdruck nach etwa  $2\frac{1}{2}$  Tagen einging. Ein besonderer Befund konnte nicht erhoben werden. Hübener und Reiter (a) beobachteten bei Affen (Makaken) mehrtägiges Fieber, Durst, Erbrechen. Am 5. Tage erwies sich das Blut bei Übertragung auf Meerschweinchen als infektiös. Die genannten Affenversuche sind mithin nicht beweisend. Andere Autoren konnten bei Affen keine Krankheitserscheinungen feststellen.

Murmeltiere erkranken und gehen ein (Sawae).

Ferkel, Hühner, Katzen, Fledermäuse, Frösche, Pferdeegel haben sich nach den bisherigen Versuchen als nicht empfänglich für das Virus der Weilschen Krankheit erwiesen (Uhlenhuth und Fromme (g), Hübener und Reiter (a), Nicolle und Lebailly (a) u. a.).

#### Virulenz und Empfänglichkeit.

Will man eine Empfänglichkeitsskala für die verschiedenen Versuchstiere aufstellen, so würde das Meerschweinchen an erster Stelle stehen. In weiterem

Abstände folgen Kaninchen, Hund, Ratte, Maus, Affe, Pferd, Esel, Hamme. Ob der Mensch hinter dem Meerschweinchen oder etwa hinter der Ratte einzureihen wäre, ist schwer zu entscheiden. Die Empfänglichkeit für die Erkrankung hängt wohl sehr von der Virulenz der Spirochäten ab, die im wesentlichen eine qualitative zu sein scheint. Dafür spricht einmal die Beobachtung, daß zur Infektion minimale Mengen von Virus genügen, z. B. bei intraperitonealer Impfung 0,001 ccm Blut eines schwerkranken, vor dem Exitus entbluteten Meerschweinchens oder 0,000 0001 ccm einer Kultur, sodann auch die Feststellung von Uhlenhuth und Fro m me (i), sowie von Haendel, Ungermann und Jaenisch, daß durch massive Dosen eine Verkürzung der Inkubationszeit nicht erreicht werden konnte. Allerdings gelingt es, bei Tieren, z. B. bei Ratten und alten Kaninchen, die nach Verwendung der üblichen Impfdosen von 1 bis 2 ccm Virusblut oder Leberbrei in der Regel keine Krankheitszeichen erkennen lassen, durch größere Mengen Virus (10 ccm) typische Erscheinungen hervorzurufen. Ebenso kann man bei Verwendung sehr kleiner Impfmengen in manchen Fällen eine gewisse Verzögerung des Krankheitsverlaufes beobachten. In der Regel aber ist es geradezu auffallend, mit welcher, man möchte sagen mathematischen Gleichmäßigkeit die Krankheit beim Meerschweinchen verläuft. Das ist wohl darauf zurückzuführen, daß in den mit Meerschweinchen angestellten Versuchen zumeist mit einem hochvirulenten Material gearbeitet wurde. Abweichungen im Krankheitsverlauf und in der Pathogenität werden aber häufiger bei experimentellen Meerschweinchenversuchen beobachtet, sobald die Spirochäten durch Einwirkung ihnen schädlicher Stoffe qualitativ beeinflußt werden. So wirken nicht nur Immunstoffe, sondern auch Chemikalien unter Umständen derart ein, daß die Pathogenität gemildert bzw. aufgehoben wird.

Auch Verimpfung Spirochäten enthaltenden Organmaterials vom Menschen und z. B. von wilden Ratten löst beim Meerschweinchen nicht selten einen verzögerten Krankheitsverlauf bzw. überhaupt keine Krankheitserscheinungen aus. Zuelzer sah z. B. ein Meerschweinchen, das mit Nierenaufschwemmung von wilden Ratten geimpft war, erst nach 49 Tagen, und zwar mit typischem Befunde eingehen. Uhlenhuth und Zuelzer hatten Rattenorganmaterial in Händen, das bei Meerschweinchen keinerlei Krankheitserscheinungen auslöste, obgleich im Urin und im Nierengewebe im Dunkelfeld und im gefärbten Material Spirochäten, zum Teil in großer Zahl zu sehen waren. Auch bei Verimpfung von Menschenurin, der im Dunkelfeld Spirochäten enthielt, konnten Inada, Ido und Mitarbeiter (a) nur in  $\frac{1}{3}$  der Fälle positive Tierversuche erzielen. Diese Autoren nehmen im Urin auftretende Immunsubstanzen als Ursache für eine Entwicklungshemmung der Spirochäten an.

Es ist indes nicht ohne weiteres zu entscheiden, ob in den vorerwähnten Versuchen eine Änderung der Virulenz der Spirochäten anzunehmen ist, da nicht Reinkulturen, sondern Gemische von flüssigen und geformten Gewebsteilen und Spirochäten eingespritzt wurden. Infolgedessen können spezifische oder nicht spezifische, die Spirochäten in ihrer Entwicklung im Impftier hemmende Substanzen für die verminderte bzw. aufgehobene Virulenz verantwortlich gemacht werden.

Versuche an anderen Tieren haben dagegen wohl den Beweis erbracht, daß Änderungen in der Virulenz der Spirochäten eintreten können. Haendel, Ungermann und Jaenisch haben, wie bereits erwähnt, besonders bei

Mäusen durch fortlaufende Passageimpfungen eine deutliche Virulenzsteigerung der Spirochäten beobachtet. Anfänglich ließ sich bei dem für Meerschweinchen pathogenen Stamm bei Mäusen ebenso wie bei Ratten nach intraperitonealer Impfung nur ein Haften und auch eine Vermehrung der Spirochäten im Peritoneum feststellen. Nach einigen Passagereihen bildeten sich die Krankheitserscheinungen immer mehr aus, so daß schließlich die Mäuse auch unter den Erscheinungen des Ikterus der Infektion erlagen. Haendel, Ungermann und Jaenisch heben die auch in epidemiologischer Hinsicht wichtige Beobachtung hervor, daß die anfänglich für Ratten und auch für Mäuse wenig virulenten Spirochäten trotz ihrer geringen Virulenz für diese Tiere selbst nach der Infektion mit ganz geringen Mengen sich im Tierkörper anzusiedeln und zu vermehren vermochten. Ja, sie hielten sich auch lange Zeit im Körper und bewirkten selbst eine Blutinfektion, ohne daß die Tiere Krankheitserscheinungen zeigten.

Über die Veränderlichkeit der Virulenz bei Kulturspirochäten bringen dieselben Autoren wertvolle Aufschlüsse. Die ununterbrochen im Reagensglase fortgezüchteten Spirochäten zeigen, nachdem sie nach mehrwöchiger Züchtung sich gleichbleibend virulent erwiesen hatten, schließlich eine immer weiter abnehmende Virulenz. Die Tiere erkrankten noch in typischer Weise, der Ikterus ging aber wieder zurück und die Tiere erholten sich. Noch häufiger übergeimpfte Kulturen lösten dann gar keine sichtbaren Krankheitserscheinungen mehr aus. Es war aber bemerkenswert, daß auch in diesen Fällen, wie die fortlaufende mikroskopische Untersuchung von Peritonealexsudat ergab, keine rasche Abtötung der eingespritzten Spirochäten stattfand, sondern vielmehr eine Ansiedlung und Vermehrung der Spirochäten in der Bauchhöhle bis zu 8—12 Tagen festzustellen war.

Bei Kulturspirochäten sahen Haendel, Ungermann und Jaenisch gelegentlich plötzliche Virulenz erhöhungen eintreten. Im allgemeinen gelingt es, Kulturspirochäten dadurch auf der gleichen Virulenzhöhe zu erhalten, daß regelmäßig nach 4—6 Wochen, bevor eine stärkere Abnahme der Virulenz eingetreten ist, ein oder mehrere Tierpassagen eingeschaltet werden.

Bei anderen Tierarten, z. B. bei Kaninchen und Hunden, ist die Empfänglichkeit einzelner Tiere nicht so gleichmäßig, wie bei Meerschweinchen. Sie kann anscheinend, wie das auch von anderen Infektionskrankheiten her bekannt ist, durch bestimmte Begleitumstände beeinflußt werden. So sahen Hecker und Otto bei Militärepidemien die anstrengende Körperarbeit des Schwimmens als verschlimmerndes Moment auf den späteren Krankheitsverlauf des Infizierten an. Sie erklären so auch das häufige Vorkommen der Erkrankung unter Männern in den Blütejahren und vorwiegend unter Berufsarten, die verhältnismäßig hohe Anforderungen an die körperliche Arbeit stellen. Bei Schwangeren und Wöchnerinnen verlaufen die Erkrankungen besonders heftig und führen meist zur vorzeitigen Unterbrechung der Schwangerschaft. In den Sanitätsberichten kehrt häufiger die Angabe wieder, daß eine vorangegangene Revakzination mit dem Ausbruch der Krankheit in Verbindung gebracht wurde. Vergleiche hierzu auch die Beschreibung einer Ikterusepidemie von Lührmann. Von Interesse ist der Zusammenhang, der nach einigen Beobachtungen zwischen dem Icterus catarrhalis und der Weilschen Krankheit zu bestehen scheint. So wurden z. B. Erkrankungen an Weilscher Krankheit

in Zimmern beobachtet, in denen im Frühjahr Fälle von katarrhalischem Ikterus vorgekommen waren (Jaeger). Vielleicht schaffen auch typhöse Erkrankungen eine Disposition für die Weilsche Krankheit. Auf diesen Zusammenhang ist Seite 28 ff eingegangen.

## Übertragung der Krankheit beim Menschen.

### Die Eintrittspforten der Spirochäten.

#### Kontaktinfektion.

Soweit aus der Literatur zu entnehmen ist, sind eindeutige direkte Ansteckungen von Person zu Person nicht vorgekommen, auch nicht bei dem Ärzte- und Pflegepersonal. Hecker und Otto schlossen demnach, daß die Exkremente, wie Auswurf, Stuhl und Urin als krankmachendes Agens nicht in Betracht kommen können, oder daß „das Virus den Körper nicht oder nur in avirulenter Form verläßt“. Seit dem Jahre 1915 kennen wir den Erreger (Spirochaete icterogenes), wir wissen durch die Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme (a), Hübener und Reiter (a), Inada und seinen Mitarbeitern (a), daß er in den ersten Tagen der Krankheit im Blute kreist, und daß er auch während der Erkrankung, ja bis spät in die Rekonvaleszenz hinein, durch den Urin, auch durch den Stuhl in virulenter Form ausgeschieden wird. Die Japaner konnten bei 24 Fällen die Ausscheidung durch den Urin — 21 mal 40 Tage, je 1 mal 42, 45, 63 Tage — verfolgen. Auch den Stuhlgang fanden sie unter 8 Fällen einmal infektiös, ausnahmsweise auch einmal das Sputum, wenn es blutig war. Umsomehr ist die Frage berechtigt, weshalb nicht direkte Kontaktinfektionen beobachtet werden, zumal doch früher besondere Desinfektionsmaßnahmen der Entleerungen zumeist unterblieben sein dürften. Besonders bei der Handhabung des Urins, sei es, daß er zu diagnostischen Untersuchungen entnommen wird, sei es, daß das Pflegepersonal damit unvorsichtig umgeht, bietet sich in einem Krankenhause zweifellos häufig Gelegenheit zu einer Infektion. Wie häufig wird demgegenüber z. B. eine Infektion mit Typhus durch typhusbazillenhaltigen Urin beobachtet.

Uhlenhuth und Fromme (i) berichten über die Erkrankung eines Arztes, dessen Infektion mit einiger Wahrscheinlichkeit am Krankenbett bzw. bei der Beschäftigung mit Urinuntersuchungen zustande gekommen ist. Aber es sind sonst keinerlei Anhaltspunkte für solche unmittelbare Übertragungen bisher bekannt geworden.

Gegen eine Kontaktinfektion spricht auch das meist zerstreute Vorkommen der Erkrankungen. 71 von Uhlenhuth und Fromme (i) beobachtete Erkrankungen verteilten sich auf 41 Formationen; bis zu 3 Fälle hatten 39 Formationen; 1 Regiment hatte 6 Fälle, ein weiteres 13 Fälle. Doch verteilen sich diese meist wieder auf verschiedene Kompagnien. Von den erwähnten 13 Fällen bei einem Regiment hatte die 1. Komp. 2, die 2. 1, die 3. 1, die 4. und 5. keinen, die 6. 2, die 7. keinen, die 8. 1, die 9. 1, die 10. 3, die 11. 2, die 12. keinen. Dabei lagen die Kompagnien noch weit auseinander. Ähnliche Beobachtungen liegen auch von anderen Untersuchern vor, so daß im allgemeinen von einer Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch nicht die Rede sein kann.

Uhlenhuth und Fromme (g) beobachteten allerdings zwei von Goebel näher beschriebene Laboratoriumsinfektionen, die durch Übertragung

von hochvirulentem Meerschweinchenblut hervorgerufen worden sind. In dem einen Falle war dem betreffenden Laboratoriumsdiener frisches virulentes Meerschweinchenblut in die Augenschleimhaut gespritzt, bei dem anderen kamen rissige Finger als Eingangspforte für das Virus in Betracht. Die Erkrankungen, deren Diagnose durch Nachweis der Erreger im Blut gesichert war, verliefen insofern abweichend, als bei beiden während des Verlaufs keine Spur von Ikterus auftrat. Auch der Fall von Dr. Gonder, der sich bei einer Tierimpfung im Laboratorium verletzte und der Laboratoriumsinfektion erlag, gehört hierher. Ferner berichten Martin und Pettit (h) über eine Laboratoriumsübertragung auf einen Arzt. Ein derartiger Infektionsmodus, wie er auch von Laboratoriumsversuchen mit Rückfallfieber bekannt ist, dürfte aber wohl für die Verhältnisse außerhalb des Laboratoriums nur einen Ausnahmefall darstellen, zumal ja das Virus im Blute kreist und somit unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht in die Außenwelt gelangt. Experimentell begründet wird die beschriebene Art der Blutinfektion durch Versuche, die gezeigt haben, daß Meerschweinchen durch Einträufelung einiger Tropfen virulenten Blutes in den Konjunktivalsack sowie auch durch Einreiben von Virusblut in die Haut infiziert werden können.

Es unterliegt jedenfalls auf Grund der experimentellen Forschung und der tatsächlichen Beobachtung von Laboratoriumsinfektionen keinem Zweifel, daß selbst durch minimale Hautverletzungen, ja selbst durch die unverletzte Schleimhaut und Haut eine Infektion mit der Spirochaete icterogene stattfinden kann. Im Gegensatz zu diesen künstlichen Versuchsergebnissen gelingt eine Übertragung unter natürlichen Verhältnissen im Tierversuch nur ganz ausnahmsweise.

So gewinnt man den Eindruck, daß eine Übertragung der Spirochäten der Weilschen Krankheit unmittelbar von Mensch zu Mensch ebenso wie von Tier zu Tier durch Haut oder sichtbare Schleimhäute bei der natürlichen Verbreitung der Krankheit offenbar keine besondere Rolle spielt. Auf Grund der Tierversuche, in denen eine künstliche Infektion auf diesem Wege verhältnismäßig leicht gelingt, muß aber an der Möglichkeit einer solchen Kontaktinfektion festgehalten werden. Worauf es beruht, daß der Infektionsstoff, obgleich er nachgewiesenermaßen in für Meerschweinchen virulentem Zustande den menschlichen Körper verläßt, für eine unmittelbare Übertragung auf andere Menschen in der Regel offenbar zum mindesten keine ausreichende Virulenz besitzt, ist bisher nicht geklärt. Ob für dieses auffallende Verhalten alsbald nach dem Verlassen des menschlichen Körpers eintretende Schädigungen der Spirochäten verantwortlich zu machen sind, die sie für eine menschliche Infektion nicht mehr befähigen, ob die Zahl der den menschlichen Körper verlassenden Spirochäten eine zu geringe ist, oder ob Abwehrvorrichtungen der menschlichen Haut und sichtbaren Schleimhäute dem Eindringen Widerstand entgesetzen, steht dahin.

#### Übertragung durch Haut und sichtbare Schleimhaut.

Mancherlei Beobachtungen deuten trotzdem darauf, daß die Infektion durch die Haut oder sichtbare Schleimhaut auch unter natürlichen Verhältnissen stattfindet, daß aber in diesen Fällen die unmittelbare Infektionsquelle außerhalb des Menschen zu suchen ist. So halten Inada und Ido,

Kaneko, Hoki, Ito, Wani, Okuda (b) das Eindringen der Spirochäten, die wohl in stagnierendem Wasser und in der feuchten Erde leben, durch die Haut in den Menschenkörper für eine Art der Infektion. Ihre Beobachtungen erstrecken sich insbesondere auf Erkrankungen bei Kohlengrubenarbeitern. In den japanischen Kohlengruben erkrankten vornehmlich solche Arbeiter, die an feuchten Stellen zu tun hatten. Die Erkrankungen ließen nach, wenn die Feuchtigkeit beseitigt oder das Virus durch Desinfektion des Bodens offenbar unschädlich gemacht war. Auch zahlreiche andere Autoren bringen das Zustandekommen der Infektion mit Wasser und feuchtem Erdreich in Zusammenhang. Man könnte also dann annehmen, daß die Spirochäten im Wasser und Schlamm leben können und von dort unmittelbar durch die Haut in den menschlichen Körper eindringen. Hautrisse und Schrunden an den nackten Füßen und Beinen würden die Infektion begünstigen.

Die Möglichkeit des Eindringens der Spirochäten durch die äußeren Schleimhäute ist nicht von der Hand zu weisen. Die Augenbindehaut ist zu Beginn der Erkrankung allermeist deutlich entzündet. Da auch im Tierversuch die Infektion durch die unverletzte Konjunktiva leicht gelingt, so könnte auch beim Menschen an diesen Infektionsweg gedacht werden.

Hübener und Reiter (d) ist beim Meerschweinchen auch eine Infektion per anum gelungen, allerdings bei Sondenverwendung. Für ein Eindringen der Spirochäten durch die Schleimhaut der Geschlechtsteile bieten die experimentellen Untersuchungen bis jetzt keine rechte Unterlage. Indes sei an die klinischen Befunde von Urethritis bei Weilkranken erinnert.

Infektionen durch die Haut sind nun außer durch unmittelbare Berührung auch durch Stiche von Insekten, durch Biß von Tieren (Nagetieren, Hunde u. a.) denkbar. Näheres hierüber ist Seite 65ff nachzulesen.

#### Übertragung per os.

Anders liegen die Verhältnisse bei Versuchen über die Frage, ob eine Infektion per os möglich ist. Wie die Tierversuche zeigen, gelingt es bei Meerschweinchen durch Verfütterung nur ganz ausnahmsweise, eine Infektion zu erzielen. Die Schleimhaut der Verdauungswege dieser Tiere verhält sich der Durchwanderung der Spirochäten gegenüber offenbar anders als z. B. die Augenbindehäute.

Die Rattenversuche bewiesen allerdings, daß wilde Ratten für die Aufnahme der Spirochäten per os empfänglich sind, zahme Ratten nur ausnahmsweise und vielleicht durch Unterstützung besonderer Begleitumstände (z. B. gleichzeitige Infektion mit Gärtnerbazillen) durch Fütterung mit Organen von an Weilscher Krankheit eingegangener Tiere erkranken und eingehen können.

In der Literatur wird die Auffassung mehrfach erörtert, daß die Infektion vom Verdauungskanal aus erfolgt. So kommen Kirchner und Pfuhl zu dem Schluß, daß gelegentliches Verschlucken von verunreinigtem Wasser beim Baden zur Infektion führen kann. Besonders die beiden Fälle von Stirl sind bemerkenswert. 2 Kanalarbeiter erkrankten an Weilscher Krankheit, nachdem sie durch Fall in den Kanal große Mengen Kanaljauche geschluckt hatten.

Welche Stellen des Verdauungskanals bei der Einverleibung per os als Eingangspforte anzusehen sind, läßt sich vorläufig noch nicht sicher entscheiden. Wenn bei den erwähnten Rattenfütterungsversuchen eine Gärtnerinfektion,

also eine Schädigung der Darmschleimhaut, als begünstigend für die Infektion mit Weilsprochäten angesehen wird, so liegt die Annahme nahe, daß die Spirochäten vom Darm aus in den Säftestrom des Körpers gelangen. Man müßte sich dann vorstellen, daß die Erreger den Magen infektionstüchtig durchwandern und auch durch die Verdauungssäfte des Darms keine Schädigung oder völlige Vernichtung erfahren.

Uhlenhuth und Fromme (g und i) haben sich, um diese Verhältnisse beim Menschen zu klären, experimentell mit der Frage beschäftigt, wie die Verdauungssäfte des Menschen die Spirochäten zu beeinflussen vermögen. So fanden sie, daß menschlicher Magensaft, der freie Säure enthält, und die Galle (wenn auch erst nach längerer Zeit) auf die Spirochäten abtötend einwirkt. Die negativ verlaufenden Fütterungsversuche auch beim Meerschweinchen beruhen danach offenbar zum Teil auf der abtötenden Wirkung der Verdauungssäfte, besonders des Magensaftes.

Jedenfalls scheint ein gesunder Magensaft des Menschen eine erhebliche abtötende Wirkung auf den Erreger der Weilschen Krankheit zu besitzen.

Eine Infektion per os findet somit vielleicht eine Stütze in den Fütterungsversuchen bei Ratten. Eine Übertragung dieser Verhältnisse auf den Infektionsweg beim Menschen ist nicht ohne weiteres statthaft. Daß die Eintrittspforte im Magen bzw. Darm liegt, dagegen sprechen, wenn auch nicht unbedingt, die Versuche von Uhlenhuth und Fromme über die abtötende Wirkung der Verdauungssäfte. Man müßte dann schon eine Hilfsursache suchen, die die spirochätizide Wirkung dieser Säfte beeinträchtigte. Bei den Ratten könnte, wie erwähnt, daran gedacht werden, daß eine Infektion mit Gärtnerbazillen, die bei wilden Ratten nicht selten als Nebenbefund erhoben werden, ein die Infektion begünstigendes Moment wäre.

Schließt man die Möglichkeit eines Eindringens der Spirochäten durch die Magendarmwand aus, so käme bei einer Infektion per os als Eintrittspforte auch die Mund- und Rachen- (Nasen-) Schleimhaut in Betracht. Miller weist zuerst und mit Nachdruck darauf hin, daß die Eintrittspforte der Spirochaete icterogenes — wie beim Scharlach — in erster Linie der hintere Abschnitt der Rachen-, Mund- und Nasenhöhle darstelle. Im Bereich des Kryptenepithels fand Miller multiple flache, etwa miliare Blasen, die ihm für die Weilsche Krankheit spezifisch zu sein schienen. Des Näheren ist auf diese Verhältnisse bei Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde eingegangen. Miller weist dann zur Stützung seiner Auffassung auf die klinischen Befunde der Mundhöhlengebilde und der Halsdrüsen. In der Tat finden sich in den zahlreichen klinischen Veröffentlichungen (siehe klinischer Teil) häufig entzündliche Veränderungen der Halsorgane angegeben. Für die Bewertung dieser klinischen Befunde dürfte indes in Rücksicht gezogen werden, daß bei fieberhaften Erkrankungen Rötung der Schleimhäute ein häufiger Befund ist. Bei sonst negativem objektivem Befund wird erfahrungsgemäß die Diagnose „Halsentzündung“ leicht gestellt, um der Erkrankung zunächst einen Namen zu geben, ohne daß der spätere Verlauf der Erkrankung die anfängliche Diagnose rechtfertigt. Die von Weilkranke im Beginn der Erkrankung nicht selten angegebenen Schluckbeschwerden können zudem sehr wohl auf ein Ergriffensein der Schlundmuskulatur zurückzuführen sein, so daß eine von den Mandeln oder der Schleimhaut ausgehende Entzündung nicht unbedingt vorzuliegen braucht.

Trotz dieser Einwände verdient aber die Millersche Theorie von der primären Lokalisation der Erreger der Weilschen Krankheit im hinteren Rachen Beachtung, besonders solange nicht der Nachweis der Eintrittspforte des Virus beim Menschen mit Sicherheit erbracht ist. Die positiven Fütterungsversuche bei Ratten und bei Meerschweinchen (selten) lassen die Möglichkeit durchaus offen, daß der Erreger durch die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle in den Körper eindringt, wenngleich die Verhältnisse beim Menschen anders liegen können.

Immerhin müßte auch bei diesem Infektionsmodus die Aufnahme mit der Nahrung erfolgen, da eine Infektion durch Einatmung (Tröpfcheninfektion) wohl bei der Weilschen Krankheit nicht in Betracht kommt.

#### Verbreitungsweise der Spirochäten im menschlichen Körper.

Beim Menschen finden sich die Spirochäten im kreisenden Blute und zwar vor allem im Beginn der Erkrankung. Hübener und Reiter (d) hatten positive Ergebnisse bis zum 10. Krankheitstage. Indes gelingt zu dieser Zeit der Nachweis nur noch ausnahmsweise. Der oben erwähnte Fall von Hauck war am 18. Krankheitstage positiv. Doch handelte es sich hier um ein Rezidiv.

Der mikroskopische Nachweis der Spirochäten im menschlichen Blut gelingt nur äußerst selten. Für die praktische Diagnostik empfiehlt sich vielmehr die Verimpfung von Blut auf Meerschweinchen. Auf diese Weise läßt sich der Nachweis der Spirochäten zumeist führen, wenn genügende Mengen Blut, wenigstens 2 ccm, verimpft werden und der Krankheitsbeginn nicht zu weit zurückliegt. Die Spirochäten verschwinden beim Menschen im weiteren Verlaufe der Krankheit aus dem Blut. Über die Ursache dieses Verschwindens sind die Ansichten geteilt. Garnier und Reilly (g) vertreten die Ansicht, daß die ins Blut tretenden Gallensalze die Spirochäten vernichten. Vielfach werden die Spirochäten in den Organen phagozytiert. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Spirochäten offenbar infolge Auftretens auflösender und abtötender Stoffe im Serum vernichtet werden. Auf diese Frage wird bei der Besprechung der Immunstoffe einzugehen sein.

Französische Autoren fanden durch Tierimpfung in der Zerebrospinalflüssigkeit Spirochäten. Costa und Troisier (aa) verimpften in einem Falle am 16. Krankheitstage 10 ccm Zerebrospinalflüssigkeit mit dem Erfolg, daß das Meerschweinchen zwar nicht einging, aber eine mit Gelbfärbung verbundene Krankheit durchmachte.

Die Spirochäten siedeln sich dann in den Nieren an und werden mit dem Urin ausgeschieden.

Das Vorkommen der Spirochäten in den verschiedenen Organen des menschlichen Körpers ist nicht immer leicht zu erweisen. Entsprechend den Beobachtungen beim Meerschweinchen lag es nahe, auf die Erreger im Lebergewebe bzw. Lebersaft auch beim Menschen zu diagnostischen Zwecken zu fahnden. Untersuchungen von Punktionsmaterial menschlicher Lebern sind nach Uhlenhuth und Fromme (g) jedoch stets negativ ausgefallen.

Für den Nachweis der Spirochäten der Weilschen Krankheit in menschlichen Organen ist es von wesentlicher Bedeutung, an welchem Krankheitstage der Tod erfolgte. Je später nach Beginn der Erkrankung, um so schwieriger gelingt der mikroskopische Nachweis der Spirochäten. Am leichtesten lassen sich die Spirochäten in den Nieren auffinden. Inada und seine Mitarbeiter (a)

fanden sie hier in jedem Falle. Sie sitzen hier meist in den Harnkanälchen, besonders in den Epithelien der gewundenen. In der Leber sind die Spirochäten weniger häufig zu finden, sie erscheinen oft degeneriert. Gelegentlich, in frühem Krankheitsstadium fanden sie sich so zahlreich wie in der Meerschweinchenleber. Die Spirochäten sitzen dann wie bei Meerschweinchenlebern im interstitiellen Gewebe, auch in den Kupfferschen Zellen, während sie im späteren Krankheitsverlaufe vorzugsweise innerhalb der Leberzellen liegen. Weiterhin sind beim Menschen die Spirochäten nachgewiesen in den Nebennieren, in Milz, Lymphdrüsen, hier meist phagozytiert, im koagulierten Blut, im Herzmuskel, in der Skelettmuskulatur, in Genitalorganen, in der Arterienwand, ferner in Lunge, Pankreas, Darm, Gallenblase, Nervensystem (Inada, Ido und Mitarbeiter (a und b), Uhlenhuth und Fromme (c), Beitzke, Herxheimer u. a.).

#### Ausscheidungswege der Spirochäten beim Menschen.

Die Spirochäten verlassen, wie erwähnt, den Körper vor allem mit dem Urin. So werden die Spirochäten unschwer im Meerschweinchenurin nachgewiesen. Beim Menschen erfolgt die Ausscheidung der Spirochäten durch die Nieren in der Regel erst im weiteren Verlauf der Krankheit. Im Frühstadium sind sie im Urin weniger zahlreich. Uhlenhuth und Fromme (a und g) konnten Spirochäten bereits am 3. Krankheitstage im Urin nachweisen, Hübener und Reiter (d) am 5. Tage, während im letzten Falle das Blut sich nicht als infektiös erwies. Zahlreicher sind die Spirochäten vom 13.—15. Tage, zu der Zeit, wo die Immunkörper im Blut erscheinen, im Urin zu finden. So konnten Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a) vom 10.—30. Krankheitstage mittelst Dunkelfeldbeleuchtung zahlreiche Spirochäten im Urinsediment nachweisen. Nach dem 24.—25. Tage nimmt die Zahl ab und verschwindet mit dem 40. Tage meist vollkommen, wenngleich die Ausscheidung gelegentlich noch lange fortauern kann. So berichten Wilmaers und Renaux über einen positiven Urinbefund 3 Monate nach Beginn der Erkrankung, Garnier und Reilly (m) bis zu 100 und 103 Tagen.

Klose, ferner Garnier und Reilly (m) stellten die auch praktisch wichtige Tatsache fest, daß bei in der Rekonvaleszenz auftretenden Fiebererhöhungen Ausscheidungen von Spirochäten mit dem Urin von neuem erfolgen können, nachdem vorher die Impfergebnisse negativ ausgefallen waren. Die Ausscheidungskurve ist ungleichmäßig und geht nicht der Albuminurie parallel (Frugoni und Capellani).

Nach Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a) geben spirochätenenthaltende Krankenurine (Dunkelfeld) nur in  $\frac{1}{3}$  der Fälle positive Tierversuche. Es ist möglich, daß die Immunsbstanzen, die um den 24. Krankheitstag im Urin erscheinen, auf die Spirochäten entwicklungshemmend einwirken.

Wie Frugoni und Capellani mitteilen, scheiden unter Umständen auch gesunde Personen Spirochäten mit dem Urin aus. Bei der Untersuchung von 21 Personen, die mit Weilkranken und ihren Exkreten dauernd in Beziehung gestanden hatten, fanden sie 2 (eine Schwester und einen der Autoren), die bei fortgesetztem Wohlbefinden typische, allerdings nicht virulente Spirochäten in großen Mengen mit dem Urin ausschieden. Offenbar handelt es sich hier um Spirochätenträger.

Auch in tierischen und menschlichen Fäzes konnten Spirochäten durch Tierversuch nachgewiesen werden (Uhlenhuth und Fromme (g)). Inada und Mitarbeiter (a) sahen unter 10 Fällen 8 positive Ergebnisse, in einem Falle am 7. Krankheitstage.

Bei einem Falle haben Clément und Fiessinger Spirochäten im Erbrochenen eines Kranken nachgewiesen.

Nicht selten besteht die Möglichkeit, daß Spirochäten mit dem Blut (Nasenbluten, blutiges Sputum) in die Außenwelt gelangen. Bei Laboratoriumsversuchen mit infizierten Tieren, besonders Meerschweinchen, gelangen die Spirochäten mit dem Blut, wie die Laboratoriumsinfektionen (Uhlenhuth und Fromme (g) und Goebel, anscheinend auch Martin und Pettit (h)) beweisen, in infektionstüchtigem Zustande leicht in die Außenwelt.

Schließlich sei erwähnt, daß, wie Hertel an Kaninchen feststellte, Spirochäten mit Konjunktivalsekret in die Außenwelt gelangen können.

Berücksichtigt man diese mannigfachen Wege, auf denen die Spirochäten nachgewiesenermaßen in infektionstüchtigem Zustande in die Außenwelt gelangen, so erscheint es auffallend, daß Übertragungen von Mensch zu Mensch eigentlich niemals beobachtet werden. Das um so mehr, als zur Infektion, wenigstens im Tierversuch, wie gezeigt wurde, äußerst kleine Mengen virus-haltigen Materials genügen, um eine Infektion hervorzurufen. Man könnte daher vermuten, wie es Hecker und Otto schon vor der Entdeckung der Spirochaete icterogenes getan haben, daß das Virus, wenn es den Körper verläßt, avirulent ist. Das ist aber, wie gezeigt wurde, nicht der Fall. Es ist daher an eine andere Möglichkeit zu denken, daß nämlich die Spirochäten nach der Ausscheidung in die Außenwelt sehr schnell zugrunde gehen oder ihre Virulenz verlieren.

#### **Verhalten der Spirochaete icterogenes außerhalb des tierischen Körpers.**

Über das Verhalten der Spirochaete icterogenes äußeren Einwirkungen gegenüber sind eingehende Untersuchungen besonders von Uhlenhuth und Fromme (g und i) angestellt. Eintrocknen vernichtet die Erreger nach kurzer Zeit. Defibriertes spirochätenhaltiges Meerschweinchenblut bleibt bis zu 7 Tagen bei Zimmertemperatur aufbewahrt, virulent. Auch defibriertes Patientenblut, das 8 Tage im Brutschrank aufgehoben war, erwies sich noch als virulent, wenn auch der Tod des Tieres mit typischem Befunde erst nach 18 Tagen eintrat (Hübener und Reiter (a)). Auch im Urin halten sich die Spirochäten über 24 Stunden, nach Noguchi (d) unter günstigen Verhältnissen sogar 10 Tage, während sie in saurem Urin nicht länger als einen Tag leben. In einem mit Virusblut versetzten Urin konnten die Spirochäten noch nach 2 Tagen im Tierversuch nachgewiesen werden. In einer der Fäulnis überlassenen virulenten Meerschweinchenleber ließen sich die Spirochäten noch nach 3 Tagen mikroskopisch nachweisen. Nach Inada und seinen Mitarbeitern (a) blieben die Spirochäten in Leberemulsion 2 Tage lang zum Teil beweglich.

Destilliertes Wasser und Natrium-citricum-Lösungen, zu gleichen Teilen virushaltigem Meerschweinchenblut zugesetzt, übten in 24 Stunden keine schädigende Wirkung auf die Spirochäten aus.

Salzsäurehaltiger Magensaft und Galle wirken schädigend auf die Spirochäten, mit taurocholsaurem Natron (1 : 10) konnte keine Abtötung erzielt werden (Uhlenhuth und Fromme). Nach den Versuchen von Dietrich dagegen wurden die Weilspirochäten in 10%igen Lösungen von taurocholsaurem Natron, in geringerem Grade auch in Saponinlösungen bzw. Sapotoxin aufgelöst. Sie verhielten sich also diesen Lösungen gegenüber wie echte Spirochäten zum Unterschiede von den Bakterien (Neufeld und v. Prowazek). Auch Garnier und Reilly (a) stellten die spirochätizide Wirkung von Rinder-galle, Taurocholl und Glykocholl fest. Nach Noguchi (d) hebt Blutserum diese schädigende Wirkung auf.

2%ige Kresolseifenlösung, in gleicher Menge Virusblut zugesetzt, erzielte in 15 Minuten Abtötung. 1%ige Karbollösung wirkte unter den gleichen Verhältnissen nach  $\frac{1}{2}$  Stunde. Sublimat und Antiformin erwiesen sich spirochätenhaltigem Blut gegenüber wenig wirksam. Äther vernichtete das Virus nach  $\frac{1}{2}$  Stunde.

Bei Erhitzung auf 45° waren die Spirochäten im Blut nach  $\frac{1}{2}$  Stunde nicht abgetötet, sondern erst bei 50—55°.

Gegen Kälte und Einfrieren erwiesen sie sich als verhältnismäßig resistent. Die Kulturspirochäte wurde bei Versuchen von Uhlenhuth und Fromme (i) nach 2 $\frac{1}{2}$ stündigem Verweilen in einer Kältemischung (—18° C) nicht abgetötet. Virusblut hielt sich unter gleichen Verhältnissen noch nach 4 Stunden virulent. Dagegen hatte eine Wasserkultur nach 16stündigem Aufenthalt im Freien bei —4° C ihre Virulenz eingebüßt. Auch Haendel, Ungermann und Jaenisch beobachteten eine Virulenzabnahme der Kultur nach 3—4tägigem Aufenthalt im Frigo.

Direkte Sonnenstrahlen töten nach 2 Stunden die Kulturspirochäte ab, während nach  $\frac{1}{2}$  und 1 Stunde eine Abtötung nicht erfolgt war.

Die Spirochäten der Weilschen Krankheit sind demnach gegen äußere Einflüsse — bis auf niedrige Kältegrade — verhältnismäßig wenig widerstandsfähig. Andererseits sprechen die Beobachtungen dafür, daß unter gewissen, besonders günstigen Verhältnissen die Spirochäten sich doch längere Zeit in der Außenwelt halten können.

Bemerkenswert erscheint, daß sie sich auch im Wasser unter sterilen Bedingungen längere Zeit halten. So konnten Uhlenhuth und Fromme (g) noch nach 16 Tagen aus sterilem Leitungswasser, das mit Spirochäten versetzt und bei Stalltemperatur gehalten war, diese in virulentem Zustande nachweisen. Uhlenhuth hat auf Grund dieser Beobachtung, daß also das Wasser für den Aufenthalt der Weilschen Spirochäte ein anscheinend günstiges Medium darstellt, die Züchtung der Spirochaete icterogenes in sterilem Leitungswasser versucht. So konnte er noch bei einer Verdünnung von 1 : 30 Kaninchen-serum in sterilem Leitungswasser die Spirochäte in Reinkultur fortpflanzen. Es gelang so, „Wasserkulturen“ als Massenkulturen zu züchten, die sich zu Immunisierungszwecken besonders eigneten.

Uhlenhuth und Fromme (i) beobachteten eine Wasserkultur, die, vor Licht geschützt, unter anaeroben Bedingungen bei Zimmertemperatur hingestellt, 47 Tage lang sich beweglich erhielt, obgleich die Kultur in den letzten 24 Tagen bakteriell verunreinigt und zu Beginn des Zeitraumes 2 $\frac{1}{2}$  Stunden bei —18° C zugefroren und wieder aufgetaut war. Leider stellten sie nicht fest, ob sich die

Kultur nach dieser Zeit auch noch als virulent erwies. Auch Reiter (c) beobachtete, daß die Spirochäten im Brunnenwasser und in feuchter warmer Umgebung bis zu 7 Tagen sich halten können. Jedenfalls sprechen diese Beobachtungen für eine bemerkenswerte Widerstandskraft der Spirochäten unter Verhältnissen, wie sie in der Außenwelt angetroffen werden.

Gerade das Wasser spielt ja in der Literatur der Weilschen Krankheit eine große Rolle, insofern die Krankheit meist in der Nähe von Wasseransammlungen (Flußläufen, Badeanstalten) und sumpfigen Gegenden beobachtet wird.

Uhlenhuth und Fromme (i) nehmen an, daß sich die Spirochäten unter besonders günstigen Bedingungen (Abschluß von Licht, Feuchtigkeit, geeignete Temperatur), wie sie z. B. in den Kohlengruben der Japaner herrschen, einige Zeit in der Außenwelt halten, vielleicht vermehren können, dann aber wohl zugrunde gehen.

Man kann sich in der Tat schwer vorstellen, daß die Weilsche Krankheit in dem Sinne eine bodenständige ist, wie z. B. Milzbrand; da sind es die Sporen, die sich im Boden halten und die Bazillen vor dem Untergang schützen. Es drängt sich vielmehr die Annahme auf, daß die Spirochäten in einem Zwischenwirt wie in einem lebenden Reinkulturapparat weitergezüchtet werden. Es fragt sich, ob nicht gewisse Tiere als Zwischenträger in Betracht kommen.

So sind Versuche angestellt, Spirochäten bei Kaltblütern aufzufinden; da sie zum Wasser in besonderer Beziehung stehen. Experimentelle Untersuchungen von Fröschen, Blutegeln haben indes für diese Annahme keine Unterlagen ergeben.

#### Ratten als Spirochätenträger.

Die Japaner Miyajima, sowie Ido, Hoki, Ito und Wani (f) haben dann auf die für das epidemiologische Verständnis der Weilschen Krankheit wichtige Beobachtung aufmerksam gemacht, daß die Ratten als Virusträger bei der Verbreitung der in Japan vorkommenden Form der Weilschen Krankheit eine Rolle spielen.

Sie fanden z. B. in der Stadt und in den Kohlengruben von Kyushu, wo Weilsche Krankheit unter den Arbeitern häufig beobachtet wurde, 39,5% der Ratten mit virulenten Spirochäten der Weilschen Krankheit infiziert.

Der Nachweis der Spirochäten gelang mikroskopisch (Dunkelfeld) in den Nieren oder im Urin in 32,4%. In den Fällen, wo sie mikroskopisch nichts fanden, verimpften sie auf Meerschweinchen. Dabei gelang ihnen der Nachweis von Spirochäten noch in 7%, zusammen also in 39,4% bei 86 untersuchten Ratten. *Mus decumanus* war mit 40,2%, *Mus alexandrinus* mit 0,8% an den positiven Ergebnissen beteiligt. Spirochäten fanden die Autoren aber nicht in der Leber und im Blut der Ratten, denn durch Verimpfung von Leber und Blut konnten sie bei Meerschweinchen keine Erkrankung hervorrufen. Auch durch Rattenbisse konnten Meerschweinchen infiziert werden; sie berichten sogar von 2 Menschen, die infolge von Rattenbissen nach 1 Woche resp. 8 und 9 Tagen an Ikterus erkrankt sind. Unter 55 Patienten waren 12 Köche, die — wie sie annehmen, ähnlich wie die Schlächter in Europa — Beziehungen zu Ratten haben. Die Übertragung von den Ratten auf den Menschen soll direkt oder indirekt durch den Urin der Ratten stattfinden. Sie sind der Ansicht, daß auch die Erkrankungen in den Schützengräben bei den Soldaten an der Front auf Ratten zurückzuführen sind.

Die Befunde der Japaner sind in Frankreich bestätigt worden. Martin und Pettit (a) haben eine Ratte in der Gegend von Ricquebourg gefangen, deren Organe bei Verimpfung auf Meerschweinchen Weilsche Krankheit hervorriefen. Courmont und Durand (a) fanden unter 50 Sielratten, die in Lyon gefangen waren, 5 mit Spirochäten infiziert, wie ebenfalls durch Verimpfung auf Meerschweinchen festgestellt wurde. Bemerkenswert ist, daß in Lyon Weilsche Krankheit unter Menschen nicht beobachtet sein soll.

Fromme (a) fand bei 26 Untersuchungen wilder Ratten des Operationsgebietes in Nordfrankreich durch Verimpfung von Organen auf Meerschweinchen in den Nieren einer Ratte aus einem Unterstande der vorderen Linie, in dem kurz zuvor ein Weilkranker gelegen hatte, mittelst Tierversuchs Spirochäten der Weilschen Krankheit. Mikroskopisch fanden sich in der Leber der Ratte Spirochäten. Anatomische Veränderungen an den Organen waren nicht zu erkennen. Dagegen fanden sich bei einer zweiten Ratte aus demselben Unterstande in der Lunge verdächtige Blutungen. Ein mit der Nierenaufschwemmung dieser Ratte geimpftes Meerschweinchen blieb zwar gesund, erwies sich aber bei einer Nachimpfung mit Leberbrei als immun. Harzer sah bei seinen mikroskopischen Frontrattenuntersuchungen (Westfront) keine Spirochäten. Kot und Speichel von Ratten verimpfte er ohne Erfolg auf Kaninchenbindehaut. Dagegen beobachtete er Gelbsucht bei einem Hunde, der zuvor von einer Ratte gebissen war.

Uhlenhuth fand bei Untersuchung der Straßburger Ratten in den Nieren und im Urin Spirochäten, die der Spirochaete icterogenes sehr ähnlich waren.

Uhlenhuth und Zuelzer stellten fest, daß etwa 10% der freilebenden Ratten, die November-Dezember 1919 in verschiedenen Gegenden von Berlin gefangen wurden, mit der Spirochaete icterogenes infiziert waren. Durch kreuzweise Immunisierungsversuche wurde die Identität des gezüchteten Rattenstammes mit einem aus dem Felde stammenden Menschenstamm sichergestellt. Menschliche Erkrankungen waren in Berlin nicht beobachtet.

Stokes, Ryle und Tytler ermittelten unter 9 wilden Ratten aus einer Gegend, in der menschliche Erkrankungen vorgekommen waren, bei 5 Tieren Spirochäten, in einem anderen Falle unter 6 Ratten eine mit Spirochäten behaftet. Ein ähnliches Ergebnis hatten Dawson, Hume und Bedson.

In Frankreich wurden dann weiterhin positive Rattenbefunde erhoben in Lorient (Bretagne), Rennes, an der französischen und englischen Front, während Untersuchungen von Martin und Pettit (d) in Marseille anfänglich negativ ausfielen.

Auch Nicolle und Blanc und Nicolle und Lebailly (a) hatten bei ihren ausgedehnten Untersuchungen in Tunis im Februar-März 1917 völlig negative, später bei Untersuchungen im Sommer jedoch 29% positive Ergebnisse. Neue Versuche von Blanc ergaben, daß die Ratten in Tunis die Spirochäten in allen Monaten beherbergten. Lhéritier stellte in Vororten von Algier im Sommer 6%, im Hafen von Algier im Winter 0,5% infizierte Ratten fest. Die Frage des Einflusses der Jahreszeit auf das Vorhandensein von Spirochäten bei wilden Ratten wird von diesen Autoren wie auch von Martin und Pettit (d) erörtert.

Coles beobachtete im Dunkelfeld von Nierenaufschwemmungen bei 9 von 100 Ratten Spirochäten, und zwar bei 2 von 38 Ratten aus der englischen Stadt Bournemouth, bei 7 von 62 Ratten aus der Umgegend der Stadt.

Dalman und Balta fanden unter 15 Ratten aus Barzelona 13 infiziert. Sie konnten durch Immunversuche die Identität des spanischen Virus mit den in Frankreich gefundenen Spirochäten erbringen.

In Genua und Bergamo stellten Monti und Grasso positive Ratten fest, ohne daß dort Erkrankungen von Menschen bekannt waren.

Noguchi fand positive Ratten, die in der Stadt New York und Nachbarschaft gefangen waren. Weiterhin stellte er (f) unter 41 Ratten aus einer Gegend in Amerika, in der Weilfälle vorgekommen waren, 12 Träger von virulenten Spirochäten fest.

Jobling und Eggstein hatten in Nashville Tenn. 10% positive Befunde, während Neill in Washington bei wilden Ratten die Spirochäten nachweisen konnte. Otteraaen dagegen konnte unter 30 Ratten aus einem Chicagoer Hospital bei einer in den Nieren Spirochäten mikroskopisch feststellen. Seine Tierversuche verliefen negativ.

In Lima hat Ribeyro von 6 Ratten 2 infiziert gefunden. Positive Befunde in Peru hatten ferner Arce und Ribeyro. Arago fand in Rio de Janeiro unter 6 Ratten eine Spirochätenträgerin, Noguchi (i) in Guayaquil mit Weilschspiroschäten infizierte Ratten.

Schließlich sei erwähnt, daß Leger und Certain in Dakar (Senegal) 100 Ratten mit negativem Erfolge untersuchten.

Diese in verhältnismäßig kurzer Zeit nach Entdeckung des Erregers erhobenen Rattenbefunde sprechen für eine weite Verbreitung der Spirochäten der Weilschen Krankheit unter Ratten. Es ist anzunehmen, daß bei entsprechenden Untersuchungen an zahlreichen weiteren Orten Ratten als Virus-träger festgestellt werden. Die Ratten spielen bei der Verbreitung der Krankheit offenbar eine wichtige Rolle. Daß wilde Ratten nicht nur mit dem Virus der Weilschen Krankheit behaftet sind, sondern auch unter natürlichen Verhältnissen erkranken können, ist nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme (i) sowie Uhlenhuth und Zuelzer nicht zu bezweifeln.

Im Gegensatz zu dem verhältnismäßig häufigen Vorkommen mit Spirochäten infizierter Ratten steht die seltene Beobachtung von Erkrankungen unter den Menschen, wenigstens nach unseren bisherigen Erfahrungen von Erkrankungen, die dem klinischen Bilde der Weilschen Krankheit entsprechen. Das liegt zum Teil offenbar daran, daß zahlreiche Fälle von Weilscher Krankheit, besonders beim Fehlen von Gelbsucht, nicht erkannt werden.

#### Mäuse als Spirochätenträger.

Es liegt die Annahme nahe, daß ähnlich wie bei der Pest unter Umständen auch andere Nager, z. B. die Mäuse zu natürlichen Trägern der Spirochäten der Weilschen Krankheit werden. Wie erwähnt, können weiße und graue Mäuse experimentell an Weilscher Krankheit mit typischen Erscheinungen einschließlich Gelbfärbung erkranken. Bei geeigneter Virulenz gelingt die Übertragung sogar leicht, wie die Untersuchungen von Uhlenhuth und Zuelzer ergaben. Feldmäuse können sogar durch Impfung zu Trägern gemacht werden, die unter Umständen die Spirochäten in für Meerschweinchen virulentem Zustande über 100 Tage bei sich beherbergen, ohne zu erkranken (Nicolle und Lebailly (c)).

Unter frei lebenden Mäusen (*Microtus montebelloi*) haben Miyajima,

sowie Ido, Hoki, Ito und Wani (f) Spirochäten gefunden, die bei Meerschweinchen die für Weilsche Krankheit typischen Erscheinungen auslösten. Sonst sind bisher positive Spirochätenbefunde bei wilden Mäusen nicht bekannt geworden. 16 graue Mäuse, ebenso wie 31 Fledermäuse in Tunis erwiesen sich als frei von Spirochäten (Nicolle und Lebailly).

#### Hunde als Spirochätenträger.

Von anderen Tieren, die als Virusträger in Betracht kommen und bei der Verbreitung der Weilschen Krankheit eine Rolle spielen, sind ferner wahrscheinlich die Hunde anzusehen. Wie erwähnt, sind Hunde gegen künstliche Infektion mit Weilschpirochäten unter Umständen durchaus empfänglich. Nicht nur parenteral, sondern auch durch Verfütterung lassen sich junge Hunde tödlich infizieren. Nun kommt bei Hunden unter natürlichen Verhältnissen in der Tat Ikterus nicht selten vor. Er wird meist als die Folge eines Duodenalkatarrhs aufgefaßt.

Uhlenhuth und Fromme (i) berichten über einen im Felde beobachteten Fall, der sehr für eine unter natürlichen Verhältnissen zustande gekommene Erkrankung spricht. Ein Wolfshund erkrankte an einer starken Gelbsucht und ging ein. Bei der Sektion wurden außer Gelbfärbung der Gewebe und großen Mengen geronnenen Blutes im Dünndarm in den Lungen zahlreiche Blutungsherde festgestellt, entsprechend dem regelmäßigen Befunde bei Meerschweinchen, die an Weilscher Krankheit zugrunde gegangen sind. In den nach Levaditi gefärbten Leberschnitten fanden sich wenig zahlreiche Spirochäten von der Form der Spirochaete icterogenes. In einem mit Lebergewebe geimpften, nach 7 $\frac{1}{2}$  Wochen getöteten Meerschweinchen ließen sich in der Niere mikroskopisch Spirochäten von der Form der Weilschen Spirochäte, in der Leber, Formen, die der Spirochaete icterogenes ähnlich waren, nachweisen. Hundebutserum, im Antikörperversuch angesetzt, setzte die Wirksamkeit des Virus der Weilschen Krankheit merkbar herunter, ohne den Tod des Versuchstieres indes zu verhindern.

Der Befund gewann an Bedeutung dadurch, daß am Erkrankungsort des Hundes Weilsche Krankheit bei Menschen und anscheinend auch bei wilden Ratten vorgekommen war.

Weiterhin beobachteten Krumbein und Frieling zwei menschliche Erkrankungen mit schwerem bzw. mittelschwerem Verlauf, nachdem einige Wochen vorher ein Hund, der zu den Erkrankten in engster Beziehung stand, eine ausgesprochene Gelbsucht durchgemacht hatte. Bei dem Hunde wurde durch einen Veterinär folgendes Krankheitsbild festgestellt: Mattigkeit, leichte Muskelzuckungen, Gelbfärbung der ganzen Haut, der Konjunktiven, braune Verfärbung der Maulschleimhäute, steife trockene Zunge, Erbrechen, Speichelfluß; Zahnfleischblutungen fehlten. Die Gelbfärbung des Hundes hielt ungefähr 4 Wochen an, der Hund war dann wieder hergestellt.

Es lag nahe, die Erkrankung des Hundes als Weilsche Krankheit anzusprechen und eine Übertragung vom Hunde auf die beiden erkrankten Personen anzunehmen. Der eine Erkrankte hatte sich, als er seinem Hunde das Maul mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> auswischte, durch die Zähne des Hundes eine Rißwunde an der Hand zugezogen. 19 Tage später erkrankte er. Das Virus könnte also durch diese Rißwunde sehr wohl in den Körper eingedrungen sein. Durch

Tierversuche ist, wie erwähnt, mehrfach erwiesen, daß Infektionen mit Spirochäten der Weilschen Krankheit bei frischen Kontinuitätstrennungen der Haut offenbar leicht erfolgen. In dem anderen Krankheitsfalle mußte an eine Übertragung durch Flöhe und Mücken oder auch vielleicht an eine Übertragung durch spirochätenhaltigen Hundeurin gedacht werden.

Die Beobachtungen von Krumbein und Frieling weisen in der Tat mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Zusammenhang der Hundeerkrankung mit der Weilschen Krankheit der beiden menschlichen Fälle hin. Nicht nur das klinische Bild zeigt Übereinstimmung. Auch das vereinzelte Vorkommen dieser beiden gleichzeitig auftretenden Fälle im Anschluß an die Krankheit des Hundes sowie die übrigen eine Übertragung begünstigenden Umstände sprechen dafür.

Schließlich sei ein unter natürlichen Verhältnissen beobachteter Fall von Harzer erwähnt. Eine 4jährige Terrierhündin eines französischen Zivillisten erkrankt am 15. 1. 16 nach mehrtägigem Fieber an Gelbsucht, verkroch sich, mied das Futter, es bestand Trockenheit der Lippen und der Nase. Fieber fiel mit Ausbruch des Ikterus, der nach mehreren Wochen erst schwand. Menschliche Beobachtungen wurden nicht beobachtet. Harzer stellte nun fest, daß die Hündin am 7. 1. von einer Ratte in die Schnauze und linke Vorderpfote gebissen war.

So ist nach den bisher vorliegenden Beobachtungen damit zu rechnen, daß auch Hunde unter natürlichen Verhältnissen als Virusträger in Betracht kommen und an Weilscher Krankheit erkranken.

Auf die Frage, wie weit Insekten als Spirochätenträger eine Rolle spielen, wird bei Erörterung der epidemiologischen Verhältnisse abgehandelt werden.

### Epidemiologie.

Wie Hecker und Otto hervorheben, tritt bei allen Militärepidemien in erster Linie der streng lokale Charakter der Infektionsquelle regelmäßig zutage. Immer werden dieselben Garnisonen befallen und in diesen Garnisonen geht die Ansteckung offenbar von denselben enger begrenzten Örtlichkeiten (z. B. Badeanstalten) aus. Gleichzeitig fehlten ähnliche Erkrankungen in der Zivilbevölkerung oder wurden nicht erkannt, so daß vielleicht an eine Immunität bei der Zivilbevölkerung gedacht werden könnte. In der Tat wird ziemlich übereinstimmend angegeben, daß die Krankheit mit einer bemerkenswerten Zähigkeit an bestimmten Örtlichkeiten haftet, die sich durch Wasser, Sumpfreichtum, feuchtem Erdreich auszeichnen. Häufig werden Badeanstalten und Flußläufe, besonders verunreinigte, als Infektionsgelegenheit angegeben, ferner Anhäufung von Fäulnisstoffen, ungenügend verscharrte Kadaver, stagnierende Flüssigkeiten (z. B. Wallgräben), nichtkanalisierte Stadtviertel. In Japan erwiesen sich, wie erwähnt, feuchte Arbeitsstellen in Kohlengruben offenbar als Infektionsquelle, nicht dagegen die gemeinsamen Wohnbaracken. Sawae beobachtete Erkrankungen nur bei Leuten, die in den mit Fäkalien vermischten Grabenwassern der Reisfelder arbeiteten, während Einwohner derselben Dörfer, die auf einer Anhöhe ihre Felder mit Kalk düngten, nicht erkrankten. Im Felde waren ganz vorzugsweise die Frontstellungen im Gegensatz zu Etappenorten befallen (Möllers,

Harzer, Trautmann). Von Harzers Fällen hatten sich 83% dauernd in Unterständen aufgehalten, während in rückwärtigen Orten Erkrankungen seltener auftraten. Es ist allerdings Klieneberger beizupflichten, daß unter den Feldverhältnissen die strenge Lokalisierung nicht immer so in die Augen springt, wie das bei den Friedensepidemien der Fall ist.

Die Erkrankungen und Epidemien werden zu bestimmten Jahreszeiten beobachtet, sie treten vorzugsweise im Hochsommer auf. Hecker und Otto heben hervor, daß die Lufttemperatur regelmäßig beim Ausbruch Weilscher Krankheit bereits im vorausgegangenen Monat eine bestimmte Höhe erreicht hat. Insbesondere zeigte sich bei den Epidemien in Hildesheim 1910 und Bromberg 1908 gleichmäßig, daß dem Ausbruch der Epidemie jedesmal eine mehrtägige Hitzewelle vorausging. Bei einem Vergleich der einzelnen Jahre, in denen Epidemien aufgetreten waren, ergab sich hinsichtlich ihrer Sommerwärme, daß die Jahre, in denen die von Hecker und Otto erwähnten Epidemien (1897, 1899, 1900, 1908 und 1910) beobachtet waren, meist nach einer heißen Vorperiode im Mai warme Sommer brachten. Vielfach wird auch angegeben, daß starke Niederschläge dem Ausbruch der Epidemie vorausgegangen seien oder ihn begleitet hätten. Hecker und Otto finden so, daß zwischen der Weilschen Krankheit und der durch Insekten übertragenen Malaria in epidemiologischer und meteorologischer Hinsicht eine Reihe von Übereinstimmungen besteht.

Aber auch in den Wintermonaten treten Weilerkrankungen auf. Nach Fromme (a) verteilten sich 132 beobachtete Fälle nach Beginn der Erkrankung auf die einzelnen Monate in folgender Weise:

Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
4	3	3	4	3	10
Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
24	41	20	6	10	4

Auch Uhlenhuth und Fromme (g) fiel es bei ihren ersten Untersuchungen auf, daß die Erkrankungen in der kalten Jahreszeit nicht nachließen, von 71 von Juli 1915 bis Februar 1916 beobachteten Fällen kamen auf den Juli 1, August 1, September 15, Oktober 21, November 9, Dezember 15, Januar 9. Klose beschreibt Krankheitsfälle aus dem Januar 1917, wo die Temperatur zeitweise  $-18^{\circ}$  betrug. Von den 18 von Sick beschriebenen Fällen kamen 11 von November bis Dezember, 7 von Januar bis März vor. Auch Hauck und Harzer beschreiben Winterepidemien. L. R. Müller beobachtete Häufungen der Erkrankungen im November, Dezember und Januar. Wiggers berichtet über 4 Fälle aus den Monaten Oktober bis Dezember.

Für die epidemiologische Beurteilung der Krankheit ist weiterhin bemerkenswert, daß ganz überwiegend männliche Personen von der Krankheit befallen werden. Das hängt offenbar damit zusammen, daß der Mann bei seiner Berufsbeschäftigung außerhalb seiner Wohnung angesteckt wird.

Auch kehren unter den Erkrankten bestimmte Berufe wieder: Militärpersonen, Metzger, Köche, Schlachthausangestellte. Es wird angegeben, daß besonders in den Blütejahren stehende Personen ergriffen werden, was auch wohl mit der Berufstätigkeit in Zusammenhang zu bringen ist. Im Felde erkrankten in den ersten beiden Kriegsjahren überwiegend Personen

in den zwanziger Jahren. Unter 35 von mir genauer verfolgten Weilkranken betrug das Lebensalter 18—47, durchschnittlich 26 Jahre. Sawae gibt ein durchschnittliches Alter von 20—40 Jahren an. Unsere Kenntnisse, ob Kinder an Weilscher Krankheit erkranken, sind noch sehr lückenhaft. Der von Eckert beschriebene Fall erscheint als Weilsche Krankheit nicht genügend gesichert.

Daß Übertragungen der Weilschen Krankheit von Mensch zu Mensch in der Regel nicht beobachtet werden, darauf ist bereits mehrfach hingewiesen. Bei keiner Epidemie sind Ansteckungen innerhalb der Truppe oder unter dem Pflegepersonal beobachtet. Mehrere in derselben Familie auftretende Krankheitsfälle sind naturgemäß nicht beweisend für eine Kontaktinfektion. Die Übertragung der Spirochäten erfolgt also offenbar nicht unmittelbar vom Menschen aus. Der Infektionsstoff wird anscheinend von einer außerhalb des Menschen gelegenen Infektionsquelle übertragen, sei es durch Vermittelung eines lebenden Zwischenträgers (z. B. Flöhe, Läuse, fliegende Insekten), sei es mechanisch durch unmittelbare Übertragung auf Haut oder Schleimhäute.

Man müßte also annehmen, daß sich die Spirochäten z. B. in Wasseransammlungen (Kohlengruben) aufhalten und von hier durch die Haut in den Körper einwandern. Diese Einwanderung würde bei Hautverletzungen begünstigt sein. Wie die Spirochäten in das Wasser gelangen, könnte auf verschiedene Weise möglich sein, z. B. durch menschliche Entleerungen (Urin, Fäzes) von Weilrekonvaleszenten, die bis über 100 Tage im Urin die Spirochäten noch ausscheiden. Nach den Untersuchungen von Frugoni und Capellani ist wohl auch mit Spirochätenträgern zu rechnen. Auch wäre sehr wohl denkbar, daß Exkremete (Urin) von Ratten, die gerade in den japanischen Kohlengruben in hohem Grade mit Spirochäten behaftet festgestellt wurden, das Wasser mit Spirochäten infizierten. Es ist auch möglich, daß die Infektion durch die Haut oder Schleimhaut unmittelbar durch den infizierten Urin stattfindet. Auch in den Schützengräben an der Front ließe sich eine Verbreitung, z. B. durch den Urin von Ratten, die hier sehr zahlreich sind, wohl vorstellen. Näheres über die Bedeutung der Ratten für die Verbreitung des Infektionstoffes siehe S. 69.

Sieht man von einer unmittelbaren Übertragung von einer außerhalb des Menschen befindlichen Infektionsquelle ab, so käme auch eine Vermittlung durch lebende Zwischenträger in Betracht.

Die Übertragung der Spirochäten auf den Menschen durch Zwischenträger kann auf verschiedene Weise erfolgen. Durch eine äußerliche Übertragung auf die Haut oder Schleimhaut, z. B. durch Fliegen oder Ratten, ohne daß durch diese Tiere eine Verletzung der äußeren Bedeckung gesetzt wird, würde nach den experimentellen Erfahrungen eine Infektion zustande kommen können. Es ist aber auch denkbar, daß die Spirochäten durch Stich oder Biß von Tieren, die die Erreger in sich aufgenommen haben, in den menschlichen Körper eingebracht werden. Dieser Infektionsmodus kann rein mechanisch sein, ohne daß eine Vermehrung der Spirochäten im Körper des Überträgers erfolgt. Eine Entwicklung der Spirochäten im Tierkörper würde unter Umständen auf die Menge und Virulenz der übertragenen Spirochäten von Einfluß sein.

Die Frage der lebenden Zwischenträger muß im folgenden ausführlicher behandelt werden.

### Insektentheorie.

Hecker und Otto verfechten besonders auf Grund ihrer Erfahrungen bei der Hildesheimer Epidemie die unmittelbare Übertragung der Weilschen Krankheit durch Insektenstich. Nach dieser Theorie würde also ein kranker Mensch von einem Insekt gestochen und die Krankheit durch das infektiöse Blut auf einen anderen Menschen übertragen. Und zwar nehmen sie an, daß als Überträger solche Insekten in Betracht kommen müssen, die an Flüssen, Gräben, Abzugskanälen usw., sowie in der Nähe von Tieren leben und hauptsächlich am Tage stechen. Es kann daher nach ihren Beobachtungen sich nur um geflügelte Insekten, Steckmücken, Stechfliegen handeln.

In der Tat geht aus allen Beobachtungen auffallend übereinstimmend hervor, daß die Ansteckung auf Orte zurückgeht, die durch Wasserläufe, Wasseransammlungen, Sumpf ausgezeichnet sind. Auch ein Vergleich mit dem Gelbfieber, das mit der Weilschen Krankheit in klinischer und ätiologischer Beziehung große Ähnlichkeit aufweist, läßt an eine Übertragung durch fliegende Insekten denken.

Diese Insektentheorie findet auch durch das Experiment eine gewisse Stütze. Geringe Mengen Virusblut, durch Stich mit einer Nadel in die Haut eingebracht, genügten zur Infektion. Reiter und Ramme nehmen außer anderen Infektionswegen eine mechanische Übertragung durch die Regenbremse (*Haematopota pluvialis*) an. Auf Grund von Versuchen auf Meerschweinchen folgerten sie, daß diese Fliege imstande ist, die Krankheit rein mechanisch zu übertragen. Nach den Versuchen von Uhlenhuth und Kuhn kann die Krankheit auch durch *Stomoxys calcitrans* bei Meerschweinchen übertragen werden. Die Fliegen konnten noch 6 Tage nach der Fütterung am kranken Tier ein gesundes anstecken. Die Autoren hüten sich aber, diese Laboratoriumsversuche als beweisend für die Übertragung der Weilschen Krankheit beim Menschen unter natürlichen Verhältnissen anzusehen. So meint auch Dietrich, der die Krankheit durch den Saugakt des Pferdeegels, sowie durch Kleiderläuse übertragen konnte, daß sämtliche Blutsauger „eine passive Vermittlerrolle“ spielen können. Für eine Entwicklung bzw. Vermehrung der Parasiten in der Fliege haben wir keine Anhaltspunkte. Hübener und Reiter (d) erinnern daran, daß in Larven von *Culices* und *Anopheles* (Sergent, Lingard und Jennings, Jaffé und Mühlens), ferner in Ausstrichen des Darmtraktes von *Glossina palpalis* (Novy und Knapp), sowie bei *Glossina brevipalpis* (Kaysselitz und M. Mayer) Spirochäten gefunden sind.

Die Bedingungen des Tierexperiments entsprechen indes nicht den unter natürlichen Verhältnissen gegebenen. Bei den Versuchen am Meerschweinchen hat die Fliege Gelegenheit, durch den Stich viel mehr Parasiten aus dem Blut dieser Tiere aufzunehmen als beim Menschen. Während bei schwerkranken Meerschweinchen die Spirochäten leicht im Blut (im Dunkelfeld) nachzuweisen sind, ist dies beim Menschen in der Regel nicht der Fall, besonders wenn die Krankheit schon etwas vorgeschritten ist. Diese Verhältnisse verdienen bei der Beurteilung der Übertragungsmöglichkeit durch Stechfliegen eingehende Berücksichtigung. Immerhin ist die Möglichkeit einer Übertragung durch stechende Insekten nicht von der Hand zu weisen.

Uhlenhuth und Fromme spritzten zerriebene Mücken, die in einer

mit Weilerkrankungen verseuchten Gegend gefangen waren, Meerschweinchen ein. Die Tiere blieben gesund und zeigten bei der Nachimpfung keine Immunität.

Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a) sind der Ansicht, daß Insekten (Mücken, Flöhe) bei der Übertragung keine Rolle spielen, da die Krankheit, z. B. in Orten der einen Flußseite gewöhnlich, in Orten der anderen Flußseite selten auftrat. Auch ihre Beobachtungen über das Vorkommen der Erkrankungen in Kohlengruben spricht gegen eine besondere Mitwirkung fliegende Insekten.

Ferner läßt sich die Beobachtung von Winterepidemien Weilscher Krankheit, die wie erwähnt, vielfach beobachtet sind, nicht recht mit der Insektentheorie in Einklang bringen. Wenn auch in den Wintermonaten in erwärmten Unterständen und Wohnräumen Stechmücken und andere fliegende Insekten vorkommen, so liegt doch etwas Gezwungenes darin, diese, da sie doch nur vereinzelt sind, als Virusträger anzusprechen.

Für eine Reihe von Weilerkrankungen trifft ferner keineswegs zu, daß die Erkrankten sich vor ihrer Erkrankung in sumpfigem, an Insekten reichem Gelände aufgehalten haben.

Man hat angenommen, daß beim Baden, das bekanntlich für das Zustandekommen der Erkrankung vielfach angeschuldigt wird, die Gelegenheit zur Infektion durch Insektenstiche besonders begünstigt sei. Man beobachtete, daß nur badende und zwar bei Tage badende Kompanien Krankheitsfälle aufwiesen. Mit dieser Annahme stimmt die Beobachtung überein, daß Weilerkrankungen in den Monaten häufiger werden, in denen im Freien gebadet wird. Das Auftreten von Erkrankungen in den kalten Monaten spricht indes gegen die Allgemeingültigkeit dieser Annahme.

Somit wird man sagen dürfen, daß es nach den bisherigen Untersuchungen nicht recht überzeugend erscheint, daß fliegende Insekten ausschließlich die Übertragung vermitteln. Tatsächliche Beobachtungen liegen hierfür jedenfalls bisher nicht vor.

### Zur Übertragung durch frei lebende Ratten.

Schon epidemiologische Beobachtungen führen dazu, Beziehungen zwischen Ratten und Weilscher Krankheit anzunehmen. Forscht man nach, so findet man nicht selten, daß die erkrankten Personen vor ihrer Erkrankung sich an Orten aufgehalten haben, an denen Ratten häufig sind. So stellte Fiedler, der kurz nach der Weilschen Veröffentlichung sein größeres, gut bearbeitetes Material bekanntgab, fest, daß von 13 seiner Erkrankungen 9 Schlächter oder Personen betraf, die im Dresdener Schlachthofe beschäftigt waren. Unter weilkranken Zivilpersonen wird der Schlächterberuf auch sonst öfters erwähnt. Unter 4 Fällen Weils war ein Schlächter, unter denen Nauwercks einer, desgleichen befanden sich unter den Fällen Vierordts und Wassielews 6 Schlächter. Nach dem Journal der Dresdener Fleischerkrankenkasse (Werther) im Jahre 1886 bis 1887 sind 7 Fleischergesellen, 3 Viehhändler und 3 Viehkommissare an Ikterus erkrankt.

Die Japaner beobachteten Epidemien an Weilscher Krankheit in Kohlengruben, in denen viel Ratten vorkamen. Bei diesen Ratten gelang ihnen auch der Nachweis der Spirochäten. Die Japaner berichten ferner, wie erwähnt, daß von 55 Patienten 12 Köche waren; auch hier dürfte die Annahme berechtigt sein, daß ein Zusammenhang mit Ratten besteht.

Die Erkrankungen des Krieges beziehen sich auf Personen, die in Schützengräben, Lagern und Truppenunterkünften, also in einer Umgebung lebten, in der mehr oder weniger reichlich Ratten regelmäßig zu finden sind.

Auch sumpfiges, wasserreiches Gelände, das vielfach als Infektionsort angenommen wird, bietet Ratten einen willkommenen Aufenthaltsort, besonders in der Nähe von Gebäuden, Baracken, Badeanstalten usw.

In der älteren Literatur ist allerdings, soweit sich übersehen läßt, bisher niemals beim Auftreten der Weilschen Krankheit auf eine gleichzeitig bestehende Rattenplage hingewiesen. Es werden aber vielfach Abfallgruben, Kloaken, Wallgräben, Kanäle, in denen faulende organische Substanzen lagern, Ausräumungen von Grubeninhalten, Erdarbeiten, in Fäulnis übergegangene Speisereste, Verwesung von Tierkörpern, Ausdünstungen von stagnierenden Sümpfen mit der Entstehung der Weilschen Krankheit in Beziehung gebracht.

So findet sich in der Tat immer wieder bestätigt, daß der Ort, an dem die Ansteckung mit Weilscher Krankheit erfolgt ist, sehr häufig sich als bevorzugter Aufenthaltsort für Ratten erweist.

Die Ratten haben also offenbar mit der Übertragung der Krankheit auf den Menschen etwas zu tun. Es scheint, als ob die Weilsche Krankheit primär bei Ratten vorkommt. Eine Bestätigung dieser Annahme findet sich auch in der epidemiologisch wichtigen Beobachtung von Valassopoulo, der in Ägypten die Abnahme der jährlichen Weilerkrankungen auf die infolge der Pestbekämpfung erfolgreich getroffenen Maßnahmen der Rattenbekämpfung zurückführt.

Für die Übertragung der Spirochäten von den Ratten auf den Menschen kommen nun verschiedene Wege in Betracht. Festgestellt ist, daß die Spirochäten mit dem Rattenurin in die Außenwelt gelangen, da die Spirochäten in den Nieren und im Urin der Ratten nachgewiesen wurden. Mit dem Urin gelangen die Spirochäten — in Schützengräben, Feldunterkünften, in Kohlengruben sind Berührungspunkte der Menschen mit Rattenurin durchaus wahrscheinlich — mit den Fingern in den Mund, in die Augen (Conjunctiva) oder durch eine Kratzwunde in den Körper. Die Veranlassung zum Kratzen bietet oft der Juckreiz durch Läuse- oder Flohstiche. Diese letzte Art der Einimpfung des Infektionsstoffes erscheint unter den Verhältnissen im Felde besonders einleuchtend, zumal die Soldaten an sich schon oft eine rauhe, rissige Haut zeigen.

Jedenfalls dürfte wohl die Infektion durch Rattenurin die Hauptrolle spielen. Demgegenüber muß es auffallend erscheinen, weshalb nicht öfter vom menschlichen Urin eine Infektion ausgeht. Wenigstens liegen keine eindeutigen Beobachtungen vor, die über direkte Infektionen berichten.

In seltenen Fällen können nach Beobachtungen von Inada, Ido und ihren Mitarbeitern auch durch Rattenbisse unmittelbare Infektionen von Menschen zustande kommen. Sie beobachteten wenigstens Weilerkrankungen bei 2 Personen, die 1 Woche bzw. 8—9 Tage vor Ausbruch der Krankheit von Ratten gebissen waren. Wie erwähnt, können auch Meerschweinchen durch Biß wilder Ratten infiziert werden. Diese Art der Übertragung dürfte indes wohl zu den Ausnahmen gehören, wenngleich Harzer von den nicht gerade seltenen Fällen frischer Rattenbißverletzungen bei Soldaten der Front spricht. Immerhin sei an jene Rattenbißerkrankungen erinnert, die etwa 1 bis 3 Wochen nach dem Biß auftreten. Die klinischen Erscheinungen bestehen

in periodischen Temperaturanstiegen, scharlachähnlichem Exanthem, Entzündungserscheinungen an der Bißstelle. Solche Fälle wurden zuerst in Japan Ende des 19. Jahrhunderts, dann von französischen Autoren im letzten Kriege beobachtet (Roger).

Ein anderer Weg der Übertragung wäre der durch Flöhe (Uhlenhuth und Fromme (i) und Harzer), vielleicht auch durch Läuse, wenn sie auf Material gesessen haben, das mit Rattenurin benetzt war. Experimentell hat Dietrich durch Läuse die Krankheit von Meerschweinchen auf Meerschweinchen übertragen. Flöhe halten sich z. B. in den Unterständen unter den Lagerstellen am Boden auf, wo Stroh-, Holzwoollreste und Kehrriech sich leicht ansammeln. Diese Stellen sind gleichzeitig auch für Ratten ein beliebter Aufenthaltsort. So wäre denkbar, daß Flöhe hier mit Rattenurin in Berührung kommen und das Virus auf die Menschen übertragen. In diesem Falle würden dann Menschenflöhe die Überträger sein.

Es wäre aber auch eine ähnliche Übertragungsweise wie bei der Pest zu berücksichtigen. Rattenflöhe infizieren sich durch Blutsaugen an den Ratten mit dem Virus der Weilschen Krankheit und übertragen das infizierte Blut auf die Menschen. Dieser Weg hat einmal zur Voraussetzung, daß die Ratte durch die Aufnahme von Weilspirochäten erkrankt, so daß die Spirochäten im Blute kreisen und von den Flöhen aufgenommen werden können. Die bisherigen Experimente haben den Beweis erbracht, daß Ratten an Weilscher Krankheit erkranken können. Auch im Blut kranker Ratten sind die Spirochäten nachgewiesen. Uhlenhuth und Fromme (i) sahen im Blutpräparat einer zahmen Ratte am 3. und 4. Tage nach einer intraperitonealen Einspritzung von 10 ccm Weilleberauszug im Dunkelfeld und Färbepreparat zeitweise massenhaft Spirochäten. Die Möglichkeit einer Übertragung durch Blutsaugen ist also gegeben. Sodann wäre voranzusetzen, daß die Rattenflöhe ihren Wirt verlassen und die Menschen anspringen. Das ist aber im allgemeinen nur der Fall, wenn die Ratte zugrunde gegangen ist. Es ist indes, wie erwähnt, bisher nicht beobachtet, daß Ratten unter natürlichen Verhältnissen durch eine Infektion mit Weilspirochäten eingehen. Das Abspringen etwa infizierter Flöhe käme ferner in Betracht, wenn die Ratten auf andere Weise, z. B. durch Maßnahmen der Rattenvernichtung, zu Tode gekommen sind.

Schließlich könnten auch Rattenflöhe sich mit spirochätenhaltigem Rattenurin, der z. B. mit dem Fell der Ratten in Berührung gekommen ist, infizieren und so das Virus auf den Menschen übertragen.

Für die Übertragung der Weilspirochäten durch Flöhe dürften demnach im wesentlichen zwei Wege in Betracht kommen. 1. Die Flöhe, seien es nun Menschenflöhe oder Rattenflöhe, kommen mit Urin bzw. anderen, Spirochäten enthaltenden Ausscheidungen der Ratten in Berührung und übertragen das Virus mechanisch oder, falls die Flöhe dieses in sich aufgenommen haben, durch Stich auf den Menschen. 2. Der zweite Weg der Übermittlung wäre entsprechend dem Vorgang bei der Pestübertragung Aufsaugen infizierten Rattenblutes und Übertragung durch Stich ins menschliche Blut. In diesem Falle würde es sich wohl ausschließlich um Rattenflöhe handeln. Bei dieser Übertragungsart würden die ersten krankhaften Veränderungen in den regionären Drüsen bzw. Muskelgruppen zu erwarten sein (Harzer).

Tatsächlich finden sich Flöhe in Unterständen und Quartieren oft in großer Zahl. Schon diese Beobachtungen führten zu dem Gedanken, sie eventuell als etwaige Vermittler der Infektion anzusprechen, zumal mehrfach festgestellt werden konnte, daß in Unterküften, wo Weilerkrankungen vorgekommen waren, Flohplage in besonderem Grade bestand. Durch Verimpfung von zerriebenen Flöhen auf Meerschweinchen versuchte Fromme in den Flöhen die Spirochäten der Weilschen Krankheit zu finden. Er konnte allerdings in Flöhen aus der Umgebung Weilkranker keine Weilspirochäten nachweisen. Die geringe Zahl der Untersuchungen war indes nicht beweiskräftig. Zu negativen Ergebnissen kamen auch Stokes, Ryle und Tytler.

Es fragt sich nun: Wie wird das Virus der Weilschen Krankheit auf Ratten übertragen? Am einfachsten und bei dem überaus verbreiteten Vorkommen spirochätenträger wilder Ratten am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß bei Ratten die Weilsche Krankheit primär vorkommt, also ursprünglich — wie die Pest — eine Erkrankung der Ratten ist. Wenn auch in der Regel an Weilscher Krankheit eingegangene Ratten nicht gefunden werden, so spricht das nicht dagegen. Die Rattenerkrankung könnte zumeist latent verlaufen und die Ratten zu Parasitenträgern machen.

Immerhin wäre auch eine Infektion der Ratten vom Menschen aus denkbar. Es steht fest, daß die Spirochäten mit dem Urin und wohl auch mit den Fäzes der Kranken bzw. der Träger in die Außenwelt gelangen. Die längste bisher im Urin beobachtete Ausscheidungsdauer beträgt über 100 Tage. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Weilsche Krankheit nicht selten ohne die charakteristischen Zeichen verläuft und der klinischen Erkennung entgeht. Das beweisen zahlreiche Antikörperversuche. Die Weilsche Krankheit ist zweifellos häufiger als gemeinhin angenommen wird. Vor allem aber wird man auch mit dem Vorkommen leichter Erkrankungsformen rechnen müssen, die vielleicht gar nicht in Behandlung kommen. So kämen als Verbreiter der Spirochäten in der Außenwelt in Betracht einmal Rekonvaleszenten, besonders wenn sie in ihre Berufstätigkeit zurückgekehrt sind, sodann leichterkrankte Personen, die ihre Arbeitsstätte gar nicht oder nur vorübergehend verlassen haben. Ferner ist mit dem Vorkommen reiner Spirochätenträger zu rechnen. In erster Linie mit dem Urin solcher Leute gelangt das Virus der Weilschen Krankheit an Stellen, die bekanntermaßen auch oft eine Stätte sind, an der Ratten mit Vorliebe sich aufhalten. Diese Berührungspunkte zwischen Mensch und Ratte treten, wie bereits geschildert, unter Feldverhältnissen und in Kohlengruben besonders in die Erscheinung. Dementsprechend dürften mit Weilspirochäten behaftete Ratten an solchen Stellen in erster Linie gefunden werden, an denen menschliche Weilerkrankungen vorgekommen sind. So fanden Inada, Ido, Hoki Kaneko und Ito (a) in Kohlengruben, in denen zahlreiche Erkrankungen beobachtet wurden, einen hohen Prozentsatz positiver Ratten. Der positive Rattenbefund unter Frontratten von Fromme (a) bezieht sich auf einen Unterstand, in dem ein Weilkranker gelegen hatte, während zahlreiche Rattenuntersuchungen aus anderer Umgebung negativ waren. Die Ratte wurde 4 Tage nach dem Abtransport des Mannes gefangen. Also auch hier besteht anscheinend ein Zusammenhang zwischen Weilerkrankung und positivem Rattenbefund.

Auffallend sind demgegenüber die positiven Rattenbefunde an Orten, an denen menschliche Erkrankungen nicht beobachtet sind, z. B. in Lyon (Courmont und Durand (a)), in Straßburg (Uhlenhuth), in Tunis (Nicolle und Blanc, Nicolle und Lebailly (a)), in Algier (Lhéritier), in Genua und Bergamo (Monti und Grasso), in Berlin (Uhlenhuth und Zuelzer). Diese Befunde würden, wenn man nicht annimmt, daß die Erkrankungen wegen des häufig vorkommenden atypischen Verlaufs nicht erkannt wurden, für eine primäre Rattenerkrankung sprechen,

Bezüglich der Eingangspforte der Spirochäten in den Rattenkörper kommen ähnliche Überlegungen wie bei der Infektion des menschlichen Körpers in Betracht. Ein Eindringen durch die Schleimhaut der Conjunctiva oder des Maules oder durch die Haut käme in Frage. Auch wäre eine Übertragung durch Flöhe oder andere Insekten in Betracht zu ziehen.

Die Entscheidung der Frage, ob Ratten unter natürlichen Verhältnissen an typischer Weilscher Krankheit erkranken oder ob sie als reine Parasitenträger aufzufassen sind, hat für die epidemiologische Bewertung der Ratten bei der Verbreitung der Weilschen Krankheit wohl keine grundsätzliche Bedeutung. Ein Krankwerden und besonders ein Eingehen der Ratten dürfte in quantitativem Sinne der Verbreitung des Infektionsstoffes Vorschub leisten, also die Gelegenheit, daß das Virus besonders durch andere Ratten weiterverbreitet wird, wesentlich vermehren. Eine Rattenseuche (Auffinden toter Ratten), wie wir sie bei der Pest kennen, ist bisher nicht beobachtet. Andererseits beweisen gelegentliche Befunde bei wilden Ratten, wie auch die experimentellen Ergebnisse, daß die Ratten an Weilscher Krankheit erkranken können, wenn auch anzunehmen ist, daß sie sich einer gewissen Immunität gegenüber dem Virus der Weilschen Krankheit erfreuen, leicht oder latent erkranken und dann zu Parasitenträgern werden.

Für diese geringe Empfänglichkeit der Ratten gegenüber den Spirochäten der Weilschen Krankheit deuten die nicht seltenen Befunde von Spirochäten in Organen wilder Ratten, die, auf Meerschweinchen verimpft, jedoch keine Krankheitserscheinungen und auch keine Immunstoffe auslösen. So konnten Uhlenhuth und Zuelzer in Rattennieren massenhaft Spirochäten von dem Aussehen der Spirochaete icterogenes feststellen. Verimpfung auf Meerschweinchen führte indes zu keiner Erkrankung. Bei diesen Verimpfungen bleibt allerdings zu berücksichtigen, daß möglicherweise durch gleichzeitige Verimpfung der Gewebssäfte auch Antikörper, die sich vielleicht im Rattenkörper ausgebildet haben, mit übertragen werden und einer Entwicklung der Spirochäten im Meerschweinchen entgegenwirken. Über die Verhältnisse der Antikörperbildung im Rattenkörper, besonders bei wilden Ratten, liegen indes noch keine ausreichenden Beobachtungen vor. Wahrscheinlich liegen hier die Verhältnisse ähnlich den Beobachtungen beim Menschen. Inada, Ido und ihre Mitarbeiter (a) erzielten mit Spirochäten enthaltendem (Dunkelfeld) Krankenurin nur in  $\frac{1}{3}$  der Fälle positive Tierversuche und bringen dies Ergebnis in Zusammenhang mit dem Auftreten von Immunkörpern im Urin.

Man kann aber auch annehmen, daß die Virulenz der im Dunkelfeld sichtbaren, durch Tierversuch nicht nachweisbaren Spirochäten, falls es sich um Weilschspiroschäten gehandelt hat, so abgeschwächt war, daß sie für Meer-

schweinchcn ganz unschädlich blieben. Über die Möglichkeit experimenteller Steigerung der Virulenz der Spirochäte für Ratten und Mäuse berichten wie erwähnt Haendel, Ungermann und Jaenisch. So wäre also auch unter natürlichen Verhältnissen eine Virulenzsteigerung durchaus denkbar.

Zum mindesten können wilde Ratten Parasitenträger werden und die Spirochäte über 100 Tage bei sich beherbergen. Sie sind dann gewissermaßen als lebende „Reinkulturapparate“ für die Weilschen Spirochäten anzusehen, in denen sich das Virus konserviert und vielleicht fortzchtet und immer wieder nach außen ausgeschieden wird. Dadurch wird das Virus vor seiner Vernichtung in der Außenwelt geschützt. Da die Ratten wandern, kann der Infektionsstoff weithin verstreut werden, indem die Tiere ihre Entleerungen überall absetzen. Mit dem Urin kommt das Virus dann auf diese Weise auch z. B. in Ansammlungen von Wasser, in dem es sich, wie experimentell festgestellt ist, einige Zeit erhalten kann und Gelegenheit findet, direkt oder indirekt auf die Menschen übertragen zu werden.

Auch auf dem Wege über andere Tiere, die zum Menschen und der menschlichen Wohnung in näherer Beziehung stehen, wäre eine Übertragung der Spirochäten von den Ratten auf den Menschen denkbar. Bei der Annahme der Verbreitung der Weilschen Krankheit durch Hunde wäre zu berücksichtigen, daß Hunde gern in Kehricht- und Abfallhaufen herumwühlen und so mancherlei Berührungspunkte mit Ratten gemeinsam haben. Hinzu kommt die natürliche Feindschaft des Hundes, der manche Ratte zum Opfer fällt. Die Übertragung des Virus von der Ratte auf den Hund würde, so müßte man sich also vorstellen, per os, durch Rattenbiß (Harzer), vielleicht durch die Augenbindehaut, vielleicht auch durch Insekten erfolgen.

Vom Hunde sind naturgemäß mannigfache Übertragungsmöglichkeiten auf den Menschen gegeben. Die Beobachtungen von Krumbein und Frieling liefern hierzu ein anschauliches Material.

Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen scheinen die Ratten bei der Verbreitung der Weilschen Krankheit eine hervorragende Rolle zu spielen, wenn auch durchaus nicht ausgeschlossen ist, daß andere Nagetiere, z. B. Mäuse ebenfalls unter natürlichen Verhältnissen als Träger des Virus in Betracht kommen. Nicht befriedigen kann bisher das Ergebnis der Untersuchungen über den Übertragungsweg von Ratte auf Mensch. Vieles spricht dafür, daß die Ratten die primären Träger der Spirochäten sind, sich also ähnlich verhalten dem Erreger der Weilschen Krankheit gegenüber wie es auch bei der Pest festgestellt ist. Doch liegen die Übertragungsverhältnisse bei der Weilschen Krankheit nicht so einfach wie bei der Pest. Die Spirochäten der Weilschen Krankheit sind nach den Erfahrungen der Experimente wie auch nach den Beobachtungen der natürlichen Verhältnisse offenbar in weitem Maße Virulenzschwankungen unterworfen. Man darf auf Grund der häufigen Spirochätenbefunde bei Ratten eine weite allgemeine Verbreitung der Spirochäten annehmen. Die Erreger werden also unter den Nagern anscheinend leicht übertragen. Ob sie in allen Fällen Krankheitserscheinungen auslösen, ist fraglich. Daß es der Fall sein kann, dafür liegen eindeutige Beobachtungen vor. Im allgemeinen aber scheinen sich die Ratten dem Virus gegenüber relativ immun zu verhalten.

Es wäre indes auch denkbar, daß es unter Ratten gelegentlich zu einem Sterben infolge Weilscher Krankheit kommt. Wodurch eine solche Virulenz-

erhöhung unter den Ratten bewirkt wird, ist vorläufig schwer zu sagen. Es dürfte nicht ausgeschlossen sein, daß eine Resistenzherabsetzung des Rattenorganismus, vielleicht spezifischer Art (z. B. Gärtnerinfektion) erst nötig ist, um die Spirochäten virulent zu machen. Hat die Virulenz der Spirochäten einen solchen Grad erreicht, daß die Infektion gewissermaßen „angeht“, so dürfte bei Übertragungen auf andere Individuen eine weitere Virulenzsteigerung anzunehmen sein.

Das Mißverhältnis in dem Vorkommen der Weilschen Krankheit beim Menschen und den Befunden von Weilspirochäten bei Ratten ließe sich durch die in der Regel mangelnde Virulenz der Spirochäten erklären. Die im übrigen oft auch wenig ausgesprochene Empfänglichkeit der Meerschweinchen für eine Infektion mit Rattenspirochäten ist nicht beweisend für eine Virulenz derselben Spirochäten für den Menschen. Vielleicht verhält sich die Virulenz der Weilspirochäten dem Menschen ähnlich wie dem Rattenkörper gegenüber. Wahrscheinlich aber dürfte der menschliche Organismus von Hause aus noch weniger empfänglich sein als die Ratte. Kommt es indes in der oben angenommenen Weise zu einer Virulenzhöhung der Spirochäten unter den Ratten, so wäre verständlich, wenn dann auch die Infektionsmöglichkeit für den Menschen gegeben ist.

Nach dieser Auffassung also hängt das Zustandekommen von Weilscher Krankheit unter den Menschen von einem Virulentwerden der Spirochäten unter den Ratten ab. Je nach den mehr oder weniger engen Beziehungen, die solche mit virulenten Spirochäten behaftete Ratten zu Menschen haben, erfolgt eine Übertragung auf den Menschen.

So erklärt sich, daß bestimmte Berufsarten (Soldaten, Metzger) zu gewissen Zeiten und an bestimmten Orten erkranken. Es ist auch verständlich, daß männliche Personen, die durch ihre Berufstätigkeit leichter in Berührung mit Material, das zu Ratten in Beziehung steht, im Gegensatz zur Frau der Krankheit zum Opfer fallen. Gegenüber virulenten Spirochäten ist der Mensch, wie Experimente und Laboratoriumsinfektionen beweisen, sehr empfänglich. Es genügen zur Infektion kleinste Mengen virushaltigen Materials. Die Spirochäten vermögen, wie auch aus Tierversuchen bekannt ist, durch die intakte Haut und Schleimhaut, besonders leicht offenbar durch kleine Hautverletzungen in den Körper einzudringen und eine Infektion hervorzurufen. Diese Übertragung kann unter natürlichen Verhältnissen sehr wohl unmittelbar erfolgen. Eine Einimpfung durch Stiche oder Bisse von Insekten (Mücken, Fliegen, Flöhe, Läuse) oder auch vielleicht eine mechanische Übertragung durch Einreibung infizierter Insekten beim Kratzen braucht nicht unbedingt angenommen zu werden.

### **Immunität.**

Eine natürliche Immunität besteht bei Tieren, ebenso wie beim Menschen (siehe unten) im allgemeinen nicht. Das Serum von Pferden, niederen Affen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen enthielt nach den vergleichenden Untersuchungen von Corrales (a) keine spirochätolytische Wirkung. Auch Hundeserum zeigte keine Schutzkraft (Sani).

Was die aktive Immunisierung bei Tieren anlangt, so war zunächst festzustellen, ob nach Überstehen einer natürlichen Infektion Immunität auf-

tritt. Tiere, die z. B. nach einer chemotherapeutischen Behandlung eine leichte Infektion mit ikterischen Erscheinungen durchgemacht hatten, erkrankten nicht bei der Nachimpfung mit hochvirulentem Material. Ferner beobachteten Uhlenhuth und Fromme (g) bei einer vergleichenden Untersuchung über die Wirksamkeit verschiedener Impffarten, daß Tiere, die nach einer subkutanen und intramuskulären Impfung vorübergehend erkrankten, nach mehrfacher Nachimpfung mit hochvirulentem Material gesund blieben. Es besteht wohl kein Zweifel, daß in diesen Fällen eine aktive Immunisierung gelungen ist.

Bei Meerschweinchen läßt sich ein ausgesprochener Impfschutz nicht nur mit lebenden und in ihrer Virulenz abgeschwächten Spirochäten erzielen, sondern auch durch Vorbehandlung mit abgetötetem Kulturmaterial.

Inada und Ido, Kaneko, Hoki, Ito, Wani, Okuda (b) verwandten zur Immunisierung von Meerschweinchen eine mit 0,5% Karbol versetzte Reinkultur und erzielten nach dreimaliger Injektion von 2—3 ccm Vakzin innerhalb 3 Wochen Immunität. Auch beim Menschen konnten sie mit einem ziemlich konzentrierten Vakzin (etwa 300 Spirochäten in einem Gesichtsfeld,  $\frac{1}{12}$  Öl-immersion und Okular 3 Leitz entsprechend), in steigender Dosis von 0,5 bis 2—4 ccm injiziert, teilweise Immunisierung erzielen. Ferner immunisierten Ido, Hoki, Ito und Wani (e) Meerschweinchen erfolgreich mit karbolisierter Leberemulsion und Reinkulturen, die 2 Wochen im Eisschrank aufbewahrt waren. Sie bemerken, daß derart gegen Nachimpfung geschützte Meerschweinchen im freien Blute keine Immunkörper aufweisen. Auch Uhlenhuth und Fromme (i), Reiter (b), Haendel, Ungermann und Jaenisch, Griffith u. a. gelang es, durch Vakzination mit karbolisierten und alten Kulturen bei Meerschweinchen Immunität gegen sonst tödliche Impfdosen zu erzielen. Immunität nach Einspritzung alter Kulturen wurde häufiger beobachtet.

Was die Dauer des künstlich erzielten aktiven Impfschutzes im Meerschweinchenversuch anlangt, so konnten Haendel, Ungermann und Jaenisch, ferner Corrales nach 3 Monaten noch volle Immunität beobachten.

Uhlenhuth und Fromme (i) stellten weiterhin fest, daß Meerschweinchen, die die Weilsche Krankheit überstanden und wieder gesund geworden sind, die erworbene Immunität auch auf ihre Nachkommen vererben: Die Nachkommen ersten Grades erwiesen sich als immun, während die Nachkommen zweiten Grades nicht mehr immun waren.

Einen langanhaltenden Impfschutz (bis zu 10 Monaten) bei Meerschweinchen erzielten Haendel, Ungermann und Jaenisch bei Simultanimpfung mit hochvirulenter Kultur und Immunserum.

Auch beim Menschen werden durch Überstehen der Weilschen Krankheit Immunstoffe gebildet, die offenbar gegen eine wiederholte Infektion Schutz verleihen. Wenigstens ist nichts darüber bekannt geworden, daß jemand zum zweitenmale an Weilscher Krankheit erkrankt wäre. Wie die Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme (a), Hübener und Reiter (a), Inada und seinen Mitarbeitern (a und b) dartun, lassen sich im Krankenserum Schutzstoffe in der Tat nachweisen. Mischt man z. B. 1 ccm Rekonvaleszenzserum mit 1 ccm Spirochätenblut von Meerschweinchen und spritzt dieses Gemisch einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle, so bleibt das Meerschweinchen gesund, während die Kontrolltiere, die mit Normalserum und Blut gespritzt waren, an Weilscher Krankheit prompt zugrunde gehen.

Quantitative Auswertungen ergeben, daß menschliche Rekonvaleszenten sera unter Umständen in einer Menge bis zu 0,01 ccm 1 ccm virulentes Meerschweinchenblut, das, allein eingespritzt, noch in einer Verdünnung von 0,001 in der Regel tödlich wirkt, zu neutralisieren vermögen.

Die Immunstoffe treten nach Untersuchungen von Inada und seinen Mitarbeitern (a) an 72 Krankheitsfällen frühestens am 8., in der Regel am 12. bis 15. Krankheitstage in voller Stärke auf. Die Immunität hält lange an. Die japanischen Forscher konnten 23 Fälle untersuchen, darunter positiv 7 Fälle über 1 Jahr, 3 Fälle über 5 Jahre, 1 Fall über 8 Jahre nach Ablauf der Krankheit. Uhlenhuth und Fro mme (i) berichten über einen von Bäumler beobachteten Fall, bei dem noch nach 22½ Jahren spezifische Schutzkörper im Serum nachgewiesen werden konnten.

Die bei Kranken und Rekonvaleszenten nachgewiesenen Schutzstoffe sind spezifisch. Sie wurden bei Personen, die an anderen Krankheiten erkrankt waren, nicht nachgewiesen. Es sei hier auf den im Anfang der Arbeit von mir in Düsseldorf beobachteten Fall hingewiesen, bei dem Antikörper festgestellt wurden, ohne daß klinisch einigermaßen überzeugende Anhaltspunkte für eine Weilsche Krankheit gefunden werden konnten. Immerhin muß mit Rücksicht auf diese Beobachtung daran gedacht werden, daß ganz ausnahmsweise in besonderen Fällen, z. B. bei starkem Ikterus infolge anderer Ursache als Weilsche Krankheit, Antikörper gegen Weilsprochäten auftreten können. Es ist bekannt, daß gerade bei Ikterischen für bestimmte Krankheitserreger spezifische Antikörper, z. B. Agglutinine für Typhusbazillen entstehen können, ohne daß eine Typhus- oder Paratyphusinfektion vorliegt. Andererseits sind bei leichtem Verlauf der Krankheit die Antikörpermengen unter Umständen so gering, daß ihre Schutzwirkung im Meerschweinchenversuch versagt (Garnier und Reilly (i)).

Über die Wirkungsweise der Immunsbstanzen auf die Spirochäten kann man sich eine gute Vorstellung machen, wenn man Spirochäten mit Immuserum, z. B. nach Art des Pfeifferschen Versuches zusammenbringt und im Dunkelfeld beobachtet.

Zuelzer beschreibt diese Veränderungen der Spirochäten folgendermaßen:

„Zunächst wird die Spiralwindung der etwas langsamer, aber noch immer lebhaft beweglichen Spirochäten sehr deutlich; nach wenigen Minuten fängt dann die Spirale an, sich zu lösen. Die Lösung beginnt an den etwas dünnen Enden und schreitet nach der Mitte zu langsam fort. Dabei erkennt man, daß der zentrale, gerade Faden und die Endkörner nicht angegriffen und aufgelöst werden, sondern sichtbar bleiben. Schließlich wird die Spirale vollständig gelöst. Der Faden mit den Endkörnern bleibt dann allein übrig. Soweit die Lösung der Spirale beendet ist, schnurrt der Faden mit den Endknöpfen zusammen und verknaeuelt und verklumpt vollkommen. An den so entstehenden zarten kleinen Knäueln kann man schließlich nicht mehr erkennen, daß es sich bei ihnen um die Überreste der Spirochäten handelt.“

Dietrich beobachtete bei der Einwirkung von Rekonvaleszenten serum ein Aufquellen und Auffasern des Spirochätenleibes, das meist von einem Ende oder dicht davor, oft aber auch in der Mitte seinen Anfang annahm. Haendei, Ungermann und Jaenisch geben an, daß bei Zusatz von aktivem Immuserum eine deutlichere Einwirkung auf die Spirochäten zu erkennen ist als bei Verwendung von inaktivem Serum. Aktives Immuserum macht die Spirochäten sofort unbeweglich und löst sie nach 15—20 Minuten fast vollkommen auf. Bei Verwendung von inaktivem Immuserum werden die Spirochäten allerdings auch bald unbeweglich und zeigen auch zum Teil Auflösungserscheinungen. Bei Verdünnung von inaktivem Serum hört indes die Beeinflussung bald auf, während aktives Immuserum

noch bei einer Verdünnung 1 : 20 deutlich einwirkt. Auch aktives Normalserum läßt eine gewisse Beeinflussung erkennen, die jedoch viel schwächer und zeitlich langsamer verläuft als bei Einwirkung des aktiven Immunserums. Inaktives Normalserum zeigte keine Beeinflussung.

Eindeutiger treten diese Verhältnisse im Pfeifferschen Versuch zutage.

Die Spirochäten werden also bei Anwesenheit von Immunstoffen abgetötet und aufgelöst und man wird daher die in erster Linie wirksamen Stoffe als spirochätizide und spirochätolytische bezeichnen dürfen.

Nach den Beobachtungen von Haendel, Ungermann und Jaenisch kommt manchen Immunseren auch eine agglutinierende Wirkung auf die Spirochäten zu. Martin, Pettit und Vaudremer (b) konnten 4 $\frac{1}{2}$  Monate nach Beginn der Erkrankung eine Agglutination der Kulturspirochäten im Krankenserum 1:500 feststellen. Corrales wies im Serum vakzinierter Meer-schweinchen neben einem Lysin, Immunsin auch ein Agglutinin nach. Jacobsthal sah Agglomeration der Spirochäten.

Da in den Organschnitten häufig eine sehr starke Phagozytose beobachtet wird, ist anzunehmen, daß die Immunsera auch phagozytosebefördernde Antikörper enthalten.

Ob die Spirochäten Toxine zu bilden vermögen, ist nicht sichergestellt. Vereinzelt Beobachtungen über auf der Höhe der Krankheit plötzlich verstorbene Tiere sprechen vielleicht dafür. Man könnte annehmen, daß bei diesen Tieren, da auffallenderweise Spirochäten nicht nachgewiesen werden konnten, der Tod durch Giftwirkung infolge plötzlichen Zugrundegehens und des massenhaften Zerfalls der Spirochäten eingetreten ist. Reiter (b) konnte in alten Kulturen keine Giftstoffe nachweisen.

Auf Grund klinischer Beobachtungen über die Wirkungsweise der spezifischen Serumbehandlung sieht Sick die Wirkung der Serumeinspritzungen in erster Linie als antitoxisch an, während die Krankheitserreger und der damit zusammenhängende Ablauf der Erkrankung offenbar weniger beeinflußt werden.

Beitzke spricht das in den perikapillären Lymphräumen menschlichen Lebergewebes erkannte Ödem als toxisches Ödem an.

Inada, Ido und Mitarbeiter (a) scheinen Toxine anzunehmen, die beim Zerfall der Spirochäten frei werden.

Versuche von Haendel, Ungermann und Jaenisch, komplementbindende Stoffe nachzuweisen, blieben bei Benutzung von Organextrakten wie von Spirochätenkulturen als Antigen erfolglos. Desgleichen hatten auch Hübener und Reiter (a) keine Ergebnisse mit wässerigen bzw. alkoholischen Extrakten aus den Organen an Weilscher Krankheit Verstorbenen. Über positive Befunde berichten dagegen Costa und Troisier (aa), Pettit (b), Wilmaers und Renaux u. a.

Präzipitine konnten bisher nicht gewonnen werden (Uhlenhuth und Fromme (i)).

Die Wassermannsche Reaktion ist bei Weilkranken, die angeblich keine Syphilis durchgemacht haben, verschieden ausgefallen. Die deutschen Untersucher (z. B. Rihm, E. Fränkel und Busch) haben meist negative Ergebnisse gehabt, während Costa und Troisier (aa), Pettit (b) Komplementfixation bei Weilkranken feststellten gegenüber Syphilisantigen und Weilantigen. Pettit (b) sah auch Syphilikerserum mit Weilantigen positiv reagieren im Gegensatz zu Costa und Troisier (c).

### Serumtherapie.

Eine aktive Immunisierung zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken entspricht wenig den praktischen Bedürfnissen. Anders verhält es sich dagegen mit passiver Immunisierung. Es war festgestellt, daß die in Rekonvaleszentenserum von Weilkranken enthaltenen Schutzstoffe auf Meerschweinchen, die gleichzeitig mit sicher tödlich wirkenden Spirochäten geimpft wurden, vor der Erkrankung schützten (Hübener und Reiter (a), Uhlenhuth und Fromme (a), Inada, Ido und Mitarbeiter (a)).

Um die Heilwirkung des Serums nach bereits erfolgter Infektion zu untersuchen, behandelten Uhlenhuth und Fromme (g) gleichzeitig infizierte Meerschweinchen in verschiedenen Abständen mit Rekonvaleszentenserum. Es ergab sich, daß noch 3 Tage nach der Infektion durch 1 ccm Serum Meerschweinchen vor dem tödlichen Verlauf der Krankheit gerettet werden konnten. Tiere, die bereits gelb waren (4—5 Tage nach der Infektion), konnten zwar nicht mehr gerettet werden, jedoch waren die Spirochäten aus der Leber in der Regel ganz oder zum größten Teil verschwunden.

Um festzustellen, wie lange der passive Serumschutz vorhält, wurden Tiere mit einer bestimmten Menge Serum vorbehandelt und nach verschiedenen Zeiten infiziert. Dabei war bis zum 6. Tage nach der Behandlung mit Rekonvaleszentenserum (2 ccm) noch ein vollständiger Schutz vorhanden. Haendel, Ungermann und Jaenisch beobachteten eine Impfschutzdauer von mindestens 4 Wochen bei vorbehandelten Meerschweinchen.

Nach diesen Befunden bestand kein Zweifel darüber, daß das Rekonvaleszentenserum zur Behandlung kranker Meerschweinchen mit Vorteil zu verwenden ist. Damit war eine experimentelle Grundlage für die Behandlung der Weilschen Krankheit geschaffen.

Es lag daher nahe, das Rekonvaleszentenserum auch zur Behandlung kranker Menschen zu verwenden. Das ist auch in umfangreicher Weise geschehen (siehe Seite 81). Das Serum wurde durch Berkefeldfilter steril filtriert und mit 0,5% Karbol versetzt. Die frühzeitig zu verabfolgenden Dosen wurden in Mengen von 10—50 ccm intramuskulär oder intravenös eingespritzt.

Die Behandlung mit Rekonvaleszentenserum konnte indes nur als Notbehelf angesehen werden, da die Beschaffung solchen Serums nur beschränkt möglich ist. Auch standen einer genaueren Auswertung des Serums für praktische Bedürfnisse Hindernisse im Wege. Das Bestreben mußte daher dahin gehen, von Tieren Sera zu gewinnen, die Immunstoffe gegen die Weilsche Krankheit in ausreichender Menge enthielten. Als geeignet zur Lieferung von Immunserum erwiesen sich Kaninchen, Hammel, Ziegen, Esel, Pferde.

Die Erzielung genügend hochwertiger Sera stieß indes auf gewisse Schwierigkeiten. Uhlenhuth und Fromme (g) benutzten in ihren anfänglichen Versuchen zur Vorbehandlung Blut und Leberbrei von an Weilscher Krankheit gestorbenen Meerschweinchen. Später (i) verwandten sie auch große Mengen Kulturflüssigkeit (3%iges Serumwasser) zur Immunisierung. Nach ihren Beobachtungen scheint sich indes das frisch vom Meerschweinchen genommene hochvirulente Organmaterial besser für die Erzielung hochwertiger Immunsera zu eignen. Nicolle und Lebailly (c) erzielten ein angeblich brauchbares Pferdeimmunserum, indem sie dem Pferde Meerschweinchenorgansaft von je-

10 ccm in 84 Einspritzungen innerhalb etwa eines Jahres einverleibten. Über brauchbare Pferdesera berichten ferner Martin und Pettit (i) und Griffith,

Bei Kaninchen gelingt es, wie Uhlenhuth und Fromme (i) angeben, leicht, höhere Werte zu erzielen. Wenn man Kaninchen durch eine einmalige Einspritzung von größeren Dosen (50 ccm Leberbrei) krank macht — sie bekommen dann in der Regel typischen Ikterus —, so haben sie nach Überstehen der Infektion häufig schon Schutzwerte von 1 : 200 in ihrem Serum. Die Tatsache, daß auch erwachsene Kaninchen nach Einspritzung massiver Dosen unter typischen Erscheinungen des Ikterus erkranken, aber an der Krankheit in der Regel nicht — wie junge Kaninchen und Meerschweinchen — zugrunde gehen, ist also für die Frage der Serumgewinnung von besonderer Bedeutung. Das Durchmachen der typischen Erkrankung reichert in dem Serum dieser Tiere hochwertige Antikörper an, was bei der Vorbehandlung eines mehr refraktären Tieres (Hammel und Pferd) nicht in dem Maße der Fall ist.

Durch weitere Injektionen läßt sich dann der Titer des Serums noch höher treiben (1 : 400 usw.). Die Tiere zeigen bei weiteren Einspritzungen keine Krankheitserscheinungen mehr.

Man kann sich also durch Vorbehandlung einer Anzahl Kaninchen schnell ein wirksames Serum herstellen, was für plötzlich auftretende Fälle unter Umständen von Bedeutung ist. Auch für die Herstellung des Serums im großen ist diese Methode brauchbar, wenn man eine große Anzahl von Kaninchen zur Serumgewinnung heranzieht. Kaninchenserum wird, wie Uhlenhuth in Straßburg und ich im Felde festgestellt haben, vom Menschen ohne Störung vertragen.

Haendel, Ungermann und Jaenisch verwandten zur Immunisierung der Kaninchen hochvirulente Kulturen. Mit abgetöteten Kulturen erzielten sie nicht so hochwertige Sera wie mit lebenden. Sie hatten ferner bei ihren Versuchen den Eindruck, daß außer der Benutzung hochvirulenter Kulturen für die Gewinnung gut wirksamer Sera auch die Anwendung größerer Kultur-dosen von Bedeutung ist.

Nach Überwindung gewisser technischer Schwierigkeiten gelingt es nunmehr, ein für die Praxis brauchbares Immunserum zu erzielen. Nach den Angaben von Uhlenhuth und Fromme (g und i) wird das Serum von Hammeln und Pferden gewonnen. Die Pferde und Hammel werden nach verschiedenen Methoden behandelt, einmal durch langsame, über längere Zeit (zwei Jahre) sich hinziehende Einspritzungen von verhältnismäßig kleinen Dosen Organsaft (jeweils bis zu 50—100 ccm) oder durch steigende größere Dosen (100, 300, 500, 750, 1000 ccm) Organ- und Kulturmaterial in einem Zeitraum von etwa 8 Monaten.

Das Serum gegen die Weilsche Krankheit wird von dem Pharmazeutischen Institut L. W. Gans, Oberursel, in den Handel gebracht.

Die Wertbestimmung ihrer Sera haben Uhlenhuth und Fromme (g) in der Weise vorgenommen, daß sie 1. zunächst den Schutzwert der Sera feststellten, indem sie fallend je um das zehnfache verdünnte Serummengen mit je 1 ccm Virusblut (oder auch fein verteilter Leberaufschwemmung) mischten und die Gemische nach einstündigem Stehen Meerschweinchen intraperitoneal einspritzten. Die kleinste noch schützende Serumdosis gibt dabei den Schutzwert des Serums gegenüber dem jeweils benutzten Spirochätenmaterial an. Da dieses naturgemäß Schwankungen bezüglich seiner Wirksamkeit unterworfen

ist, bestimmten sie außerdem in jedem Prüfungsversuch 2. die jeweils kleinste tötende Dosis des verwendeten Spirochätenmaterials. Durch Multiplikation der beiden die kleinste tödliche Dosis und den Schutzwert des Serums angegebene Ziffern stellen sie die Serummenge fest, die nach dieser Berechnung gegen die kleinste tödliche Dosis schützen würde. Beträgt z. B. die kleinste tödliche Dosis 0,001 ccm, der erhaltene Schutzwert des Serums 0,01 ccm, so errechnen sie durch Multiplikation dieser Ziffern eine Serummenge von 0,00001 ccm als diejenige Serumgabe, welche noch gegen die kleinste tödliche Dosis Meerschweinchen schützen würde. Ein solches Serum enthält nach ihrer Bezeichnung 100 000 Immunitätseinheiten im Kubikzentimeter. Für die Serumbehandlung beim Menschen dürften Sera mit solchem Titer gefordert werden.

Haendel, Ungermann und Jaenisch gaben bei der Auswertung ihrer Sera anfänglich Meerschweinchen eine bestimmte Serumdosis (meist 0,1 ccm) intraperitoneal und zwei Stunden später steigende Mengen von Spirochätenkulturen bis 1 ccm ebenfalls intraperitoneal. Diese Kulturen waren so virulent, daß bei intraperitonealer Impfung 0,0001 ccm Meerschweinchen innerhalb von 6—8 Tagen getötet wurden. Später arbeiteten sie mit einer gleichbleibenden Kulturmenge, die 2 Stunden vorher mit fallenden Serumdosen behandelt, Meerschweinchen eingespritzt wurde. Sie benutzten dabei als Vergleichsserum ein Standardkaninchenserum, das bei intraperitonealer Einspritzung von Serum und Kultur mit 0,00001 ccm sicheren Impfschutz gegen 0,2 ccm Kultur mit einer Mindestvirulenz von 0,0001 ccm gewährte. Ebenfalls gut vergleichbare Ergebnisse erhielten sie, wenn die Serumdosen subkutan anstatt intraperitoneal und die Kulturdose später intraperitoneal gegeben wurden.

Die japanischen Forscher beurteilen die Wertigkeit der Kulturen durch Auszählen der in einem Gesichtsfelde befindlichen Spirochäten. Inada, Ido, Hoki, Ito, Wani (d) nahmen zum Vergleich ein durch aktive Immunisierung gewonnenes Pferdeserum, das in einer Menge von 0,01 ccm 1 ccm einer Reinkultur, die im Gesichtsfeld 10 Spirochäten enthielt und gleichzeitig mit dem Serum einem Meerschweinchen von 200 g in die Bauchhöhle gespritzt wurde, unwirksam machte.

#### Behandlung am Krankenbett.

Über therapeutische Erfahrungen mit der spezifischen Serumbehandlung der Weilschen Krankheit liegen eine Reihe von Beobachtungen vor. Herbach, der auf Veranlassung von Uhlenhuth und Fromme (g) Rekonvaleszentenserum bei einer Reihe von Weilkranken therapeutisch anwandte, sah bei einzelnen Kranken eine auffallende subjektive und auch wohl objektive Besserung eintreten.

Mann spritzte intragluteal zweimal 15 ccm Rekonvaleszentenserum ein. Bei einigen schweren, aber frischen Fällen sah er überraschende Erfolge, indem die Krankheitserscheinungen rasch zurückgingen.

Schaefer behandelte auf Veranlassung von Fromme Weilranke mit spezifischem Kaninchenserum und Serum von Weilrekonvaleszenten. Bei zwei Patienten, die im Rezidivstadium mit je 10 ccm Kaninchenserum subkutan gespritzt waren, konnte auch bei wiederholter Injektion eine nachweisbare Einwirkung auf den Verlauf nicht beobachtet werden. Zwei weiteren Kranken wurde im akuten Stadium viermal hintereinander jeden zweiten Tag je 50 ccm Rekonvaleszentenserum eingespritzt. Die Titration dieses Serums hatte er-

geben, daß 0,01 ccm Serum 1 ccm Virusblut neutralisierte. In diesen beiden Fällen war eine recht günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens unverkennbar. Beide Patienten blieben von Rezidiven verschont.

Bei zwei schweren Fällen, denen Rekonvaleszentenserum in die Muskulatur eingespritzt war, hatte Sick zweifellos guten Erfolg. In einem derselben war die Wirkung so verblüffend, daß die ganze Umgebung des Kranken von dem ursächlichen Zusammenhang zwischen Serumeinspritzung und völliger Änderung des Krankheitsbildes, das unter bedrohlichen Krankheitserscheinungen verlief, vollkommen überzeugt war.

Auch Heidenhein empfiehlt Rekonvaleszentenserum als ein spezifisches, außerordentlich wirksames Heilmittel.

Auch bei Verabfolgung hoher Dosen von Rekonvaleszentenserum sah dagegen Klieneberger keinerlei eindeutige Effekte. Rihm, Fränkel und Busch sahen keine Einwirkung bei Einspritzung von 10 ccm Rekonvaleszentenserum, Gudzent (b) in 2 Fällen keinen Erfolg. Fiössinger und Levy erzielten in einem Falle gute Besserung, während über 20 weitere Fälle Martin und Pettit (i) mit vielfach unsicherem Erfolge berichten. Costa und Troisier (h) sahen deutlichen Einfluß bei intraduraler Einspritzung von 10 ccm Serum.

Inada, Ido, Hoki, Ito, Wani (c und d) spritzten in 24 Stunden 60 ccm Serum ein, und zwar mit gutem Erfolge intravenös. Sie haben eingehende Untersuchungen an 35 Kranken angestellt, von denen 6 mit Rekonvaleszentenserum, 2 mit Rekonvaleszentenserum und Pferdeserum und 27 mit Pferdeserum behandelt wurden. Während in Japan die Mortalität der Krankheit mit 30,6 bis 48% angegeben wird, starben von den mit Serum behandelten Kranken 7. Unter Abrechnung von 3 Kranken, die an Komplikationen zugrunde gingen bzw. moribund eingeliefert wurden, ergab sich somit eine Mortalität von 11,4 bzw. 12,5%. Nach Mitteilungen von Inada, Ido, Hoki, Ito und Wani (g) aus dem Jahre 1918 wurde durch die Serumbehandlung die Mortalität von 30,6% auf 23,7% heruntergedrückt. Die Wichtigkeit der frühzeitigen Behandlung geht daraus hervor, daß die Mortalität bei Anwendung der Serumbehandlung vor dem 6. Krankheitstage sogar auf 1—17% herunterging.

Die japanischen Forscher (c und d) verfolgten ferner das Verhalten der Spirochäten im zirkulierenden Blute der Kranken nach der Serumeinspritzung und konnten auf diese Weise ein Verschwinden der Spirochäten infolge der Einspritzung feststellen. Fanden sie z. B. bei 20 Kranken ohne Serumbehandlung am 4. Krankheitstage regelmäßig in allen Fällen Spirochäten, so konnten nach Serumbehandlung Spirochäten am 4. Krankheitstage nur noch in 25% der Fälle nachgewiesen werden. Vergleichsweise wurde bei am 5. Krankheitstage mit Serum behandelten Kranken eine Herabminderung der positiven Befunde von 91,6% (ohne Serumbehandlung) auf 42,9% (mit Serumbehandlung), am 6. Krankheitstage von 85,7% (ohne Serumbehandlung) auf 66,6% (mit Serumbehandlung), am 7. Krankheitstage von 50,0% (ohne Serumbehandlung) auf 33,3% (mit Serumbehandlung) beobachtet.

In einem Falle hatten Inada, Ido und Mitarbeiter (c und d) Gelegenheit, die Einwirkung des Immunerums auf die Spirochäten im zirkulierenden Blute im Dunkelfelde zu verfolgen. Ich lasse die Beobachtungsreihe folgen:

Aufnahme 2 p. m. 14—16 Spirochäten im Gesichtsfeld,  
3 p. m. 17 ccm Heilserum subkutan,

- 6 p. m. 14—16 Spirochäten,  
 7 p. m. 10—16 „  
 8 p. m. 20 ccm Heilserum intravenös,  
 10 p. m. keine Spirochäten, —  
 12 p. m. „ „  
 1,30 a. m. „ „  
 1 a. m. 2 ccm Blut einem Meerschweinchen eingespritzt,  
 Tier bleibt gesund.

Also 2 Stunden nach intravenöser Serumeinspritzung waren mikroskopisch keine Spirochäten mehr nachweisbar; nach 5 Stunden war auch der Tierversuch negativ.

Ferner verfolgten sie das Auftreten der Immunkörper bei mit Serum behandelten und nicht behandelten Kranken. Sie fanden in einem mit Serum behandelten Falle bereits am 6. Krankheitstage Schutzkörper in einer Menge ausgebildet, daß die im Tierversuch verwendete Virusmenge vollkommen neutralisiert wurde. Bei unbehandelten Kranken wurden so frühzeitig Schutzstoffe niemals beobachtet. Am 9.—10. Tage konnten Antikörper bereits vielfach nachgewiesen werden, während sie bei unbehandelten Kranken erst vom 11. bis 12. Krankheitstage an im Blutserum nachweisbar erscheinen.

Nach großen Serumdosen findet eine frühzeitigere Entwicklung der Immunkörper statt.

In den Organen von mit Serum behandelten Verstorbenen finden sich die Spirochäten viel spärlicher und vielfach hochgradig degeneriert.

Einen nennenswerten Einfluß auf die klinischen Symptome und den Verlauf der Krankheit haben Inada und seine Mitarbeiter (c) nicht beobachtet. Die Dauer der Ausscheidung der Spirochäten im Urin war anscheinend verkürzt. Nach Renaux (a) hat die Serumbehandlung auf die Spirochätenausscheidung im Urin nur einen vorübergehenden, vermindernnden Einfluß.

Nebenwirkungen der Serumbehandlung traten fast niemals auf.

Besonders die experimentellen Untersuchungen der Japaner sprechen dafür, daß in der Tat die Einspritzung spezifischen Serums auf die Erreger der Krankheit im menschlichen Körper eine schädigende Wirkung ausübt. Die Beurteilung der Wirksamkeit serumtherapeutischer Maßnahmen wird aber in erster Linie dem Kliniker überlassen bleiben. Und da muß man sagen, daß die Zahl der klinischen Beobachtungen naturgemäß noch zu gering ist, um abschließend einen spezifischen Einfluß mit Sicherheit feststellen zu können. Solche serumtherapeutischen Erfolge sind ja außerordentlich schwer zu beurteilen. Einmal muß in den Fällen, die zur Beurteilung der Serumwirkung herangezogen werden, die Diagnose Weilsche Krankheit gesichert sein, was unter Umständen besonders im Beginn der Erkrankung schwierig sein kann. Weiterhin ist erforderlich, daß über die Wertigkeit des zu verwendenden Serums Angaben vorliegen, wenn Vergleiche über die Wirksamkeit gezogen werden sollen. Das ist bei den bisher zumeist verwandten Rekonvaleszentenseris nicht immer durchführbar gewesen. Schließlich hängt der Erfolg der Serumbehandlung wesentlich von einer frühzeitigen Einspritzung ab und auch die Menge des intramuskulär oder intravenös zu verabfolgenden Serums darf nicht zu gering sein (40—80 ccm). Jedenfalls kann nach allen bisherigen experimentellen und klinischen Erfahrungen die frühzeitige Anwendung

spezifischen Serums zur Behandlung der Weilschen Krankheit nur dringend anempfohlen werden.

### Chemotherapie.

Es lag nahe, bei der Weilschen Krankheit, einer Spirochätenerkrankung, von der Chemotherapie günstige Erfolge zu erhoffen. Vorweg kann bemerkt werden, daß diese Erwartung durch die Versuche nicht recht in Erfüllung gegangen ist.

Neosalvarsan in verschiedener Weise angewandt, hat einen heilenden Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung beim Meerschweinchen nicht erkennen lassen. Versuche an Menschen haben ebenfalls zu eindeutigen Ergebnissen nicht geführt. (Uhlenhuth und Fromme (g), Hübener und Reiter (d), Inada, Ido und Mitarbeiter (a), Heidenhein, Groß und Magnus-Alsleben, Thörner, Quarelli (g)).

Uhlenhuth und Fromme (g) untersuchten weiterhin Atoxyl, Hydrargyrum atoxylicum, Argentum atoxylicum, Stibium colloidal, Argentum colloidal, Collargol, Optochin (Morgenroth).

Eine geringe Beeinflussung auf den Verlauf der Krankheit beim Meerschweinchen wurde bei Verwendung von Atoxyl beobachtet, indem die für Weilsche Krankheit typischen Veränderungen der Organe zum Teil ganz, zum Teil in wesentlichen Punkten (Ikterus) vermißt wurden. Hübener und Reiter (d) sahen keine Erfolge.

Auch beim Antimon und Argentum colloidal konnte bis zu einem gewissen Grade eine heilende Wirkung festgestellt werden. Ein Tier, das zwei Tage nach der Infektion mit 0,01 ccm Argentum colloidal i. m. behandelt war, blieb gesund und erwies sich bei späteren Nachimpfungen als immun.

Die übrigen Mittel zeigten keinerlei Heilwirkung.

E. Fränkel hatte mit Trypanfarbstoffen per os oder subkutan und mit Kuprosalvarsan gegen Ende der Krankheit bei Tieren angewandt, keine Erfolge.

### Bekämpfung und Vorbeugung.

Trotz des verhältnismäßig seltenen Vorkommens der Weilschen Krankheit erscheint es berechtigt, wenn die allgemeinen Maßnahmen zur Bekämpfung der Krankheit sich den für Seuchen gültigen Grundsätzen anlehnen. Voraussetzung für alle Maßnahmen ist die

#### Diagnose.

Je frühzeitiger diese gestellt wird, um so wirkungsvoller können die Maßnahmen getroffen werden. Eine frühzeitige Erkennung liegt aber auch im Interesse einer zweckmäßigen Behandlung.

Der Verlauf der Erkrankung beim Menschen ist, um es zu wiederholen, in der Regel so charakteristisch, der Beginn durch plötzlichen Ausbruch mit heftigen Kopfschmerzen, ausgesprochenem Krankheitsgefühl, Muskel- und vor allem Wadenschmerzen und Schüttelfrost zumeist so unverkennbar, daß die Erkennung der Weilschen Krankheit keine großen Schwierigkeiten macht. Es muß aber ausdrücklich hervorgehoben werden, daß offenbar Formen von Erkrankungen nicht selten sind, die leicht und auch weniger typisch verlaufen, bei denen dieses oder jenes sonst charakteristische Zeichen, z. B. der Ikterus, weniger ausgesprochen ist oder fehlt. Als diagnostisch wertvolles Hilfsmittel

wird bei solchen ikterusfreien Erkrankungsformen von Garnier und Reilly (g) der Nachweis von Gallensalzen im Urin angegeben.

Wie die Beobachtung gezeigt hat, ist der Nachweis der Spirochäten im Blute des Kranken nur in den ersten Tagen der Krankheit aussichtsreich. Blutproben, im späteren Verlauf, besonders auch zu Beginn der Rezidive haben sich zumeist als avirulent erwiesen. Das liegt offenbar daran, daß mit dem Blute des Kranken gleichzeitig Antikörper mitübertragen werden, die eine Erkrankung des Meerschweinchens verhindern. Die Auffassung haben auch Hübener und Reiter (d). Es empfiehlt sich daher, bei verdächtigen Kranken Venenblut so früh wie möglich zu entnehmen. Wenigstens 5—10 ccm Blut in sterilen Kölbchen mit Glasperlen oder auch in einem mit Kork oder Gummipfropfen versehenen sterilen Reagenzröhrchen aufgefangen, werden durch genügend langes kräftiges Schütteln defibriniert dem Laboratorium zur Verimpfung auf Meerschweinchen übersandt.

Direkte Blutaustrieche anzulegen, lohnt nicht. Dagegen empfiehlt Reiter (b) Untersuchung in dicken Tropfen.

Costa und Troisier (aa) empfehlen die Verimpfung von Zerebrospinalflüssigkeit (7—10 ccm). In einem subikterischen Falle gelang es ihnen (f) nur mit Hilfe des durch Verimpfung der Zerebrospinalflüssigkeit positiven Tierversuchs die Diagnose zu stellen.

Mit größerer Regelmäßigkeit lassen sich die Spirochäten im Urin des Erkrankten nachweisen, und zwar unter Umständen schon vom 3. Krankheitstage an, vor allem aber in der 2.—4. Krankheitswoche. Für den Nachweis der Spirochäten ist also die Übersendung möglichst aseptisch gewonnenen Urins von großer Wichtigkeit. Untersuchung im Dunkelfeld, im gefärbten Präparat bzw. Tierimpfung kommen in Betracht. Wenn auch die Erreger oft in großer Menge im menschlichen Urin enthalten sind, empfiehlt sich doch die Untersuchung von wenigstens 10—20 ccm, um bei Anwesenheit nur vereinzelter Spirochäten diese durch Zentrifugieren (15 Minuten 4—5000 Umdrehungen) nachzuweisen. Zur Färbung solcher Zentrifugataustrieche ist oben das Verfahren von Renaux und Wilmaers angegeben. Zu empfehlen ist aber auch die Methode von Fontana-Tribondeau. Anwendung von Tusche empfehlen Garnier und Reilly (k). Lévy und Léobardy reichern die Urinspirochäten mittelst Ligroin an.

Auch Stuhlmaterial dürfte sich zur Verimpfung eignen. Verreibung auf die skarifizierte Bauchhaut des Meerschweinchens käme in Frage. Ferner erscheint Verimpfung von Konjunktivalsekret aussichtsreich.

Für die Meerschweinchenimpfung im Laboratorium genügen in der Regel 2—5 ccm Blut bzw. Urin, Urinzentrifugat usw. intraperitoneal eingespritzt. Man tut gut, außerdem noch ein Meerschweinchen mit 1—2 ccm Blut intrakardial zu spritzen. Beweisend ist ein positives Ergebnis, d. h. Erkrankung und Tod des Versuchstieres mit typischem Befund. Der Tod braucht indes nicht immer abgewartet zu werden, da eine vorübergehende, besonders an den Skleren erkennbare Gelbsucht für die Diagnose als ausreichend anzusehen ist (Costa und Troisier (a)). Unter Umständen wird man, falls die Meerschweinchen nicht eingehen, bei bestehenbleibendem Verdacht durch eine spätere Nachimpfung mit einer sicher tödlichen Dosis von Spirochätenmaterial festzustellen suchen, ob durch die erste Impfung etwa eine Immunität gesetzt

ist. Bleibt das Tier am Leben, so würde das dafür sprechen, daß in dem Krankenmaterial in ihrer Virulenz geschwächte Spirochäten enthalten waren. Eine etwa natürliche Immunität bei Meerschweinchen kann praktisch vernachlässigt werden. Man muß allerdings sicher sein, daß die zu den diagnostischen Versuchen genommenen Tiere nicht etwa durch Vererbung mit Weilvirus in Berührung gekommen sind. Denn die Immunstoffe werden bei Meerschweinchen, wie erwähnt, wenigstens auf die erste Generation vererbt.

Bei der Meerschweinchenimpfung ist frühestens nach 5 Tagen ein positives Ergebnis zu erwarten. Wertvolle Anhaltspunkte dürften aber schon vom zweiten Tage nach der Impfung durch regelmäßige Untersuchungen von Peritonealexsudat zu erwarten sein, in dem die Spirochäten frühzeitig erscheinen. Eine negative Diagnose ist in der Regel nicht vor Ablauf von 14 Tagen zu stellen und kann sich bis zu 30 und mehr Tagen hinziehen, da die Virulenz des verimpften Materials unter Umständen so gering ist, daß die Tiere später erkranken.

Für den Nachweis von Spirochäten im Krankenblut kommt nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und Fromme (i) und Dietrich auch die unmittelbare Verimpfung von Blut in Kulturmedien in Frage. Uhlenhuth und Fromme (i) züchteten unmittelbar aus Blut erkrankter Kaninchen Spirochäten in Reinkultur.

Schließlich dürfte nach dem Vorgange von Pick die mikroskopische Untersuchung exzidiertter Hautstückchen, besonders von Kranken mit Exanthem wertvolle Anhaltspunkte für die Diagnose abgeben. Als geeignete Hautpartie gibt Pick die vordere Fläche des Oberarms an. Die charakteristischen Veränderungen sind im Abschnitt über Pathologische Anatomie beschrieben, auf den verwiesen wird.

#### Antikörpernachweis.

Der Tierversuch eignet sich nicht allein für den direkten Nachweis des Erregers der Weilschen Krankheit im Blute des erkrankten Menschen. In unklaren Fällen läßt sich auch eine nachträgliche Diagnose in der Weise stellen, daß das Serum dieser Rekonvaleszenten im Tierversuch auf den Gehalt an spezifischen Schutzstoffen geprüft wird. Da es sich empfiehlt, die zu prüfenden Sera jedesmal auszutitrieren, so werden fallende Mengen des Krankenserums z. B. 1,0, 0,5, 0,1, 0,01 ccm mit gleichen Mengen virulenten spirochätenhaltigen Materials für eine Stunde gemischt stehen gelassen und Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt. Als Kontrolle dient 1,0 ccm Normalserum. Schutzstoffe sind etwa vom 10. Krankheitstage im Serum zu erwarten. Sie waren im Krankenserum, das 9 Monate *in vitro* aufbewahrt war, noch wirksam (Costa und Troisier (b)).

Solche Schutzstoffe lassen sich nun auch im Dunkelfeld mikroskopisch in Mischungen möglichst von aktivem Serum und Spirochätenkulturen feststellen. Spezifisches Serum bewirkt alsbaldiges Aufhören der Beweglichkeit mit Auflösen der Spirochäten. Wichtig für die Beurteilung dieser Vorgänge sind aber Kontrollen mit Normalserum. Um die erwünschte Konzentration der Spirochäten zu erhalten, dürfte sich für diese Untersuchungen die Verwendung des Zentrifugats von Wasserkulturen (Uhlenhuth) empfehlen.

Jacobsthal bebrütete ein Gemisch von 2 Tropfen Spirochätenkultur und 2 Tropfen aktivem Serum in fallenden Mengen in Kapillaren bei 32° 18 Stunden lang und beobachtete dann im Dunkelfeld Bildung von Zöpfen und

Sternformen durch Verklebung (Agglomeration); bei starker Reaktion waren die Spirochäten verschwunden. Die Reaktion gelingt nur mit aktivem Serum. Inaktives Serum ist reaktivierbar. Abgetötete Spirochäten gaben die Reaktion nicht. Die Agglutination von Kulturspirochäten im Krankenserum wird auch von Martin, Pettit und Vaudremer (b) empfohlen. Martin und Pettit (g) setzen zu 1 ccm Serumverdünnung 1 ccm einer 6—8 Tage alten Kultur und lesen nach 1½ Stunden ab.

Für die Beurteilung der Ergebnisse sei erwähnt, daß in offenbar seltenen Fällen im Blutserum Immstoffe fehlen können, obgleich Spirochäturie besteht (Renaux (a), Garnier und Reilly (c)). Andererseits scheint es gelegentlich vorzukommen, daß der Antikörperversuch bei Gelbsucht aus anderer Ursache (z. B. im Verlauf von Paratyphus) positiv ausfällt.

Jacobsthal konnte ferner mit der abgetöteten Spirochätenkultur eine deutliche Kutireaktion in der Dosis 0,1 ccm erzielen, während Kontrollen negativ ausfielen. Wie weit diese Reaktion für die Diagnose der Krankheit am Krankenbett verwertet werden kann, bleibt noch weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Der ätiologische Nachweis der Krankheit bei Sektionsmaterial wird sich in erster Linie auf die mikroskopische Darstellung der Spirochäten nach Levaditi erstrecken. Am aussichtsreichsten ist die Untersuchung des Nierengewebes. Weniger Erfolg versprechen Leber und Nebennieren. Für den Nachweis der Spirochäten durch Meerschweinchenversuch kommt besonders das Zentrifugat einer möglichst großen Menge von Harnblaseninhalten in Frage. Verimpfung von Nierengewebe ist zu versuchen. Schließlich würde die Untersuchung des Leichenblutserums auf Immkörper (Tierversuch, Pfeifferscher Versuch, Agglutination) geeignet sein, Aufschluß über die Krankheitsursache zu geben.

### Vorbeugung.

Die Absonderung an Weilscher Krankheit Erkrankter wird, wenn auch die Ansteckungsfähigkeit von Person zu Person nicht groß ist, zu fordern sein mit Rücksicht auf die Infektiosität der Entleerungen. Entlassung darf erst erfolgen, wenn durch Tierversuch die Nichtinfektiosität des Urins bzw. durch mikroskopische Untersuchung von aseptisch gewonnenem Urinzentrifugat die Abwesenheit von verdächtigen Spirochäten festgestellt ist. Eine erneut einsetzende Ausscheidung ist besonders im Anschluß an Rezidive zu erwarten. Es besteht sonst die Gefahr, daß bei zu frühzeitiger Entlassung mit dem Urin virulente Krankheitserreger verschleppt werden und so unter Hinzutritt weiterer disponierender Momente später Veranlassung zu endemischem oder epidemischem Auftreten Weilscher Krankheit bieten können. Die weite Verbreitung der Spirochäten unter den Ratten ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß bisher diese Vorsichtsmaßregel außer acht blieb.

Umgebungsuntersuchungen (Urinzentrifugat im Dunkelfeld) besonders des Pflegepersonals erscheinen nach den Beobachtungen von Frugoni und Capellani berechtigt.

Eine regelmäßige Desinfektion der Entleerungen, besonders des Urins, ist dringend anzuraten (Hauck, Krehl, Hahn, Sawae u. a.). Besondere Vorsicht ist auch blutigen Ausscheidungen, Nasenbluten gegenüber zu beachten, da das

Blut besonders im Beginne der Erkrankung als hochgradig infektiös angesehen werden muß. Wegen der Gefahr der Verschleppung der Krankheit durch Ratten und Hunde sind die Entleerungen so zu beseitigen, daß jede Berührung dieser Tiere mit den Fäkalien ausgeschlossen bleibt.

Das Pflegepersonal ist anzuweisen, Auswurf, Schleimhautsekrete (Augenbindehaut), vor allem Blut oder blutige Absonderungen stets als sehr ansteckend anzusehen und daher die Gefahr der Ansteckung durch gründliche Desinfektion des Materials wie auch der eigenen Körperteile, die mit Blut in Berührung gekommen sind, zu verringern. Zu dieser Vorsicht mahnen die verhältnismäßig häufigen, z. T. mit tödlichem Ausgang verlaufenen Laboratoriumsinfektionen (Uhlenhuth und Fromme (g), Goebel, Fall Gonder, Martin und Pettit (h)).

Von allgemeinen Maßnahmen wird man auch der systematischen Vertilgung der Ratten und Mäuse sein Augenmerk zuwenden, besonders an Orten, wo erfahrungsgemäß Erkrankungen Weilscher Krankheit aufzutreten pflegen (Badeanstalten, Schlachthöfe, Metzgereien). Diese Maßnahmen werden, sobald Fälle von Weilscher Krankheit bereits vorgekommen sind, mit besonderem Nachdruck durchgeführt werden müssen. Auf etwaige Zwischenträger (Flöhe, Läuse) wird man fahnden und sie systematisch zu vernichten suchen. Der Besuch solcher Orte ist alsdann zweckmäßig zu verbieten.

Feuchte Arbeitsstätten wären möglichst trocken zu legen (z. B. Gruben), der Boden mit Kalkmilch oder Chlorkalkmilch zu desinfizieren.

Bei gehäuftem Auftreten käme schließlich eine prophylaktische Impfung in Betracht. Dazu würde eine Simultanimpfung zu empfehlen sein.

#### Literatur.

Bezüglich der älteren Literatur sei besonders auf die Monographie von Hecker und Otto verwiesen. Die umfangreiche ausländische Literatur, die im großen und ganzen Bestätigungen der deutschen und japanischen Originalarbeiten bringt, ist nach Möglichkeit berücksichtigt. Mehrere Arbeiten derselben Autoren sind durch in Klammern gesetzte Buchstaben unterschieden.

- Amenille, P., Néphrite aiguë avec ictère et spirochétose ictéro-hémorragique. Soc. méd. hôp. 22. Dez. 1916. Siehe Presse méd. 1917. S. 37.
- Arce, I. und Ribeyro, R. E., Solre un caso de espiroquetosis icterohemorrágica. Cronica Médica 1917. S. 356. Siehe Bull. Past. 1918. S. 243.
- Arago, H., Solre a presença do espirochaeta icterohemorrhagiae nos ratos no Rio-de-Janeiro. Brazil-Medico 1917. S. 329. Siehe Bull. Past. 1918. S. 246.
- Arzt, L., Über eine Epidemie von Icterus infectiosus in Süd-mazedonien und Albanien. Wien. klin. Wochenschr. 1917. S. 123 und S. 189.
- Aschoff, siehe Pick.
- Babiet, J., Les hématies au cours de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le cobaye. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 254.
- Les leucocytes au cours de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le cobaye. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 300.
- Bäumler, Ch., Zur Diagnose der Weilschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1916. S. 1477.
- Basset-Smith, P. W., A short laboratory study of spirochaeta icterohaemorrhagiae. Parasitology (Bd. XI) 1919. S. 198. Siehe Bull. Past. 1919. S. 292.
- Beitzke, H., Über die pathologische Anatomie der ansteckenden Gelbsucht (Weilsche Krankheit). Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 188.
- Benzur, v., Zur Frage des Icterus epidemicus. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 482.
- Blanc, G., Nouvelle enquête sur les rats de Tonis. Recherche du Spirochète de l'ictère infectieux et du bacille de Stefansky. Compt. rend. soc. biol. 1919. S. 1310.

- Bianchi, C., Die durch Spirochäten übertragene ansteckende Gelbsucht. Soc. lombarda di scienze med. et biol. 15. Febr. 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 356.
- Sulla morfologica della „Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. Ann. d'Igiene. (Bd. XXVII). 1917. S. 510. Siehe Bull. Past. 1917. S. 69.
- Bianchi, C. und Villardi, Die Kultur der Spirochaete icterohaemorrhagiae „in vitro“. Soc. lomb. di scienze med. et biol. 15. Febr. 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 356.
- Bloch, M. und Hébert, P., Myalgies généralisées simulant une méningite aiguë, Spirochétose anictérique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917 (19. Jan.). Siehe Bull. Past. 1917. S. 141.
- Bompiani G., und Jovene, A., Contributo allo studio dell' ittero epidemico tra le truppe operanti. Policlinico 1917. Siehe Bull. Past. 1918. S. 243.
- Bonhoff, Über Weilsche Krankheit. Ärztl. Verein Marburg. Sitzung 15. XI. 16. Siehe Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 391.
- Bourcart, I. und Laugier, H., Caractère saisonnier de l'ictère épidémique en Macédoine. Compt. rend. soc. biol. 1919. S. 1170.
- Brulé und Moreau, Sur les causes de la rétention biliaire dans les spirochètoses ictéro-hémorragiques. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 474.
- Busch, Zur pathologischen Anatomie der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus). Unterrels. Ärzteverein. Straßburg, 26. Jan. 1917. Siehe Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 512.
- siehe Rihm, E. Fränkel und Busch.
- Campbell, Epidemischer Icterus bei der Dardanellenexpedition. Brit. med. Journ. 25. März 1916. Siehe Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 632.
- Cantacuzène, Sur une épidémie d'ictère observée en Roumanie pendant la campagne de 1917. Presse méd. 1918 (24. Okt.) Siehe Bourcart und Laugier.
- Chiari, siehe Uhlenhuth und Fromme (a).
- Clément P. und Fiessinger, N., Deux cas de spirochétose ictérique avec reproduction expérimentale, spirochèturie et insuffisance hépatique glycosourique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916. S. 2073. Siehe Bull. Past. 1917. S. 141.
- Coles, A. C., A note on the occurrence of Spirochaeta icterohaemorrhagiae in the common rat in England. Lancet. 1918. S. 468.
- Spirochaeta icterohaemorrhagiae in the common rat in England. Parasitology (Bd. XI). 1918. S. 1. Siehe Bull. Past. 1919. S. 69.
- Corrales, M., Sur certaines propriétés du serum chez les cobayes vaccinés contre le Sp. ictérohémorragique Inada et Ido. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 1079.
- (a), Sur l'immunité naturelle vis-à-vis du Sp. ictérohémorragique Inada et Ido. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 14.
- Costa, S. und Troisier, J. (aa), Sur la spirochétose ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 1038.
- — (e), Spirochétose ictéro-hémorragique sans ictère, hémorragie en réchute. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916. S. 1806. Siehe Bull. Past. 1917. S. 141.
- — Virulence du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose ictéro-hémorragique, à la période initiale et au moment de la réchute. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 108.
- — La réaction de fixation de la syphilis dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 1038.
- — La méningite dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Presse méd. 1917. S. 189.
- — (h), Le „point phrénique“ dans l'ictère infectieux. Bull. méd. hôp. 1916. 28. Juli. Siehe Costa und Troisier, Presse méd. 1917. S. 189.
- — (f), Méningite avec subictère dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Virulence du liquide céphalo-rachidien. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916. S. 1928. Siehe Bull. Past. 1917. S. 141.
- — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916 (20. Okt.). Siehe Costa, Pecker und Troisier.
- — (a), Mort du lapin et survie du cobaye dans la spirochétose ictéro-hémorragique expérimentelle. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 27.
- — Réactions cytologiques et chimiques du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 29.
- — Virulences des centres nerveux dans la spirochétose ictéro-hémorragique expérimentelle du cobaye. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 196.

- Costa, S. und Troisier, J. (b), Persistence dans le sérum in vitro de la substance immunisante de la spirochétose ictéro-hémorragique. Diagnostic rétrospectif. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 449.
- (g), De la dilatation cardiaque aiguë dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 638. Siehe Bull. Past. 1917. S. 646.
- (c), Sur l'absence dans le sérum des syphilitiques, des substances immunisantes vis-à-vis du virus ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 165.
- (d), Virulence comparée du liquide céphalo-rachidien et du sang dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 1267.
- Les réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien dans leurs rapports avec sa virulence au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 1269.
- Pecker, H. und Troisier, J., L'azothémie dans la spirochétose ictéro-hémorragique, d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 375.
- Courmont, J. und Durand, P. (a), Le rat d'égout „réservoir de virus“ de la spirochète ictéro-hémorragique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. Siehe Bull. Past. 1917. S. 147.
- (b), La spirochétose ictéro-hémorragique chez le chien. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 275.
- (c), Pénétration transcutanée du spirochète de l'ictère hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 277.
- Cou vry und Dujarric, siehe Bull. Past. XV. S. 649 und XVI. S. 251.
- Cristau, L., Note sur la spirochétose à Lorient. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 778.
- Dalman und Balta, Sur l'immunité dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Réunion biol. de Barcelone, März-April 1919. Siehe Compt. rend. soc. biol. 1919. S. 489.
- Dawson, B., Spirochaetosis icterohaemorrhagica. The lancet 1918. Nov. S. 575.
- und Hume, W. E., Jaundice of infective origin. Quarterly Journ. of med. 1916 (Okt.) und 1917 (Jan.), siehe Dawson.
- and Bedson, S. P., Infective jaundice (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Brit. med. Journ. 1917, S. 345.
- Deszimirovicz, K., Klinische Beobachtungen über den epidemischen Ikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1917. S. 935.
- Diamantopoulos, Über den Typhus icterodes von Smyrna. Wien u. Leipzig 1888. Siehe Hecker und Otto.
- Dietrich, W., Morphologische und biologische Beobachtungen an der Spirochäte der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Immun. 1917. 26. S. 563.
- Dörr und Ruß, Die gutartigen kurzfristigen Fieber der warmen Länder. Mense, Tropenkrankheiten, 2. Aufl. III, 1914.
- Doflein, Lehrbuch der Protistenkunde. Jena, G. Fischer.
- Dowell, Mc., siehe da Matta.
- Ducamp, Une petite épidémie d'ictère infectieux. Rev. de méd. 1890, Bd. 10. Siehe Hecker und Otto.
- Eckert, Weitere Beiträge zur Kasuistik der Leberaffektionen im Kindesalter (Polyserositis, Weilsche Krankheit). Charité-Annalen. XXXV. Jahrg. 1911. S. 218.
- Eudes, Considérations cliniques et étiologiques sur une série des cas d'ictère. Arch. de méd. et pharm. milit. 1883. Bd. 1. Siehe Hecker und Otto.
- Fahr, Kriegspathologische Tagung Berlin, 26. und 27. April 1916. Siehe Zentralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. Beih. z. Bd. 17. S. 9.
- Favre, M., und Piessinger, N. Des facilités de diagnostic de la spirochétose ictérique grâce à la méthode de Fontana-Tribondeau appliquée à l'examen des urines centrifugées. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916. S. 2070. Siehe Bull. Past. 1917. S. 144.
- Fiedler, Zur Weilschen Krankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1888, (Bd. 42. S. 261.)
- Piessinger, N. (a), A propos des spirochètes du méat et le l'urine de l'homme normal. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 38.
- (b), La nouvelle spirochétose: la spirochétose française. Ann. méd. (Bd. V) 1918. S. 156. Siehe Bull. Past. 1919. S. 297.
- und Leroy, E., Spirochétose ictérique à Spirochète ictéro-hémorragique. Forme myalgique, méningée, hémorragique. Action rapide du sérum „Martin et Auguste Pettit“. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 1035. Siehe Bull. Past. 1918. S. 246.

- Flügge, Zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 983. Med. Kl. 1916. S. 840. Zeitschr. f. Hyg. 1916. S. 196.
- Fontana, A., Verfahren zur intensiven und raschen Färbung des *Treponema pallidum* und anderer Spirochäten. Dermatol. Wochenschr. 1912 (Bd. 55). Nr. 32.
- Über einige Modifikationen der Färbungsmethode des *Treponema pallidum* mit ammoniakalem Silbernitrat. Dermatol. Wochenschr. 1913 (Bd. 56). Nr. 11.
- Fränkel, Ernst, Experimentelle Befunde bei Weilscher Krankheit. Naturhistor.-med. Ver. Heidelberg, 22. Jan. 1917. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 288.
- siehe Rihm, E. Fränkel und Busch.
- Fromme, Zur Übertragung der Weilschen Krankheit durch Ratten. Med. Klin. 1918. S. 659.
- Können Hunde an Weilscher Krankheit erkranken? Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919. S. 33.
- Frugoni und Capellani, Die Ätiologie des epidemischen Ikterus. Acad. med. et fis. Fiorentina 1917. 22. März. Siehe Presse méd. 1917. S. 356.
- Gabbi, Spirochetosis ictero-albuminurica und die verschiedenen Rückfallfieber. La Riforma med. (Bd. XXXIII). 1917. S. 297. Siehe Presse méd. 1917. S. 356.
- Garnier, M., La transmission au cobaye de l'ictère infectieux primitif. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 928. Siehe Zentralbl. f. B. Ref. 1918. (Bd. 67.) S. 217.
- Presse méd. 1916 (31. Aug.). Siehe Garnier und Reilly (i).
- und Reilly, J., (i) L'ictère infectieux à spirochètes. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916 (22. Dez.). Siehe Bull. Past. 1917. S. 140.
- — (i), Les formes légères de la spirochètose ictérigène. Soc. méd. hôp. 19. Jan. 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 69.
- — (k), La recherche du spirochète ictérigène dans l'urine de l'homme et du cobaye. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 38.
- — (a), Action de la bile sur la virulence de *spirochaeta icterohaemorrhagiae*. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 41.
- — (c), La recherche des substances immunisantes chez les convalescents de spirochètose ictérigène. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 101.
- — (f), La spirochètose ictérigène. Paris-médical 1917. S. 176. Siehe Bull. Past. 1917. S. 140 und Presse méd. 1917. S. 356.
- — Les réactions méningées au cours de la spirochètose ictérigène. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 446.
- — (e), Les lésions des organes hémolympatiques, dans la spirochètose ictérigène de l'homme. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 730.
- — (l), La résistance globulaire à la saponine au cours de la spirochètose ictérigène. Soc. biol. 30. März 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 228.
- — (k), Spirochètose ictérigène et fièvre typhoïde associées. Soc. méd. hôp. 27. April 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 261.
- — (m), Les formes prolongées de la spirochètose ictérigène, forme rénale et forme hépato-splénique. Soc. méd. hôp. 11. März 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 323.
- — (d), Le déterminisme des lésions hépatiques dans la spirochètose ictérigène chez l'homme. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 733.
- — (h), Ictère à spirochètes associé à une syphilis secondaire en évolution. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 970. Siehe Bull. Past. 1917. S. 647.
- — (g), Influence de la cholalémie sur l'évolution de la spirochètose chez l'homme. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 1163. Siehe Bull. Past. 1918. S. 243.
- — (b), L'état des canalicules biliaires et la stase biliaire intralobulaire dans la spirochètose ictérigène chez l'homme. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 189.
- und Gerber, C., Le fonctionnement des reins au cours de l'ictère infectieux primitif. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 1142.
- — Le coefficient d'imperfection uréogénique au cours de la spirochètose ictérigène. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 279.
- Goebel, Beiträge zur sogenannten Weilschen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Med. Klin. 1916. S. 381.
- Goedscheider, siehe Arbeit Trembur und Schallert.
- Gonder, R. und Groß, I., Zur Morphologie der *Treponema icterogene*. Uhlenhuth und Fromme. Arch. f. Protistenk. (Bd. XXXIX) 1919. S. 62.

- Gotschlich, Lehrbuch der Mikrobiologie von Friedberger und Pfeiffer 1919 (Fischer-Jena).
- Grasso, G., Sulla presenza della spirochete ittero emorragica nel ratto di chiavica. *Pathologica* 1918. S. 8. Siehe *Bull. Past.* 1918. S. 247.
- Griesinger, Klinische und anatomische Beobachtungen über die Krankheiten von Ägypten. *Arch. f. physiolog. Heilk.* 1853. Siehe Hecker und Otto.
- Griffith, A. St., The cultivation of spirochaeta icterohaemorrhagiae and the production of a therapeutic anti-spirochaetal serum. *Journ. of Hyg. (Bd. XVIII)* 1919. S. 59.
- Groß, E., und Magnus-Aisleben, E., Zur Kenntnis des fieberhaften Ikterus. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. S. 89.
- Gudzent (a), Diskussion zum Vortrag Pick, *Med. Gesellsch. Berlin*, 24. Jan. 1917. Siehe *Med. Klin.* 1917. S. 197.
- (b), Beiträge zur Kenntnis der Weilschen Krankheit. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1918. 85, S. 273.
- Blutbefunde beim Icterus infectiosus (Weilsche Krankheit). *Deutsche med. Wochenschrift* 1917. S. 69.
- Haendel, Ungermann und Jaenisch, Experimentelle Untersuchungen über die Spirochäte der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus). *Arbeiten a. d. Kais. Gesundheits-Amt* 1918. 51. S. 42.
- Hage, Die Vorzüge der Fontanaschen Versilberungsmethode zum Nachweis der Spirochaete pallida. *Münch. med. Wochenschr.* 1916. S. 729.
- Hahn, Kriegärztliche Tagung der 5. Armee in Piennes, 2. Septbr. 1916.
- Hank, siehe Wiggers.
- Hart, C., Kurze Bemerkungen über die Pathologie der Weilschen Krankheit. *Berl. klin. Wochenschr.* 1917. S. 285.
- Über die Beziehungen des Icterus infectiosus (Weilsche Krankheit) zur akuten gelben Leberatrophie und zur Leberzirrhose. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. S. 1598.
- Harzer, F. A., Zur Epidemiologie der Weilschen Krankheit. *Beitr. z. Klinik d. Inf.-Krankh.* (Bd. 8). 1919. S. 51.
- Hatiegan, Untersuchungen über die Ätiologie der epidemischen Gelbsucht. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. p. 612.
- Hauck, L., Beitrag zur Weilschen Krankheit. *Berl. klin. Wochenschr.* 1917, S. 909.
- Hecker und Otto, Beiträge zur Lehre von der sog. „Weilschen Krankheit“. *Veröffentl. a. d. Geb. d. Militär-San.-Wesens* 1911. H. 46.
- — Beiträge zur Lehre von der Weilschen Krankheit. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911. S. 820.
- Heidenhein, Diskussion Kriegärztlicher Tagung der 5. Armee in Piennes, 2. Sept. 1916.
- Die Serumbehandlung bei Icterus infectiosus. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. S. 1575.
- Henke, siehe Arbeit Pick.
- Hertel, E., Über die Augensymptome bei der Weilschen Krankheit. *Graefes Arch. f. Ophthalmologie* 1917. 94, S. 28.
- Klinisches und Experimentelles über die Augensymptome bei der Weilschen Krankheit. *Unterels. Ärzteverein Straßburg*, 26. I. 1917. Siehe *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. S. 512.
- Herxheimer, G., Kurzer Beitrag zur Pathologie der Weilschen Krankheit. *Berl. klin. Wochenschr.* 1916. S. 494.
- Hilgermann, Zur Kasuistik der Weilschen Krankheit. *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. S. 172.
- Hoffmann, E. und Habermann, R., Demonstration der Spirochäte der Weilschen Krankheit in Präparaten und Kulturen. *Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. in Bonn (med. Abt.)*, 5. März 1917. Siehe *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. S. 734.
- Hollande, A.-Ch. (a), Au sujet d'une réaction microchimique du spirochète icterohémorragique. *Compt. rend. soc. biol.* S. 529.
- (b), Action de lipoides sur l'imprégnation pyridino-argentique du spirochaeta icterohaemorrhagiae. *Compt. rend. soc. biol.* 1917. S. 676.
- Hübener (a), Über die Weilsche Krankheit. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 1917. 15, S. 6.
- Weilsche Krankheit, Rückfallfieber, biliöses Typhoid. *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. S. 1289.

- Hübener (a), Allgemeine Epidemiologie und Immunität. Weyl's Handbuch 1918. 8. S. 32.
- Hübener und Reiter (a), Beiträge zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. 1. Mitteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1915 (21. Oktbr.). S. 1275.
- — (b), Beiträge zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. 2. Mitteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1916 (6. Jan.). S. 1.
- Hübener und Reiter (c), Zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. 3. Mitteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 131.
- — (d), Die Ätiologie der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. 1916. 81. S. 171.
- Ido, Y., Hoki, R., Ito, H. und Wani, H. (e) The prophylaxis of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. med. 1916 (Bd. XXIV). S. 471.
- — — (f), The rat as a carrier of Spirochaeta icterohaemorrhagiae, the causative agent of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. med. 1917 (Bd. XXVI). S. 341.
- Ido, Ito und Wani, Spirochaeta hebdomadis, the causative agent of seven day fever (Nanukayami). Journ. of exp. med. 1918 (Bd. XXVIII). S. 435 und 1919 (Bd. XXIX). S. 199. Siehe Bull. Past. 1919. S. 216.
- Inada, R., The clinical aspects of Spirochaetosis icterohaemorrhagica or Weil's disease. Journ. of exp. med. 1917 (Bd. XXVI). S. 325, 341, 355. Siehe Bull. Past. 1917. S. 643.
- Ido, Hoki, Kaneko und Ito (a), The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. med. 1916 (1. März). S. 377.
- — Kaneko, Hoki, Ito, Wani, Okuda (b), Eine kurze Mitteilung über die Entdeckung des Erregers (Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nov. sp.) der sog. Weilschen Krankheit in Japan und über die neueren Untersuchungen über die Krankheit. Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1916. S. 993.
- — Hoki, Ito und Wani (c), The serum treatment of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. med. 1916 (Bd. XXIV). S. 485.
- Inada, Ido, Hoki, Ito, Wani, Zur Serumbehandlung der Weilschen Krankheit (Spirochaetosis icterohaemorrhagica Inada). Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917. S. 65.
- — Kaneko, Hoki, Ito, Wani und Okuda, Mitteilung über die Ätiologie, Infektion, Immunität, Prophylaxis und Serumbehandlung der Weilschen Krankheit (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada). Kitasato Arch. of exp. med. Tokyo 1917 (Bd. 1), S. 53—152. Siehe Bull. Past. 1917. S. 645.
- — Hoki, Ito und Wani, Intravenous serotherapy of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of exp. med. 1918. S. 283. Siehe Bull. Past. 1918. S. 438.
- Ito und Matsuzaki, The pure cultivation of spirochaeta icterohaemorrhagica (Inada). Journ. of exp. med. 1916 (Bd. XXIII). S. 557. Siehe Bull. Past. 1916. S. 551.
- Jacobsthal, Die Agglomeration der Spirochäten der Weilschen Krankheit durch Rekonvaleszenten Serum. Ärztl. Verein in Hamburg, 2. Jan. 1917. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 349.
- Jaffé und Mühlens, siehe Neumann und Mayer.
- Jäger, Die Ätiologie des infektiösen fieberhaften Ikterus (Weilsche Krankheit). Ein Beitrag zur Kenntnis septischer Erkrankungen und der Pathogenität der Proteusbazillen. Zeitschr. f. Hyg. 1892. Bd. XII. S. 525.
- Der fieberhafte Ikterus, eine Proteusinfektion. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 667.
- Jobbing, I. W. und Eggstein, A. A., The wild rats of the Southern States as a carrier of Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. Journ. Am. med. assoc. 1917. S. 1787. Siehe Bull. Past. 1918. S. 247.
- Kaneko, R. und Okuda, K., The distribution in the human body of Spirochaeta icterohaemorrhagiae. Journ. of exp. med. 1917 (Bd. XXVI). S. 325. Siehe Bull. Past. 1917. S. 643.
- — Distribution of Spirochaeta icterohaemorrhagiae in the organs after intravenous serum treatment. Journ. of exp. med. 1918. S. 305. Siehe Bull. Past. 1918. S. 439.
- Kartulis, Über das biliöse Typhoid. Deutsche med. Wochenschr. 1888. S. 61. S. 86. S. 112.
- Keysselitz und Mayer, M., siehe Neumann und Mayer.
- Kirchner, Eine Epidemie von fieberhafter Gelbsucht in der Armee. Deutsche militär-ärztl. Zeitschr. 1888. S. 193.

- Klieneberger, C., Diskussion Kriegsärztl. Tagung der 5. Armee in Piennes, 2. Sept. 1916.
- Die Blutmorphologie der Weilschen Krankheit im Gegensatz zu anderen Ikterusformen. Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 676.
- Die Blutmorphologie der Weilschen Krankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918, 127. S. 110.
- Die Weilsche Krankheit. Kritisch-klinische Studie. Berl. klin. Wochenschr. 1918. S. 25.
- Klose, F., Ein Beitrag zur Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 691.
- Kolle, W. und Hetsch, H., Die experimentelle bakteriologische Diagnostik und die Infektionskrankheiten. Urban und Schwarzenberg. 5. Aufl. 1919. S. 838.
- Krumbein und Frieling, Zur Weilschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 564.
- Krehl, Kriegsärztliche Tagung der 5. Armee in Piennes, 2. Sept. 1916.
- Krukenberg, siehe Courmont und Durand (b).
- Leger, A., Spirochétose sanguine animale à Dakar. Sa valeur de vue épidémiologique. Bull. soc. path. exot. 1918. S. 19. Siehe Bull. Past. 1918. S. 248.
- und Certain, Recherche du spirochète ictérohémorragique chez les rats de Dakar. Bull. soc. path. exot. 1918. S. 19. Siehe Bull. Past. 1918. S. 248.
- Legroux, R., Recherche de spirochaeta icterohemorrhagiae. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 991.
- Leick, B., Drei Fälle von fieberhaftem infektiösen Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 701, 719, 754.
- Zur Therapie der Weilschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 747.
- Levin, E., Zum Nachweis der Spirochaeta pallida nach der Fontanaschen Versilberungsmethode. Münch. med. Wochenschr. Feldärztl. Beil. 1916. S. 953.
- Lepohne, G., Zerfall der roten Blutkörperchen in der Milz bei der Weilschen Krankheit. Ein weiterer Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus. Med. Klinik. 1918. S. 366.
- Lévy, P. P. und Léobardy, I. de, Un procédé pratique de recherche du spirochète de l'ictère hémorragique dans les urines. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 107.
- Lhéritier, A., Premières recherches sur les spirochètes des rats d'Alger. Bull. soc. path. exot. 1918. S. 357. Siehe Bull. Past. 1919. S. 69.
- Lingard und Jennings, siehe Neumann und Mayer.
- Lührmann, Eine Ikterusepidemie. Berl. klin. Wochenschr. 1885. S. 20.
- Luger, A., Blutbefunde beim Ikterus infectiosus (Weilsche Krankheit). Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 747.
- Magnaghi und Sella, siehe Monti.
- Manine, Cristau und Plazy, La spirochétose ictérohémorragique à Lorient. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 531.
- Mann, P., Über Klinik und Diagnostik der Weilschen Krankheit. Nach Beobachtungen im Felde. Inaug.-Dissert. Freiburg i. Br. 1917.
- Martin, L. und Pettit, A. (c), Présentation de préparations microscopiques et de pièces anatomo-pathologiques, relatives à la spirochétose ictéro-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1916 (22. Juli). S. 657.
- — Réaction hématophagique dans les ganglions lymphatiques du cobaye, au cours de la spirochétose ictérohémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 946.
- — (h), Larrey et la Spirochétose ictérohémorragique. Chronique méd. 1916. S. 314. Siehe Bull. Past. 1916. S. 597.
- — La spirochétose ictérohémorragique. Bull. médical 1916 (28. Juli). Siehe Bull. Past. 1916. S. 597.
- Trois cas de spirochétose ictérohémorragique en France. Acad. de méd. Sitzung v. 10. Okt. 1916. Siehe Bull. Past. 1916. S. 597.
- — La spirochétose ictérohémorragique en France. Presse méd. 1916 (14. Dez.). Siehe Bull. Past. 1917. S. 140.
- — Spirochaetosis icterohaemorrhagica. Presse méd. 1916. Siehe Deutsche Wochenschr. 1917. S. 124.
- — (a), Présence de Sp. icterohemorrhagiae chez les urmulot de la Zone des armées. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 10.
- — (b), Evolution de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le cobaye. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 65.

- Martin, L. und Pettit, A. (k)**, La spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale chez le cobaye. Soc. biol. 20. Jan. 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 71.
- — Présence du sp. icterohemorrhagiae chez le surmulot de l'intérieur. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 574.
- — A propos des lésions histologiques qui surviennent, chez l'homme, au cours de la spirochétose ictérohémorragique. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 640.
- — (i), Le sérum contre le spirochète de l'ictère hémorragique. Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 1156. Siehe Bull. Past. 1918. S. 246.
- — (g), Séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1918 (22. Juni). Siehe Bull. Past. 1919. S. 294.
- — (f), Trois cas parisiens de spirochétose ictéro-hémorragique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1918 (5. Juli). Siehe Bull. Past. 1919. S. 293.
- — (d), Sur la présence du Sp. icterohemorrhagiae chez le surmulot de ville et navire à Marseille. Compt. rend. Soc. biol. 1918. S. 697.
- — (e), Spirochétose ictérohémorragique. Monographie de l'Institut Pasteur. Paris Masson 1919. 284 Seiten. Siehe Bull. Past. 1919. S. 289.
- — (c), Coloration du spirochète de l'ictère par les méthodes de Löffler et de van Ermengem. Présence de cils. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 1053.
- **Pettit, A. und Vaudremer, A. (a)**, Culture du spirochaeta icterhemorrhagiae. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 197.
- — — (b), Sur les propriétés agglutinantes et immunisantes du sérum sanguin chez les sujets atteints de spirochétose ictérohémorragique. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 949.
- da Matta, A.**, Sur la spirochétose hépato-rénale (Spirochétose ictérohémorragique) et son traitement. Bull. soc. path. exot. 1919 (Bd. XII). S. 128. Siehe Bull. Past. 1919. S. 294.
- Mayer, A.**, Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei der Weilschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 857.
- Meirowsky, Spirochaeta pallida (Schaudinn) und Spirochaeta nodosa (Hübener-Reiter)**. Med. Klin. 1916. Nr. 45. 1181.
- Mitteilung über eine Bestätigung meiner Spirochätenbefunde als Ergänzung zu dem Referat E. Levins in den Nr. 49 und 50 (63) dieser Wochenschrift. Dermat. Wochenschrift 1917. (65), Nr. 42.
- Merklen**, Bull. Soc. méd. hôp. Paris 1916. S. 1865. Siehe Garnier und Reilly (i).
- **Pr. und Lioust, Ch.**, Rapports de la cholémie et de la cholurie dans les ictères infectieux. Soc. méd. hôp. 4. Mai 1917. Siehe Presse méd. 1917. S. 278.
- Miller, J. W.**, Über die Weilsche Krankheit und die Eintrittspforte ihres Erregers. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 1572.
- Über die pathologische Anatomie und die Übertragung der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. 1918. 86, S. 161.
- Miyajima**, Meeting of the Fellows of the Kitasato Institute for infectious diseases. April 1916. Siehe Ido, Hoki, Ito und Wani (e).
- (a), siehe Ido, Hoki, Ito und Wani (f).
- Möllers, B.**, Diskussion, Kriegärztliche Tagung der 5. Armee in Piennes 2. Sept. 1916.
- (a) Beitrag zur Epidemiologie der Weilschen Krankheit. Bisher nicht veröffentlicht.
- Mönckeberg**, siehe Uhlenhuth und Fromme (i).
- Monti**, siehe Grasso.
- Monti, A.**, Note nosografiche, epidemiologiche ed anatomiche sull' ittero infettivo spirochetico. Bull. soc. med. chir. Pavie 1916. Nr. 3 und 4. Siehe Bull. Past. 1917. S. 447.
- Moreschi und Carpi**, siehe A. Monti.
- Moritz, S.**, Epidemische Gelbsucht im Kriege. British med. Journ. 1915. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1915. S. 1434.
- Müller, L. R.**, Über den Icterus infectiosus. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 505.
- Münzer**, Über Icterus infectiosus (Wassilieff) und Icterus febrilis (Weil). Prager Zeitschr. f. Heilk. 1892. Zit. nach Hecker und Otto.
- Naunyn**, Über Cholangitis. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 2017.
- Nauwerck, C.**, Zur Kenntnis der fieberhaften Gelbsucht. Münch. med. Wochenschr. 1888. S. 579.

- Neill, M. H. The problem of acute infectious jaundice in the united States. Publ. Health Rep. 1918. S. 717.
- Netter, A. und Salanier, M., Présence de spirochètes différents des spirochètes d'Ido et Inada dans l'urine de sujets atteints d'une maladie infectieuse nouvelle. Rareté ou absence de ces éléments dans l'urète et l'urine à l'état normal. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 36.
- Neufeld und Prowazek, Über die Immunitätserscheinungen bei der Spirochätenseptikämie der Hühner und über die Frage der Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte 1907 (25). S. 494.
- Neumann, R. O. und Mayer, M., Atlas und Lehrbuch wichtiger tierischer Parasiten und Überträger. München 1914. Lehmann.
- Nicolle, Ch. und Blanc, G., Première enquête sur l'existence, chez le rat de Tunis, des spirochètes pathogènes pour le cobaye. Compt. rend. Soc. biol. 1917. S. 445.
- und Lebailly, Ch., Existence du spirochète de l'ictère infectieux, chez les rats des abattoirs de Tunis. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 349.
- (a), Etude du virus ictérique naturel du rat. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 351.
- (b), Conservation latente du spirochète de l'ictère infectieux, chez les rats et souris inoculés expérimentalement. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 459.
- (c), Nouveaux faits concernant l'étude du spirochète de l'ictère infectieux. Un procédé de longue conservation du virus dans les laboratoires: l'inoculation à la souris. Compt. rend. soc. biol. 1918. S. 1143.
- (d), Recherches sur les maladies à Spirochètes du rat transmissibles au cobaye. Arch. Inst. Past. de Tunis. 1918. S. 125. Siehe Bull. Past. 1918. S. 247.
- Nishi, siehe Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito.
- Noguchi, H., Spirochaeta icterohaemorrhagiae in american wild rats and its relation the japanese and european strains. First paper. Journ. of exp. med. 1917 (Bd. XXV). S. 755. Siehe Bull. Past. 1917. S. 645.
- (a), A comparative study of experimental prophylactic inoculation against *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Journ. of exp. med. 1918 (Bd. XXVIII). S. 561. Siehe Bull. Past. 1919. S. 295.
- (c), Morphological characteristic and nomenclature of *Leptospira (Spirochaeta) icterohaemorrhagiae* (Inada and Ido). Journ. of exp. med. 1918. S. 575. Siehe Bull. Past. 1918. S. 501.
- (e), Further study on the cultured conditions of *Leptospira (Spirochaeta) icterohaemorrhagiae*. Journ. of exp. med. 1918. S. 593. Siehe Bull. Past. 1918. S. 503.
- (d), The survival of *Leptospira (Spirochaeta) icterohaemorrhagiae* in nature; observations concerning microchemical reactions and intermediary hosts. Journ. of exp. med. 1918. S. 609. Siehe Bull. Past. 1918. S. 503.
- (b), Contribution to the Etiology of Yellow fever. Journ. Americ. Med. Ass. 1919. S. 187. Siehe Bull. Past. 1919. S. 298.
- (f), Etiology of Yellow fever. I. Symptomatology and pathological findings of the yellow fever prevalent in Guayaquil. — II. Transmission experiments on yellow fever. — III. Symptomatology and pathological findings in animals experimentally infected. Journ. of exp. med. (Bd. XXIX). 1919. S. 547. Siehe Bull. Past. 1919. S. 662.
- (g), Etiology of yellow fever. IV. The acquired immunity of guineapigs against *Leptospira icteroides* after the inoculation of blood of yellow fever patients. — V. Properties of blood serum of yellow fever patients in relation to *Leptospira icteroides*. Journ. of exp. med. (Bd. XXX.) 1919. S. 1. Siehe Bull. Past. 1919. S. 665.
- (h), Etiology of yellow fever. VI. Cultivation, morphology, virulence and biological properties of *Leptospira icteroides*. Journ. of exp. med. (Bd. XXX.) 1919. S. 23. Siehe Bull. Past. 1919. S. 666.
- (i), Etiology of yellow fever. VII. Demonstration of *Leptospira icteroides* in the blood, tissues and urine of yellow fever patients and of animals experimentally infected with the organism. — VIII. Presence of a *Leptospira* in wild animals in Guayaquil and its relation to *Leptospira icterohaemorrhagiae* and *Leptospira icteroides*. Journ. of exp. med. (Bd. XXX.) 1919. S. 87. Siehe Bull. Past. 1919. S. 669.
- Noguchi und Jobling, siehe Neill.
- Novy und Knapp, siehe Neumann und Mayer.

- Oberndorfer, Pathologisch-anatomische Erfahrungen über innere Krankheiten im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 1189.
- Onodera, N., Zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Gesellsch. d. Ärzte, Zürich. Sitzung 13. Mai 1916. Siehe Med. Kl. 1916. S. 838.
- Otteraaen, A., The spirochaete of infections jaundice (*Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, Inada, *Leptospira Noguchi*) in house rats in Chicago. Journ. of Inf. dis. 1919. 24, S. 485.
- Otto, R., Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege. Hyg. Rundschau 1917. S. 106.
- Pagniez, Ph., Les troubles de la coagulation du sang dans la spirochètose icterigène. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 806.
- Hémorrhagies et troubles de la coagulation dans la spirochètose icterigène. Ann. méd. 1919. S. 63. Siehe Bull. Past. 1919. S. 671.
- Cayrel, A., Lévy, P. P. und Léobardy, J. de, Etude clinique de 45 cas de spirochètose icterigène. — Remarques sur le diagnostic de la spirochètose icterigène par les procédés de laboratoire. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 1181 und 1918. S. 31. Siehe Bull. Past. 1918. S. 241.
- Paisseau, Etude clinique sur un ictere épidémique observé au corps expéditionnaire des Dardanelles. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1916 (Jan.). Siehe Bourcart und Laugier.
- Patterson, S. W., Spirochaetes occurring in the urine of cases of „Pyrexia of unknown' origin.“ Prelim. Note. Brit. med. Journ. 1917. S. 418. Siehe Bull. Past. 1917. S. 649.
- Petit, A. (b), Bemerkung zur Arbeit Costa und Troisier (aa). Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 1041.
- (a), Sur un spirochète observé chez les malades à l'hôpital maritime de Lorient. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 774.
- Bemerkung zur Arbeit Cristau. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 780.
- Pfreimbter, siehe Pick.
- Pfuhl, Typhus abdominalis und Ikterus. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1888. S. 385.
- Pick, L., Zur pathologischen Anatomie des infektiösen Ikterus. Berl. klin. Wochenschr. 1917. S. 451 u. 481.
- Quarelli, G., Appunti sulla spirochetosi ittero-emorragica sperimentale. Pathologica 1917 (Bd. IX). S. 303. Siehe Bull. Past. 1919. S. 70.
- Reinhardt, Demonstration des Erregers und histologischer Präparate der Weilschen Krankheit. Sitzung der med. Gesellsch. Leipzig. 24. Juli 1917, siehe Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 1403.
- Reiter, H. (a), Weitere Mitteilungen zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Berl. med. Gesellsch. 12. 7. 1916. Siehe Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 872.
- (b), z. T. mit Rammé, Beiträge zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. 4. Mitteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 1282.
- (c), Zur Kenntnis der Weilschen Krankheit. 5. Mitteil. Epidemiologische Fragen. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 552.
- Die Weilsche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. 1919 (88). S. 459.
- Renaux, E., Note sur la spirochètose icterohémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1916. S. 947.
- (a), Quelques remarques à propos de la spirochètose. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 405.
- Renaux, E., Sur les modifications des affinités colorantes et de l'aspect morphologique de *Sp. icterohémorragique* en culture. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 583.
- und Wilmaers, A., Coloration du spirochète ictero-hémorragique. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 55.
- Ribéyro, R. E., Espiroquete icterohemorrágico en las ratas de Lima. Cronica medica 1918. S. 157. Siehe Bull. Past. 1919. S. 70.
- Rihm, B. Fränkel und Busch, Klinisch-experimentelle und pathologisch-anatomische Mitteilungen über den Icterus infectiosus (Weilsche Krankheit). Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. 1918. 6, S. 254.
- Roger, H., Die französischen Fälle von Sodoku, Intoxikation und Infektion durch Rattenbiß. Presse méd. 1917. Nr. 20. S. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 730.
- Rosenhaupt, H., Die Weilsche Krankheit als Kriegsseuche. Die Naturwissenschaften 1917. S. 435.

- Sacquépée und Bodin, *Forme nerveuse de la spirochétose ictéro-hémorragique*. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 455. Siehe Bull. Past. 1917. S. 646.
- und Laroche, G., *Spirochétose ictéro-hémorragique. Splénomégalie tardive*. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 677. Siehe Bull. Past. 1917. S. 646.
- Salomon und Neveu, siehe Bull. Past. XVI. S. 251, XV. S. 649.
- Sani, L., *Esistono sostanze spirocheticide nel siero normale del cane di fronte alla spirocheta del morbo di Weil?* Ann. d' Jg. 1919. S. 76. Siehe Bull. Past. 1919. S. 672.
- Sawae, K., *L'ictère infectieux au Japan*. You zen Kai zas Ski. (Bd. XXVI.) 1916. S. 22. Siehe Presse méd. 1917. S. 32.
- Schaefer, H., *Über Weilsche Krankheit*. Med. Klin. 1917. S. 609.
- Schmidt, Ad., *Zur Ätiologie und Übertragung der Weilschen Krankheit*. Ver. d. Ärzte Halle, 23. Febr. 1917. S. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 1144.
- Schott, E., *Zur Klinik der Weilschen Krankheit*. Münch. med. Wochenschr. 1916. S. 1509.
- Schultze, *Diskussion zu Vortrag E. Hoffmann und Habermann*, siehe Hoffmann und Habermann.
- Schüffner, F. W., *About contagious Icterus and finding of Spirochaeta in a disease with clinical symptoms of Blackwater fever*. Mededeel. Burgerl. Geneesk. Dienst in Nederl. Indië. 1918. S. 1. Siehe Bull. Past. 1919. S. 296.
- Sergent, siehe Neumann und Mayer.
- Siccardi, P. D. und Bompiani, G., *Spirochetosi ittero-emorragica con sindrome di peliosi reumatoide a recrudescenze febbrili*. Ann. d'Ig. 1917 (Bd. XXVII). S. 609. Siehe Bull. Past. 1918. S. 242.
- Sick, K., *Zur Kenntnis der Weilschen Krankheit*. Med. Correspondenzbl. d. Württ. ärztl. Landesvereins. 1917. 87, S. 375.
- Siegmund, siehe Miller.
- Sisto, P., *Lo Sperimentale* 1917. Siehe Pettit (b).
- Stimson, A. M. siehe Neill.
- Stirl, *Zur Lehre von der infektiösen fieberhaften, mit Ikterus komplizierten Gastroenteritis (Weilsche Krankheit)*. Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 789.
- Stoddart, I. L., *The occurrences of Spirochaetes in the urine*. Brit. med. journ. 1917. S. 416. Siehe Bull. Past. 1917. S. 649.
- Stokes, A. und Ryle, I. A., *A short note on Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica) as it has occurred in the Army in Flanders*. Journ. R. army medical Corps 1916 (Bd. XXVII). S. 286. Siehe Bull. Past. 1916. S. 596.
- — Tytler, W. H., *Weils disease (Spirochaetosis ictero-haemorrhagica) in the British Army in Flanders*. Lancet 1917. S. 142. Siehe Bull. Past. 1917. S. 445.
- Strasburger, J., *Zur Klinik der Weilschen Krankheit*. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1918. 125. S. 108.
- Tetsuta, Ito, *The pure cultivation of Spirochaeta icterohaemorrhagiae*. Journ. of exp. med. 1916. (Bd. 23.) S. 557. Siehe Zentralbl. f. B. Ref. 1918. (67. Bd.) S. 213.
- Thörner, W., *Zur Klinik des Icterus infectiosus (Weilsche Krankheit)*. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 1071, 1096.
- Trembur, F., und Schallert, R., *Zur Klinik der Weilschen Krankheit*. Med. Klin. 1916. S. 414.
- Tribondeau, L., Bull. soc. franç. Derm. et Syphilis. 1912. S. 274. Siehe Hage.
- und Dubrenil, I., *Coloration et nitration des spirochètes ictérigènes dans les frottis de foie de cobaye*. Compt. rend. soc. biol. 1917. S. 496.
- Uhlenhuth, *Zur Ätiologie der Weilschen Krankheit*. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 1134.
- *Zur Kultur der „Spirochaete icterogenes“*. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 1552.
- *Zur Kultur der „Spirochäte icterogenes“ (mit Demonstration)*. Unterels. Ärzteverein, Straßburg. 24. 11. 1917. Siehe Straßburger med. Zeitung 1917. S. 182.
- *Untersuchungen über die Ursache, Immunität und spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit*. Vortrag von Uhlenhuth im Unterels. Ärzteverein, Straßburg, 26. Jan. 1917. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 511.
- und Fromme (a), *Experimentelle Untersuchungen über die sog. Weilsche Krankheit (ansteckende Gelbsucht)*. Med. Klin. 1915. (31. Okt.). Nr. 44. S. 1202.

- Uhlenhuth und Fromme (b), Weitere experimentelle Untersuchungen über die sog. Weilsche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). 2. Mitteil. Med. Klin. 1915 (14. Nov.). Nr. 46. S. 1264.
- — (c), Nachtrag zu vorstehender Arbeit. Med. Klin. 1915 (21. Nov.). Nr. 47. S. 1296.
- — (d), Experimentelle Grundlagen für eine spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). 3. Mitteilung. Med. Klin. 1915 (12. Dez.). Nr. 50. S. 1375.
- — (e), Zur Ätiologie der sog. Weilschen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 269.
- — (f), Die experimentellen Beweise für die Erregeratur der „Spirochäte der Weilschen Krankheit“. Festschr. für O. Madelung. Beitr. z. klinischen Chir. 1916. S. 45.
- — (g), Untersuchungen über die Ätiologie, Immunität und spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1916. 25. S. 317.
- — (h), Ein Schutz- und Heilserum gegen die Weilsche Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 705.
- — (i), Experimentelle Untersuchungen über den Infektionsmodus, die Epidemiologie und Serumbehandlung der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus). 2. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1919. 28. S. 1.
- und Kuhn, Experimentelle Übertragung der Weilschen Krankheit durch die Stallfliege (*Stomoxys calcitrans*). Zeitschr. f. Hyg. 1917 (84). S. 517.
- und Zuelzer, M., Über das Vorkommen des Erregers der ansteckenden Gelbsucht (*Spirochaeta icterogenes*) bei frei lebenden Berliner Ratten. Med. Klinik 1919. S. 1301.
- Ungermann, Kulturen des Erregers der Weilschen Krankheit. Demonstrationsvortrag Berl. med. Gesellsch. am 15. oder 22. März 1916. Siehe Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 408.
- Pathogene Spirochäten. Jahreskurse für ärztl. Fortbildung. 1916. Nr. 10 (Okt.).
- Züchtung der Weilschen Spirochäte, der Rekurrens- und Hühnerspirochäte sowie Kulturversuche mit *Spirochaete pallida* und Trypanosomen. Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundheits-Amt 1918. 51. S. 114.
- Valassopoulo, A propos de la spirochétose ictéro-hémorragique. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1917. S. 920. Siehe Bull. Past. 1917. S. 645.
- de Veratti, siehe A. Monti.
- Vierordt, Ein Beitrag zur fieberhaften Gelbsucht. Internationale klin. Rundschau 1889. Siehe Hecker und Otto.
- Wassilieff, Über infektiösen Ikterus. Wien. Klin. 1889. H. 8 u. 9. Siehe Hecker u. Otto.
- Weil, A., Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende, akute Infektionskrankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1886. 39. S. 209.
- Zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 130.
- Werther, Morbus Weillii. Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 1063.
- Wiener, E., Eine besondere Form des Icterus infectiosus (Febris icterica albanica). Med. Klinik. 1917. S. 559.
- Wiggers, K., 4 Fälle von Weilscher Krankheit. Inaug.-Dissert. Greifswald 1917.
- Willcox, Epidemischer Ikterus im Felde. Brit. med. Journ. 1916, 26. Febr. Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 648.
- Wilmaers, L. und Renaux, E., Quarante-sept cas de spirochétose ictérohémorragique. Etude clinique et notes de laboratoire. Arch. méd. belges. 1917 (Bd. LXX). S. 115 und S. 207. Siehe Bull. Past. 1917. S. 446.
- Wolf, Die Ätiologie der Weilschen Krankheit. Straßb. med. Zeitung. 1917. S. 129.
- Zuelzer, M., Über die Weilsche Spirochäte und deren Beziehungen zu verwandten Organismen. Sitzungsber. d. Gesellsch. naturforsch. Freunde, Berlin, 1917. Nr. 7.
- Beiträge zur Morphologie und Entwicklung der Weilschen Spirochäte. Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. 1918. 51. S. 159.

### III. Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. (Die Weil-Felix-Reaktion)

Von

Theodor Zlocisti, Berlin-Südende.

---

#### I.

Das Fleckfieber wird durch Läuse weitergetragen. Diese epidemiologische Erkenntnis wurde auch weiterhin nicht erschüttert.

Gegenüber dieser Tatsache und den durch sie postulierten Abwehrmaßnahmen bleibt die Frage praktisch bedeutungslos, ob im Einzelfalle unter besonderem Umstand oder in einer ganz eigenen Konstellation auch andere Infektionsmöglichkeiten bestehen könnten. In jeder Epidemie können vereinzelte Fälle, besonders bei Personen von einer vergleichsweise isolierten Stellung, beobachtet werden, bei denen eine Verlausung ausgeschlossen ist und denen ein Lausstich nicht zum Bewußtsein gekommen ist. Nach den Angaben von Sikora, die sich in 3 Monaten 4000 mal hat stechen lassen, ruft der Läusestich keinen Juckreiz hervor; einen schwachen nur, wenn gleichzeitig eine große Anzahl zupackt. Jedenfalls liegen hier individuelle Besonderheiten vor, die in Rechnung zu ziehen sind. Genaueste Nachforschung engt immer die Zahl dieser scheinbar beziehungslosen Fälle ein. Selbst der höchstehendste, einsame Mensch ist ein Gesellschaftswesen; und es bleibt das Wesen der sozialen Erkrankungen, daß ihnen gegenüber die persönlichste Sauberkeit versagt. Burschen, Ordonnanzen, elegante Kammerdiener, deren interessierte Verschwiegenheit auch die Vorgänge in ihren Verwandten- und Bekanntenkreisen umhüllt, übernehmen dann die Vermittlerrolle. Sahen wir doch auf frisch gebügelter Wäsche — bei der die vorangegangenen Koch- und Waschverfahren jede etwaige Nisse zerstört haben mußten — Läuse, die von der Zuträgerin herabgefallen waren! Geht man jedem einzelnen Falle nach, wie Fr. Weil vorschlägt, so wird man die Infektionswege leicht aufdecken: Teestuben, Haarschneideläden, Wäscherinnen. In dem Belang ist auch die geschlechtliche und ungeschlechtliche Beziehung zu Weibern von Bedeutung. Ob der Stich mit einer infizierten Kanüle ausreicht — wie gelegentlich angegeben — scheint uns nach vielfachen eigenen Verletzungen dieser Art unwahrscheinlich. Vielleicht wird die Übertragung erst durch größere Quantitäten Blutes bewirkt, wenn auch ohne weiteres die Erfahrungen von Hegler und Pro w a z e k aus den Versuchen, Affen zu infizieren,

**ERGEBNISSE**  
**DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-**  
**FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**THEODOR ZLOCISTI**  
**EPIDEMIOLOGIE UND DIAGNOSTIK DES FLECKFIEBERS**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

nicht heranzuziehen sind. Aber Hillenberg lehnt diese Kanülenstichinfektion in einer Gegend, wo überreiche Gelegenheit ist, sich „rite“ zu infizieren, mit Recht ab.

Eine Klärung der noch übrigbleibenden wenigen ungeklärten Fälle wird der Versuch der Ausschließung anderer Übertragungsmöglichkeiten nicht immer erreichen. Daß prinzipiell Wanzen und Flöhe das Fleckfieber nicht übertragen, könnte aus den vorliegenden Versuchen amerikanischer Forscher geschlossen werden. Epidemiologisch fehlt jede Wahrscheinlichkeit. In den Baracken einer ostanatolischen Kavalleriekaserne, die orientalisches verwandt war, und aus technischen Gründen mit keiner der europäischen Methoden entwanzt werden konnte, wurden nach mehrmonatlicher Belegung mit entlasteten Fleckfieberkranken Ruhrkranke und chirurgische Fälle untergebracht: es trat in der Folge keine Fleckfiebererkrankung auf (Neukirch und Zlocisti). Gleiche Erfahrungen konnten später im Nacheinander von türkischen Fleckfieberkranken und deutschen Malaria- und Grippekranken gemacht werden. Daß die Flöhe nicht anzuschuldigen sind, zeigen die Tatsachen in allen östlichen Seuchenzentralen. In unserem Lazarett, das nur gut entlastete Fleckfieberkranke beherbergte, waren Flöhe nicht zu beseitigen: bei dem oft arg geplagten Schwestern- und Sanitätspersonal kein Fall von Hausinfektion! Ähnliche Verhältnisse walten in bezug auf andere blutsaugende Insekten vor (Phlebotomen, Culiciden, Anopheles), soweit nicht schon die Verschiedenheit ihrer vornehmlichen Flugzeiten und der Fleckfieber„saison“ Beziehungen unwahrscheinlich macht.

Daß der Hautstaub, den Friedberger infektiös sein läßt, die Krankheit nicht weiterverbreitet, hat jahrelange Erfahrung bestätigt (Zlocisti). Mit der Tröpfcheninhalation und der Verschleppung staubförmigen Läusekotes zu „Erkälteten“ wird von mexikanischen Ärzten gerechnet (Hitzig). Aber es fehlt dafür jeder Anhaltspunkt. Auch die das Fleckfieber begleitenden, zu stärkstem Husten reizenden Bronchitiden und Bronchopneumonien bringen nach sorgsamer Entlausung des Pflegepersonals keine Infektion. Anders stände es um die epidemiologische Bedeutung des Läusekotes, wenn man die Rickettsien als „Erreger“ nimmt: sie gehen (nach Töpfer) in den Kot über; ob lebend oder virulent, ist freilich innerhalb der zahlreichen Unklarheiten noch eine besonders dunkle Frage.

Wenn somit auch für einen geradezu verschwindend kleinen Prozentsatz der Fälle die Übertragung durch die Laus nicht sicher nachgewiesen werden konnte, so ist gewiß, daß eine auch die Nissen beseitigende Entlausung schlagartig die Weiterverbreitung des Fleckfiebers abschließt. Dabei ist Entlausung in reinem Wortsinne zu nehmen: auch auf die saubersten und gepflegtesten Leute kann eine etwa durch heftiges Aufdecken eines Oberbettes angeschleuderte, oder eine angewehrte (Schilling) oder sonstwie durch Berührung erworbene Laus Fleckfieber übertragen. Und man vergesse nie das oft fast „rätselhaft schnelle“ Überwandern von Läusen in Rechnung zu ziehen, für das jeder Kundige Beispiele weiß (Hillenberg). So berichtet Töpfer, dass kurzes Vorbeistreichen an einem an der Wand hängenden Handtuch genügte, um Läuse überwandern zu lassen. Nur die Laus ist nach dem Stande unserer Erfahrung anzuschuldigen. Nicht aber — wie Friedberger will — die allgemeinen Bedingungen sozialen Tiefstandes, deren Indikator die Laus ist. In der Regel wird der Stich der Laus den Infektionsmodus geben. Jedenfalls bleibt die Beobachtung zu registrieren,

daß Arbeiten mit dem Brei abgetöteter Läuse nicht ungefährlich ist (Rocha-Lima bei Schoene).

Diese zentrale Stellung, welche die Laus im Fleckfieberproblem gewann, mußte die Forschung nach verschiedenen Richtungen hin anregen. Dabei war die Frage erheblich, ob die Kopflaus ebenfalls als Überträgerin angeschuldigt werden konnte. Das von Anderson und Goldberger angebotene Beweismaterial ist von Heymann als eine zu schwache Stütze nachgewiesen worden. Die Angaben von Toepfer, daß er bei Kopfläusen nach der Aufnahme von Fleckfieberblut die als Erreger angesprochenen Gebilde gelegentlich gesehen habe, sind bei präziser Fragestellung noch nicht zu verwerten. Diese Mitteilung kann in einem anderen Zusammenhang Bedeutung gewinnen. Hier setzt sie voraus, daß die Gebilde die Fleckfiebererreger sind. (Die *Rickettsia pediculi*, die bei den Kleiderläusen nicht allzu selten vorkommt, wurde bei den Kopfläusen nie gefunden (Sikora)). Bemerkenswert waren Mitteilungen von Foster auf den Philippinen, wo Fleckfieber bislang nicht beobachtet war. Er will 23 Fälle (darunter einen mit Tod abgehenden) gesehen haben, für deren wahrscheinlichen Überträger er die Kopflaus anspricht, weil auf den Philippinen Kleiderläuse nicht vorkämen. Obwohl es eine Zusammenstellung der epidemiologischen Tatsachen in hohem Grade unwahrscheinlich macht, daß sich Kopfläuse an der Übertragung beteiligen, war zu untersuchen, ob nicht durch Rück- und Umbildung der Kopfläuse in Kleiderläuse eine Beziehung zum Fleckfieber möglich gemacht würde. Die Vermutung Rocha-Limas, daß den Kopfläusen bei der Fleckfieberübertragung nicht die gleiche Rolle zukommt, weil sie nicht unter den gleichen die Entwicklung der *Rickettsien* begünstigenden Temperaturbedingungen leben, stößt auf das epidemiologische Bedenken, daß zur Sommerzeit die Zahl der Fleckfieberfälle zurückzugehen pflegt. Die Anschauung Nuttals, daß beide morphologisch gleich seien und nicht länger als verschieden betrachtet werden können, ist nicht mehr aufrecht zu erhalten, ebenso die von Neumann, daß die Kleiderlaus nur als eine Unterart der Kopflaus gelten kann. Neben den Verschiedenheiten der Eier imponiert die geringere Größe beider Geschlechter der Kopflaus, die kurze, gedrungene Gestalt des Femurs, der Tibia und des Tarsus am 1. Beinpaar, die tiefen Seiteneinkerbungen des Abdomens (Sikora) und die von Landois entdeckte Einreihigkeit der Abdominalmuskulatur beim Kopflausweibchen, gegenüber der Doppelreihe bei den Kleiderlausweibchen. Kreuzungsversuche von Kopf- und Kleiderläusen gelangen Bacot. Die Hoffnungen, die Sikora ursprünglich erweckte, haben sich nicht erfüllt. Obwohl es schließlich gelang (was bei Kleiderläusen keine Schwierigkeiten macht) auch Kopfläuse ab ovo im Käfig aufzuziehen, zeigte noch die 11. Generation unter veränderten Lebensbedingungen keine entscheidende Größenzunahme. Die Spezialisierung auf den Wohnort ist für die Kopflaus so ausgesprochen, daß sie auf die Wäsche deponiert, sofort ihre wahre Heimat aufsucht. Diese Spezialisierung macht Naturkreuzung eigentlich nicht sehr wahrscheinlich, wobei besondere Aufmerksamkeit darauf zu verwenden wäre, ob bei einer Wirtsperson Kleiderläuse und Kopfläuse gleichzeitig vorkommen und wie sie sich gegebenenfalls gegenseitig beeinflussen. Arneith macht die Beobachtung, daß bei den von Kleiderläusen Befallenen Kopfläuse niemals zu finden waren. Das trifft indes weder nach unseren, noch nach den Beobachtungen Sikoras zu. Indes fiel die große Zahl von Kreuzungsprodukten und Misch-

rassen auf, die eine morphologische Beurteilung einzelner Läuse ganz unmöglich macht (Sikora).

Bei diesem Stande der Dinge bleibt die Entlausung nicht nur aus allgemein-hygienischen Gründen gerechtfertigt, sondern ist als ein Kausales zu fordern. Dabei tritt die Reinigung des Menschen und seines künstlichen Integuments, aus dessen Schlupfwinkeln, zumal im Gebiet der Nähte, die Laus leicht zur Nahrungsaufnahme auf die Haut vordringt, in den Vordergrund. Denn für die Fortpflanzung des Insektes stellt der bekleidete Mensch wegen seiner gleichmäßigen Temperatur und der im wesentlichen gleichmäßigen Feuchtigkeit das geeignetste, angepaßteste Medium dar. Dies gilt selbst wenn es gelingt, Kleiderläuse an Schweinsohren weiter zu ernähren (Noeller). In der Temperatur um 35° vollziehen sich die biologischen Funktionen am besten, und es liegt wohl in der gleichen Linie, daß sich die Rickettsien in den an Fleckfieberkranken angesetzten Läusen regelmäßig entwickeln, wenn sie bei Temperaturen über 32° gehalten werden, dagegen nicht entwickeln bei etwa 23° (Rocha-Lima). Bei tieferen wird die Eiablage vermindert, schließlich aufgehoben, die Eientwicklung verzögert, schließlich gehemmt, das Wachstum der jungen Läuse hintangehalten und die Entwicklung auch mittelbar durch Verlangsamung der Verdauung und Minderung der Nahrungsaufnahme beschädigt, wenn auch daran praktisch festzuhalten ist, daß das Auskühlen für vollkommene Vernichtung und Unschädlichmachung keine Gewähr leistet. Dagegen dürfte die Aushungerung für die Entlausung nicht oder schwer desinfizierbarer Räume in Frage kommen. Hase hat in einer präzisen Versuchsanordnung gezeigt, daß Läuse nach 10 Tage Hungers eingehen, bei höherer Temperatur schneller. Hungernde Weibchen legen (bei Temperatur von 15°—25°) vom 6. Tag an keine Eier. Eier bleiben (dazwischengelagerte, das Ausschlüpfen verzögernde kalte Tage eingerechnet) maximal 27 Tage schlupffähig. Junge Larven können bis zu 7 Tagen ohne Nahrung bleiben. Die Schutzzeit ist also auf 39 Tage anzusetzen.

Unter den Methoden der Entlausung steht in vorderster Reihe die Enthaarung. Die unzuverlässigste ist entgegen Arneht die tägliche Absuchung. Tausendfältige Erfahrung hat uns gelehrt, daß die noch so gründliche Abwaschung des Körpers und die zweckmäßigste Desinfektion der Kleider nur halbe Maßnahmen sind. Das lassen alle Schilderungen aus kleinen Seuchenherden erkennen (Lorenz). Die Läuse befestigen ihre Eier mit einer gewissen Vorliebe auf Menschenhaaren (Sikora, A. Bauer). Als eine Lieblingsstelle erkannten wir die Haargruppe über dem Brustbein. Führt doch die gewöhnliche instinktive Marschrichtung der Laus aufwärts in rechter Hast. Am Kragen lassen sie sich dann fallen. Auch für die sonstige Technik des Anfallens wird nie die Geschwindigkeit des Marschierens übersehen werden dürfen: Sikora gibt 16 cm in der Minute an; Camerer, der mit Verscheuchung durch Hitze arbeitete, 7 Meter in 1½ Stunden. Man wird weiterhin die Beobachtung von Brester damit verbinden, daß die Laus für den ersten Stich eine eng umschriebene Stelle unterhalb des inneren Drittels des Schlüsselbeins bevorzugt. (Kratzeffekte an dieser Stelle sind also Wegweiser!) In fleckfieberverseuchter Gegend und bei Aufnahme bereits Erkrankter in Lazarette bedeutet die Unterlassung der Enthaarung einen Kunstfehler. Im Lazarett ist die Depilation ein ausreichender, der zuverlässigste Schutz des Sanitätspersonals. Keine Ausnahmen nach dem Range, nach der Hartnäckigkeit, mit der sich Eitle wehren! Martini berichtet,

daß Entlausung ohne Enthaarung in Wloclawek immer wieder Fälle von Fleckfieber beim Pflegepersonal zeitigte; daß erst nach der Depilierung keine Infektion mehr eintrat. Als Mittel haben sich uns die im Orient (vorzugsweise bei den türkischen Frauen) beliebten Arsenikchlorkalkpasten bewährt (die Zusammensetzung, wie sie die türkischen „Hamamdschi“ üben, ist: Auripigment 12, Stärke 24, gebrannter Kalk 64 Teile. Um Verätzungen zu vermeiden, wird von Minute zu Minute versucht, ob die Haare auf leichten Zug folgen. Tritt dieses ein, sofort mit Seifenwasser abspülen!), und weiterhin Strontiumpasten (für Haare in den Achseln, Scham-, Damm-Aftergegend). Glatte Strecken wurden rasiert. Kopfhair 2 mm kurz geschnitten und mit grauer Salbe bedeckt (wenn nicht rasiert). Mit einem zu einem Brei verrührten Gemisch von Strontium sulfid 50%o Zinc. oxydat., Talc. aa 25%o, das 10 Minuten liegen bleibt, werden gute Erfolge mitgeteilt (Martini, Wiese). Die Enthaarung setzt ein geschultes Personal voraus und ist zeitraubend. Steudel empfiehlt darum für größere Truppenverbände mit nur ungenügenden Einrichtungen eine fraktionierte Entlausung. Es werden alle 14 Tage die Bekleidungsstücke entlaust. Steudel geht dabei von der (nicht ganz sicheren) Voraussetzung aus, daß nach 14 Tagen die an den Haaren befestigten Nissen ausgeschlüpft und die jungen Läuse, die in den Kleidern erfaßt werden, noch nicht geschlechtsreif geworden sind. Schon Otto hat aus dem gleichen Grunde eine Wiederholung der Entlausung nach 15 Tagen empfohlen. — In erster Reihe die Depilation! In zweiter folgt die Entlausung der Bekleidungsstücke, bei der Grundforderung ist, Läuse und Nissen zu vernichten, ohne das Desinfektionsgut zu schädigen. Die Flut der in den ersten Kriegsjahren empfohlenen Mittel und Methoden ist abgeebbt. Daß es für den einzelnen, der in der Gemeinschaft von Verlausten leben muß, kein sicheres Schutzmittel gibt, ist nun gewiß. Als die besten hatten sich noch jene bewährt, die neben ihrer spezifischen Wirkungslosigkeit keine Hautentzündungen und allgemeinen Vergiftungserscheinungen machten!

Einen gewissen Schutz für Ärzte und Pflegepersonal, die mit den Verlausten arbeiten müssen, kann eine **zweckmäßige Kleidung** gewähren. Es sind mehrere, oft recht komplizierte Überkleider angegeben worden. Wesentlich ist die Berücksichtigung der Anklammerungs- und Fortbewegungsmöglichkeiten der Laus. Nicht sowohl das Gewebe (Baumwolle, Wolle, Leinen, Seide) ist entscheidend als vielmehr die Glätte. Hohe Röhrenstiefel, Handschuhe und Übermäntel aus glattem Gummistoff dürften sich noch am meisten empfehlen (Camerer).

Die von Koch empfohlene **Desinfektion mit strömendem Dampf** wirkt schnell. Sie vernichtet auch die Nissen, die geradezu als hygroscopisch bezeichnet werden müssen. Sie kommt für Wäsche, Strohsäcke, Matratzen in Betracht. Wegen ihrer Wirkung auf Wollstoffe (Einbrennen von Blut- und Eiterflecken) hat Flügge wieder auf die **heiße Luft** zurückgegriffen, obwohl sie höhere Temperaturen und eine längere Einwirkungsdauer notwendig macht. Jede dieser beiden Methoden hat ein anderes Angriffsgebiet. Es sind einfache Vorrichtungen angegeben worden dergestalt, daß ohne besondere Kosten und Schwierigkeiten beide Verfahren neben einander verwendet werden können, vollends wenn jeder Entlausungsstätte ein Raum angefügt wird, an dem zerknülltes Material heiß gebügelt werden kann. Einen behelfsmäßigen transportablen Apparat hat neuerdings Bofinger konstruiert, bei dem in einem Backsteinsockel ein Kessel für 70—80 Liter Wasser, Feuerungsrost und Rauchabzug eingemauert werden.

Auf den Sockel wird ein Holzkasten gestellt, bei dem der Deckel weniger Löcher als der Sockel hat. Auf Stangen in dem Kasten liegt das Desinfektionsgut. Dadurch, daß der Kessel genau mit der oberen Fläche des Sockels abschneidet, dessen äußerer Rand höher als der innere liegt, wird erreicht, daß das Kondenswasser wieder in den Kessel läuft. Noch viel einfacher geht Waldow vor, der Sand, auf Herdplatten oder im Backofen auf  $150^{\circ}$  erhitzt und dann in einem Behälter auf eine Schicht dieses erhitzten Sandes Kleider legt, und so fort eine Schicht Sand und dann wieder Kleider. Läuse sollen bei diesem Verfahren schon bei  $80^{\circ}$  absterben. Baumgarten übersättigt heiße Luft mit Naphthalindämpfen (Naphthalin wird bei  $217^{\circ}$  in Dampfform übergeführt) und erreicht schon bei einer Wärme von  $40^{\circ}$  bei 10—15 Minuten langer Einwirkung die Vernichtung der Läuse. Baerthlein und Seiffert erhitzen den Tetrachlorkohlenstoff auf  $85^{\circ}$  Höchsttemperatur; 50 ccm genügen für 1 cbm Raum. Das Mittel ist billig, nicht feuergefährlich, ungiftig und hinterläßt keinen Geruch. Die Methode wird empfohlen, weil sie jede besondere Apparatur unnötig macht, einfach ausführbar ist und weder Pelze, Metalle, Leder noch Farben angreift. Mit ganz besonderem Eifer wird die Verwendung von Cyanwasserstoffdämpfen propagiert. Das Verfahren wird schon seit einer Reihe von Jahren in Nordamerika bei Baumschädlingen und zur Beseitigung von Nagetieren und Insekten auf Schiffen angewandt. Die ersten Versuche von Heymann befriedigen nicht. Im Gegensatz dazu hat Teichmann durch planmäßige Feststellung der Mengenverhältnisse und der entsprechenden Einwirkungsdauer die Verwendung der Cyanwasserstoffdämpfe auf eine feste Grundlage stellen können. Dabei ergab sich, da Nissen nahezu die gleiche Empfindlichkeit gegenüber dem Gifte haben, daß eine Räucherung von 2 Stunden bei 1 Vol.-Prozent Zyanwasserstoff Läuse und ihre Brut sicher vernichtet. Für 1 cbm Raum werden benötigt 23 g Zyannatrium, die in 35 ccm (60%) mit 92 ccm Wasser verdünnter Schwefelsäure geschüttet werden. (Die Mengenverhältnisse für 2 Vol.-Prozent (Einwirkung 1 Stunde) sind:  $46 \text{ NaCN} + 69 \text{ H}_2\text{SO}_4 + 184 \text{ H}_2\text{O}$ ). Zur Räucherung größerer Räume wird in Amerika ein „Cyanofumer“ benannter Apparat gebraucht, dessen Prinzip darin besteht, daß das bei der Mischung entstehende Gas durch einen Schlauch in den zu räuchernden Raum eingeführt wird. Das Verfahren ist wegen der hohen Giftigkeit des Blausäuregases für Menschen nicht ungefährlich. [Für die Behandlung so Vergifteter kommen Injektionen bis zu 100 ccm 5%iger Natriumthiosulfatlösung in Betracht (Fühner)]. Es setzt eine sondergeübte Mannschaft voraus, welche die Abdichtung und spätere Durchlüftung des Raumes sicher ausführt; zeichnet sich aber andererseits durch Billigkeit (Ersparung an Heizmaterial), Feuerungefährlichkeit, Zuverlässigkeit und Einfachheit der Handhabung bei vollkommener Schonung der Stoffe und Farben aus (Hetsch). Bei der Vergasung einzelner Räume ist natürlich an die Möglichkeit des Überströmens der Blausäure durch undichte Wände zu denken. Aber da selten mehr als 4 Stunden für die Handlung nötig sein werden, können Nachbarwohnungen bequem geräumt werden. Bail und Cančić legen Wert auf den Unterschied zwischen Belegbarkeit und Betretbarkeit eines Raumes nach der Vergasung. Sie empfehlen, um auch im Winter die gleichen günstigen Resultate zu erzielen, die betreffenden Räume anzuhetzen. Aktenstöße, Bibliotheken, Heu- und Strohhaufen, besonders in feuchtem Zustande, hemmen scheinbar das Durchdringen des Gases.

Die Entlausung für die Zwecke der Fleckfieberbekämpfung ist auch dann fortzuführen, wenn — wie oftmals im Hochsommer — die Epidemie allmählich erlischt. Ob über die Nissen hin das Fleckfiebertvirus durch viele Geschlechtsreihen erhalten wird, kann jetzt kaum noch als eine offene Streitfrage betrachtet werden, selbst wenn man an das Problem unter Supponierung der „Rickettsien“ als Erreger herantritt. Rocha-Lima, der einmal den positiven Beweis erbringen konnte, hat in der Folge unter den mannigfachsten Versuchsanordnungen nur negative Erfolge gehabt und resümiert sich dahin, daß die Vererbung als eine Ausnahme und nicht als die Regel anzusehen sei und daß ihr die wichtige Rolle, die man nach dem Versuch von Sergent anzunehmen berechtigt schien, nicht zukommt. Auch Toepfer hält es für unwahrscheinlich, daß das Virus auf die Nissen und die Nachkommenschaft übergeht. Ein Versuch Otto und Dietrichs (unter den gleichen Voraussetzungen gewertet) hatte ebenso wie der von Noeller nur ein negatives Ergebnis. Die Anschauung führt auf Sergent zurück, dessen Beweismaterial indes durchaus zutreffend von Friedberger als unverwendbar analysiert wurde. Der Weg führt nicht über die Nissen; vielmehr ist es gewiß, daß das oft explosionsartige Wiederaufflammen der Seuche in der kühleren Jahreszeit durch das Fortglimmen an dem dünneren Faden der vereinzelt sommerklichen Fälle verursacht wird, wie auch die Beobachtungen Philippsthal's in Focsani zeigen. Das ist eine grundlegende, epidemiologische Erkenntnis. Den Faden wird man sich verschieden dick vorstellen müssen. Indes bleibt noch ein anderes Moment zu berücksichtigen. Wir haben die Verhältnisse in Konstantinopel und im anatolischen Hochland im Auge, wo die Temperaturoegensätze zwischen Sommer und Winter sehr beträchtliche sind. Hier war die durch den Sommer geschaffene Einengung der Seuche besonders deutlich zu verfolgen; denn sie war sich selbst überlassen. Die militärischen Stellen versuchten nicht einmal irgend welche Bekämpfungsmaßregeln. Die Zivilbehörden beschränkten sich auf die Veröffentlichung gefälschter Statistiken und auf beruhigende Zeitungsnotizen. An anderen Orten erscheinen die jahreszeitlichen Verschiedenheiten weniger markant. Aber über dieses die individuelle Hygiene beeinflussende Moment hinaus werden, da die Übertragung ausschließlich auf die Laus zurückgeführt werden muß, andere Faktoren die günstige Wirkung des Sommers wieder aufheben oder doch einschränken. Hierfür geben besonders die Umstände in Polen Anhalte. Schon die russische Gesetzgebung vom Mai 1882, die den Juden das Wohnrecht im weiten Lande verbot und einen Pferch in den Ansiedlungsrayons zwies, überlastete die kleinen Städte der westlichen Bezirke; und die Evakuierungen, die aus militärischen Gründen gefordert wurden, preßten immer größere Menschenmassen zusammen. Es ist kein Sonderfall, von dem Hillenberg berichtet, daß 20 Personen mit ihrer ganzen Habe, in einem kleinen Raum durch Wochen und Monate hausen mußten. Nicht anders muß der englisch-irische Pauperismus der Seuche Vorschub geleistet haben. Die von Murchison mitgeteilten Statistiken zeigen, daß die einzelnen Monate im wesentlichen gleich beteiligt sind und daß nur sehr lange andauerndes warmes Wetter schließlich die Epidemie verlöscht. Zutreffend ist, daß das Fleckfieber die kältere Jahreszeit zu bevorzugen scheint. Allein wie falsch es wäre, rein klimatische Tatsachen für diese Erscheinung anzuschuldigen, erkennt man aus dieser Tatsache: selbst bei plötz-

lich einsetzender großer Kälte setzt nicht die Seuche plötzlich ein; es vergehen vielmehr Wochen anhaltender Kälte, bis die Morbiditätskurve steil ansteigt. Und im gleichen Sinne wirkt die Hitze: erst nach Wochen senkt sich die Linie und vollends zwischengelagerte sehr heiße Frühlingstage (des Orients) als Folge heißer Südwinde (Sirocco, Chamsin) drücken die Erkrankungszahlen nicht herab. Es müssen eben die allgemeinen sozialhygienischen Wirkungen des Klimas wirksam oder aufgehoben sein, um die Progression der Verlausung anzuregen oder hintanzusetzen. Warum — wie Gotschlich meint — die Läuse im Winter eher geneigt sind, den Kontakt mit der warmen Körperfläche aufzusuchen, ist nicht einzusehen. Eine entscheidende Herabminderung der Freßlust ist, wenn die Nahrungsstätte freisteht, nicht festzustellen und bei dem in der Hitze beschleunigten Ablauf des Verdauungsprozesses auch nicht wahrscheinlich. Sie müssen Sommers und Winters die Haut aufsuchen, um sich zu ernähren. Und Sommers und Winters findet man sie an denselben Plätzen, weit genug, um sich zu verstecken, nahe genug zu ihrem Futterplatz. Länger dauernde Hitze gefährdet sie durch individuell hygienische Maßnahmen. Der Winter ist ein Feind der offenen Fenster. Er assoziiert die Menschen in der Enge. Der Sommer dissoziiert sie in der Freiheit. Durchaus zutreffend ist die Bemerkung Toepfers, daß die leichtere Bekleidung mit nur einem Hemd, das eher gewechselt und gereinigt werden kann, einer Vermehrung der Läuse Eintrag tut. Der Türke (bis zu den oberen Ständen hinauf) trägt Winters ein Hemd über das andere. Oft sieht man dieser künstlichen Häute sechs auf einem Leibe. Bei der anatolischen Kälte und den schlechten Heizverhältnissen ge-  
deiht der Mut zur Entkleidung nur schlecht — während man im Sommer ganze Kompagnien an den Wegrändern sieht, eifrig beschäftigt, ihre Hemden zu durchsuchen und die Läuse sorgsam beiseite zu legen; denn das Töten von Tieren (nicht das von Menschen) ist ihnen verboten. Weiterhin aber schädigt die Hitze die Brut, nicht zuletzt durch den starken und ständigen Feuchtigkeitsgehalt der Luftschicht, die den schwitzenden Menschen umgibt. Die Außentemperatur wirkt so nur mittelbar auf die natürliche Ausbreitungstendenz und -progression des Fleckfiebers ein, und diese Minderung der Überträger (— Sommers fanden wir bei verwahrlosten Fleckfieberkranken immer nur ganz vereinzelte Läuse! —) engt die Wahrscheinlichkeit der Übertragung ein. Wenn angenommen werden könnte, daß das Fleckfiebertivirus in den Nissen überdauert und im Imago wieder wirksam wird, so könnte man geneigt sein, die (behauptete) leichtere Natur der Krankheit am frühen Beginn der Seuche und an ihrem Ende auf Beschädigung der Nissen in irgend welcher Richtung und in irgend welchem Ausmaß zurückzuführen. Indes läßt eine Übersicht über länger fortgeführte Statistiken und die Verfolgung einer größeren Reihe von Epidemien die übernommene Anschauung als eine Regel nicht gelten: ein wesentlicher Unterschied in der Schwere der Fälle am Beginn und Ausgang der Seuchen ist nicht zu erkennen (Starken-stein), selbst wenn man — was schon wegen der Nachkrankheiten und der Altersbeziehungen nicht statthaft ist — die Schwere aus der Zahl der Todesfälle herausdeutet! Die wärmere Jahreszeit gibt nur (aus den angebotenen Gründen) eine quantitative, nicht eine qualitative Veränderung. Bei dem Fehlen wirklich beweisender Versuche und bei der Unkenntnis über das Wesen des Fleckfiebertivirus läßt sich jetzt nur dieses sagen: Die Übertragung und Propagierung des Fleckfiebers findet in allen Jahreszeiten durch den Wirtswechsel

einer an einem Fleckfieberkranken mit Fleckfiebertivirus beladenen entwickelten Laus statt. Mit anderen Worten: Keine Übertragung ohne vorhandene Fleckfieberfälle!

Gewiß, es kann nicht gelegnet werden, daß das Kommen, Enden und Wiederaufkeimen von Endemien auf geschlossenem Platz der Deutung Schwierigkeiten türmt. Nur unter besonders günstigen Umständen gelingt der Nachweis, daß die „Epidemiepause niemals die Inkubationsperiode überdauert“ (Philipps-thal). Der Zug scheint vielmehr oftmals durchbrochen. Aber man vergesse nie: in Seuchenzeiten an Seuchenplätzen ist die Aussage (auch wenn sie noch so bestimmt erfolgt) keine Brücke, über die die Wissenschaft schreiten kann. Vollkommen unerklärliche Zusammenhänge klärten sich uns in der Folge — nach Streitigkeiten unter den Kameraden — auf. Weibergeschichten und verbotener Handel gaben dann die Zwischenstücke. Geduldige Fahndungen erlösen meist von dem Zwang, Hypothesen zu bilden. Und die Mystik, in die uns atavistische Vorstellungen von einer Seuche — Gottesgeißel! — gern versenken, löst sich meist in Banalitäten. So dicht auch Friedberger das Gewebe seiner epidemiologischen Untersuchungen gemacht hat, so zeigen selbst seine Darlegungen die Maschen, durch die noch Läuse schlüpfen können. Selbst der beste Dolmetscher übersetzt nur Wörter! Wer kann sagen, daß er sich in die vollkommen andere Mentalität einer andersartigen, verschüchterten, ausgebeuteten, brutal in die Verkommenheit gestoßenen Gruppe eingefühlt hat?! Damit soll nicht gesagt werden, daß wir bereits im Besitze der endgültigen epidemiologischen Formel sind. Nicht alle Beobachtungen lassen sich klar in die Reihe fügen. Jürgens Erfahrungen im russischen Gefangenenlager werfen Fragen auf, die niemand das Recht hat, mit einer Geste abzutun. Wie lange überdauert das Virus in den Läusen? Setzt das Fleckfieber auch eine Krankheit der Läuse, der sie erliegen, voraus? Erschöpft sich das Virus in den Durchseuchten? (Will man die Meerschweinchenexperimente heranziehen, so lassen überraschender Weise Passagen über mehr als hundert Tiere weder Abschwächung noch eine Verstärkung des Giftes erkennen). Und gibt es im Einzelfalle Gründe, die die Läuse von ganz bestimmten Individuen verschrecken? Wir stehen da vor einem entomologischen Kapitel, das bislang überhaupt noch nicht angefangen wurde. Daß Fliegen agonale (und präagonale) Zustände besonders gut wittern, kann man (zumal im Orient) genau beobachten. Mangelnde Abwehrbewegungen erklären diese Vorliebe nicht: sie sammeln sich nicht um Tiefschlafende in gleicher Dichte. Ebenso sieht man, daß sie besondere Krankheiten bevorzugen: etwa Dysenteriker, auch wenn sie sich sauber halten. Der Volksmund sagt: Mücken lieben „süßes Blut“. Und es ist eine alltägliche Erfahrung, daß bestimmte Menschen besonders geplagt werden. Gleiches gilt für Flöhe. Hier gibt es Typen, die geradezu als Flohschutz für andere dienen. Sie ziehen die ganze Belegschaft eines Raumes auf sich. (Es scheint, daß hierbei Vasomotoriker, Leute, die unter Ideosynkrasien leiden, Frauen, die sofort große Quaddeln bekommen, bevorzugt werden.) Ob und inwieweit diese Anlockungen durch Geruchsempfindungen ausgelöst werden, ist ungewiß. Die Versuche, diese Beziehungen bei den Läusen aufzuklären, hatten ein widerspruchvolles Resultat. Müller glaubt (nach Analogie mit anderen Insekten) die Gruppe von Sinneszapfen am Ende des letzten Fühlergliedes als Geruchsorgan deuten zu können. Sind die Versuche mit Chemikalien, die zu den zahlreichen, miß-

trauenerregenden Anpreisungen für Abschreckmittel geführt haben, auch wenn eines oder das andere (etwa Holzessig-Holzteer [Hase]) die Tierchen auseinanderjagt, ohne weiteres auf den Foetor humanus zu beziehen, den das Volk (und der Völkerhaß) sogar nach Rasse und Nationalität zu differenzieren wissen will? Hase glaubt, daß die Laus wittert, aber daß dieses Witterungsvermögen nicht sehr weit zu reichen scheint. Andererseits: urteilsfähige Beobachter berichten, trotz innigen Konnexes mit stark Verlausten (etwa im Schützengraben) seien sie nie von Läusen angefallen worden.

Fügen wir dem hinzu, daß wir (bei Russen) im Einzelfalle nicht sicher wissen, ob und wann sie Fleckfieber durchgemacht haben (wieviele fieberhafte Kinderkrankheiten, „Influenza“ und „Typhus“ machen — Fleckfieberimmunität!), so erkennt man die Schwierigkeiten der Entscheidung. Diese Bemerkungen haben nicht das Ziel, die epidemiologische Suche nur in eine Richtung zu drängen. Allein gemessen an der Tatsache, daß, unabhängig von allen klimatischen und sonstigen erkennbaren und nicht erkennbaren Umständen gründliche Entlausung — auch auf der Höhe einer schwersten Epidemie! — mit einem Schlage Halt gebietet, wollen sie, daß prinzipiell alle Unklarheiten aus den (in weitestem Sinne) biologischen Verhältnissen und Bedingungen der Laus zunächst aufgehellt werden müssen, ehe daß sonstige Beziehungen aufgesucht werden, vollends ehe die Mystik der (oft ganz personifiziert gedachten) Seuche gedankliche Konzessionen macht. Auch der Genius epidemicus verdient, einmal mit einer traditionslosen Skepsis angesehen zu werden. Verfolgt man nämlich die angebotenen Statistiken, so erkennt man, daß im Grunde immer die gleiche Mortalität vorherrscht: um 20%. Die niedrigeren Zahlen sind nur scheinbar: wir treffen sie dort, wo die Seuche neu eindringt und wo viele Kinder und Jugendliche — deren Mortalität fast Null ist — mitgerechnet werden. Die hohen Ziffern wachsen aus den allgemein sozialen Verhältnissen: Verhungerte, Verjagte, Zerlumpte ohne Pflege und hilflos der Seuche vorgeworfen, erliegen selbstverständlich in größerer Zahl. In klarster Form konnten diese Verhältnisse in Focsani dargestellt werden: Die Sterblichkeit der „Flüchtlinge“ ist doppelt so groß wie die der Städter. Die der städtischen Kinder von 0—10 Jahren 4,6%, die der Flüchtlingskinder im gleichen Alter 16,6% (Philippsthal)! Die Mortalität der Serben, die weit über alles bekannte Maß hinausging, nahm bei den in Deutschland betreuten Gefangenen nahezu die Norm an (Jürgens)! Eine Alter, Geschlecht, erworbene Immunität, Wirtschaftsstellung, Beruf berücksichtigende Statistik fehlt. Sie würden den Genius epidemicus schnell seiner mythologischen Verkleidung enthüllen und ein Gerüst übrig lassen.

## II.

In dem Bestreben, weitere, epidemiologische Zusammenhänge aufzuzeigen, lag es nahe festzustellen, ob zeitliche und örtliche Verbundenheiten mit anderen Krankheiten erkennbar sind. Daß Rekurrens (auf dem Balkan und in Kleinasien) in unmittelbarer Nähe zum Fleckfieber zum Vorschein kommt (kurz vor, zugleich mit und direkt nach ihm), daß es also Mischinfektionen gibt (Mühlens und Stojanoff, Zlocisti, Seifarh, Jeanneret-Minkine), ist einfach aus

der Verlausung zu erklären. Für beide Krankheiten stellt die Laus den Überträger, ohne im übrigen ein nosologisches Verhältnis anzubahnen.

Schwieriger schien die Antwort über epidemiologische Beziehungen von **Typhus und Fleckfieber**. Munk war auf Grund seiner Erfahrungen geneigt, eine „auffallende, unzertrennliche Geschlossenheit“ im Auftreten beider Krankheiten anzunehmen. Die Angaben der älteren Literatur in diesem Belang erfahren durch den Mangel differenzialdiagnostischer Sonderung so schweren Abbruch, daß sie nicht verwendbar werden. Dieses Urteil trifft auch einen Teil der Literatur vom Anfang dieses Krieges: Die Typhuserkrankungen stellten sich als (unerkannte) Fleckfieberfälle heraus und die vielfachen (auch epidemiologischen) Konstruktionen schwebten, als ihnen der Boden entzogen war, frei in der Luft. Die ostanatolische Epidemie (1914/15) raste, vom Bauchtyphus unbegleitet, durch das Land. Es besteht zu Recht, „daß wo beide Seuchen gleichzeitig auftreten, dies rein zufällig geschieht“ (Hillenbergl). Schon der prinzipiell andersgeartete Weg der Verbreitung (hier Verlausung, da im wesentlichen Verseuchung von Wasser und Lebensmitteln) machte den epidemiologischen Zusammenhang in höchstem Grade unwahrscheinlich. Davon unberührt ist das Vorkommen von Mischinfektionen. Eine Prüfung des vorliegenden Materiales gibt für das tatsächliche Vorkommen in größerem Ausmaß keine Unterlage. Die Möglichkeit ist natürlich gegeben; nur genügt, um im Einzelfalle die Koinzidenz zu erweisen, der Widal nicht; sie ist außer mit einer beweislichen Weil-Felix-Reaktion durch positiven Nachweis von Typhusbazillen zu erbringen (Zlocisti).

Für andere Zusammenhänge gibt das vorliegende Material kaum neue Momente. Daß die **Frauen** im allgemeinen weniger betroffen werden als die Männer, war schon den älteren Beobachtern aufgefallen. Die Erklärung, die Curschmann für diese Erscheinung gibt, drängt sich immer wieder auf (Martini). Sie ergibt sich einfach schon aus der Tatsache, daß die einbrechende Epidemie zunächst die Männer ergreift und sich dann gleichmäßig auf die Geschlechter verteilt: Die Männer sind durch die äußeren Lebensumstände und ihre Beschäftigung (die sie außerhalb des Hauses mit anderen Menschen zusammenführt) der Ansteckung mehr ausgesetzt. Wir brauchen nur das allgemeine Wort „Kontagion“ jetzt durch „Verlausung“ zu ersetzen. Schwieriger ist schon die vergleichsweise geringere Mortalität der Frauen zu erklären. Der Unterschied ist nicht erheblich; jedoch (auch in der Statistik von Martini) durchaus deutlich. Nur in Focsani war der Unterschied ungeheuerlich: 18% Mortalität der Frauen, gegenüber 40,9% der Männer (Philippsthal)! Hier finden die älteren Angaben (Hildenbrand, Passauer, Seliger) ihre Bestätigung. Entscheidend dürften hierin wohl auch die äußeren Lebensbedingungen sein. Die Frauen können sich eher niederlegen als der fleckfieberkranke Mann, der meist so lange für den Lebensunterhalt seiner Familie arbeitet, bis er in des Wortes wahrer Bedeutung umfällt (Martini). In irgend einem Ausmaß dürfte auch die größere Enthaltensamkeit gegenüber alkoholischen Getränken als Faktor einzusetzen sein.

Vielleicht kann man in dieser Tatsache auch einen Schlüssel für eine andere Erscheinung finden. Es ist vielfach aufgefallen, daß die **Juden** ungleich günstigere Mortalitätsziffern bieten, obzwar sie in ungleich stärkerem Maße von der Seuche gepackt werden (bei Starkenstein Zahlen aus Radom). Diese Häufigkeit

erklärt sich aus der vollkommen anderen Berufsschichtung (Händler, Hausierer, Wanderbettler — gegenüber den christlichen Kleinbauern) in erster Reihe aus der stärkeren Verflochtenheit des Familienlebens (es wohnen meistens mehrere Generationen in der Enge zusammen) und den harten Ansiedlungsbestimmungen des alten zaristischen Systems. Bei den (spaniolischen) Juden der Türkei, die unter freiheitlichen Bedingungen leben, ist eine stärkere Beteiligung in den Erkrankungsziffern nicht zu verzeichnen. Der alte Fracastoro (1546) hält die Juden und die Weiber für weniger empfänglich, die Juden weil sie von kalter und trockener Natur sind. „Die Weiber aber sind kalt und von dichterem Fleische.“ Dagegen fiel auch ihm auf, daß von den Juden fast kein einziger daran starb. Nach Gergely, der die an der Höhe des Weil-Felix-Titers gemessene Schutzkörperproduktion besonders herabgesetzt fand, muß die geringere Mortalität umso mehr auffallen, als er bei der jüdischen Bevölkerung latente, nicht selten offene Tuberkulose fand. Man erinnert sich dabei, daß hundert Jahre zuvor v. Hildenbrand eine relative Immunität von Tuberkulosen anzunehmen sich gezwungen glaubte. Die statistischen Angaben von Martini (aus Wloclawek) geben ein gutes Vergleichsbild. Er kann zwar nicht die gewöhnlich angegebene Quote von ca. 3% bestätigen, dagegen lassen die Sterblichkeitszahlen von Christen und Juden (jenseits des Kindesalters) den Unterschied deutlich erkennen: christliche Männer 31,3% — jüdische Männer 22,3%, christliche Frauen 18,1% — jüdische Frauen 13,3%. Diese Zahlen lehren zunächst, daß die Sterblichkeit der Juden sich durchaus um die Achse der Norm bewegt. Diese liegt (im Mittelwert der Geschlechter, Lebensalter und anderer Momente) um 20%. Auch in der Türkei fanden wir bei Juden die gleichen Ziffern wie bei den Türken. Hier stieg die Zahl nur bei den Armeniern und Griechen. Da die Lebensbedingungen für alle ottomanischen Nationalitäten im allgemeinen die gleichen (schlechten) sind, so muß die Lebensweise erklärend verwendet werden. Die trinkfreudigen Griechen und Armenier stehen den nüchternen (nahezu abstinenten) Juden und Türken gegenüber. Das Moment der stärkeren Temperenz ist früher für das seltenere Erliegen der Juden auch an anderen Infektionskrankheiten (wie Pneumonie) herangezogen worden. Wenn indes eine exakte Statistik eine Sterblichkeitsziffer nur von 3% bestätigte, so würde diese prinzipiell andersgeartete Zahl prinzipiell andere Deutungen fordern. Es ist darauf hingewiesen worden, daß die starke Verlausung dieser dicht aneinandergedrückten Nationalität eine (symptomatologisch wenig imponierende) Erkrankung der Kinder an Fleckfieber wahrscheinlich macht. So werde eine Immunität gesetzt, die zwar mit den Jahren abklingt und neue Infektion nicht verhütet, aber nur mildere, nicht tödliche Formen wieder aufkommen läßt. Bei der generellen Bedeutung der Frage ist der Mangel einer größeren Statistik umso bedauernswerter. Sie müßte die Beteiligung der einzelnen Jahresklassen an den Erkrankungsziffern in der Art geben, daß erkennbar würde, in welchen Gruppen höheren Alters eine Steigerung der Mortalität statthat. Daß Überstehen der Krankheit Immunität setzt, ist sicher. Für diese Annahme bieten sich auch die Ergebnisse aus den Tierexperimenten an. Über die Zeitspanne aber dieses Schutzes gibt es nicht einmal Mutmaßungen! Die älteren Angaben, vollends jene, die von zweimaligem Befallensein einer Person während der gleichen Epidemie berichten, müssen wohl recht behutsam angefaßt werden. Das Ineinanderwirbeln der Typhen, Influenza und des Fleckfiebers wird, zumal

bei der zu erwartenden abgeblaßten und verwaschenen Symptomatik des zweiten Insultes, die diagnostische Sicherheit erheblich ins Wanken bringen müssen. Curschmann hat gewiß recht zu sagen: „daß durch Überstehen des Fleckfiebers eine fast ebenso sichere Immunität wie nach den akuten Exanthemen auf Lebensdauer erworben wird.“ Die alte Regel, als Pflegepersonal nur solche Menschen einzustellen, die bereits Fleckfieber überstanden haben, hat sich auch in den jetzigen Zeitläuften durchaus bewährt. Nirgends wird (wie früher auch nicht von Murchison) ein Fall erneuter Ansteckung berichtet. Gewiß ist hier das zeitliche Intervall zu eng, um weitere Schlüsse zu ziehen. Aber es will so scheinen, als ob die Neuansteckung auch nach einer größeren Reihe von Jahren nur einen Ausnahmefall bildet. Sie aber als eine generelle Erscheinung nehmen zu dürfen (wie es die supponierte Minderung der Sterblichkeit der Juden auf  $\frac{1}{6}$  der allgemeinen fordert) ist nach den jetzt vorliegenden Statistiken (und Erfahrungen) nicht gestattet. Zwar hat Friedberger bei einer kleinen pommerschen Epidemie bei Polen und Russen (Nichtjuden) keine Todesfälle gesehen gegenüber den durch sie angesteckten Deutschen. Natürlich drängt sich da sofort eine in früher Jugend erworbene (oder gar vererbte) Immunität auf. Dagegen schien indes zu sprechen, daß ein großer Unterschied in der Empfänglichkeit für die Infektion nicht bestand — und daß es keinen Unterschied in der Schwere der Erkrankung und der Häufigkeit der Komplikationen gab! Auch wer nicht geneigt ist, sich auf das schlüpfrige Gebiet der Verallgemeinerungen zu weit hinauszuwagen, wird innerhalb unseres Fragenkomplexes die Komponente aus der sozialen und individuell-konstitutionellen Verfassung des einzelnen Kranken nicht durchaus ablehnen wollen. Schultzen zeigte, daß in den Lagern gefangener Russen (bis November 1915) das Prozentverhältnis der Toten bei den deutschen Ärzten 58,3, dem deutschen Pflegepersonal 21,0, den deutschen Wachmannschaften 18,1 war gegenüber den Russen mit 7,8%. Ohne diese Zahlen als absolute Werte zu nehmen (— sie dürften durch die Errechnung aus Ausgangsziffern ungleicher Größe gewisse Veränderungen erfahren müssen —), so bleibt doch ein überraschender Unterschied. Ärzte, Pfleger, Wachmannschaften: bei diesen drei deutschen Gruppen kommt die Verschiedenheit nicht aus der Verschiedenheit von Nichtimmunität und Immunität und des Grades der Immunität. Sie haben sicher alle kein Fleckfieber gehabt. Und diese Differenz! Der Unterschied zwischen Russen und Wachmannschaft wird vertuscht durch den des Alters und der Konstitution: dort jüngere kriegsfähige, hier ältere, bedingt militärtaugliche Männer. Daß in den Fällen, in denen die Krankheit schwer auftritt, sie bei den Angehörigen der gebildeten Ständen (den „Gehirnmenschen“) noch eine ganz besondere Pointierung erfährt, ist uns wiederholt aufgefallen; so bestätigt sich (anders gewendet) die Erfahrung der Alten, daß psychische Erschöpfung ein guter Helfer der Seuche ist. In diese Richtung müßte schon eine nach den militärischen Graden gegliederte Statistik der Fleckfiebertodesfälle im deutschen Heere Aussichten öffnen. Aber selbst wenn alle Momente — Alter, Konstitution, Bildungsstand, sozialer Kreis, Potus — berücksichtigt werden, wird ein Faktor noch gewertet sein müssen. Hängt nicht die Schwere im Krankheitsverlauf (und damit zugleich die Wahrscheinlichkeit des Verlaufes) zusammen mit der Menge des infizierenden Materiales? Deutsche Matrosen, österreichische Kraftfahrer, türkische Kadetten, die nach ihrer Umgebung und ihrem persönlichen Reinlich-

keitsbedürfnis sich immer sauber hielten und nur mehr durch bösen Zufall von einer infizierten Laus gebissen wurden, boten oftmals ein ungleich viel milderer Krankheitsbild als von Läusen dicht bevölkerte Arbeitssoldaten (*Zlocisti*). Die deutschen Soldaten in der Türkei, die den Befehl hatten, den praktisch als verlaust anzusehenden türkischen Soldaten fern zu bleiben und prinzipiell als läusefrei anzusehen waren, boten eine Mortalitätsziffer etwa in der Hälfte der der türkischen, in deren Heimat das Fleckfieber endemisch ist (Erkrankungen [Oktober 1916 bis Ende 1918] 190 Fälle, davon gestorben 20 = 10,5%). Diese Tatsache wird zum großen Teil, aber wohl nicht ausschließlich auf die Rechnung gewissenhafter und humaner Behandlung zu setzen sein. Das Tierexperiment wird den Faktor vielleicht jetzt gelten lassen, nachdem die ursprüngliche Meinung, daß die verwandte Infektionsmenge unerheblich ist, daß also der kleinsten noch gerade infizierenden Menge unvermittelt eine wirkungslose folgt, (Doerr und Pick) ins Wanken geraten.

Wir sehen eben noch nicht klar, weil wir weder die Biologie und Pathobiologie der Laus genau kennen, noch die Lockungen auf den Menschen abstimmen können. Eines aber scheint gewiß: alle epidemiologischen Umstände haben nur dann eine Bedeutung, wenn sie auf die Laus bezogen werden können.

### III.

Bei dem Stande unseres Wissens ist es schwierig anzugeben, wann ein Fleckfieberkranker anfängt und aufhört anderen gefährlich zu sein. Jürgens glaubt nicht, daß sich eine Laus während der Inkubationszeit am Menschen infizieren und die Krankheit weitertragen kann. Seltsamerweise gelang Doerr und Pick die Weiterführung ihrer Tierpassagen gerade in dieser noch fieberfreien Zeit. Jürgens nimmt an, daß die Krankheitserreger erst von der Zeit der Fieberhöhe übertragen werden können. Dagegen sah Nicolle die stärkste Infektiosität des Blutes bzw. der Leukozyten erst gegen Ende des Fiebers. Der Rekonvaleszent gibt nach dem 5. Tag der Entfieberung auch keine Parasiten weiter. Die Parellele gibt die Rickettsienbildung: sie entwickelt sich nicht in den Läusen, die dem Genesenen angesetzt werden und das Blut soll wenige Tage nach der Entfieberung nicht mehr infektiös sein.

Trotz dieser doch noch recht widerspruchsvollen Angaben glaubt Martini auf Grund der Versuche von Rocha-Lima die Entlassungszeit für Rekonvaleszenten von 14—21 Tagen auf 10 abkürzen zu können. Die Zeit ist sehr kurz bemessen, gewertet an den klinischen Erscheinungen (Rückkehr normalen Blutdrucks, normaler Hörfähigkeit und auch des normalen Blutbildes). Aber hier stehen die Beobachtungen von Lorenz, der Neuerkrankungen von den Häusern ausgehen sah, in die Fleckfieberkranke (bis zu 3 Wochen nach der Entfieberung) entlassen worden waren. Die Epidemie erlischt, wenn diese Fieberfreien 6 Wochen zurückbehalten wurden. Es ist nicht sicher, ob es sich hier um ideal Entlauste handelte. Daß die Laus, die am Fiebernden rickettsienhaltig geworden, diese Gebilde auch dann infektionstüchtig erhält, wenn sie an Genesenen weiter ernährt wird (Rocha-Lima), sagt über die Dauer dieser Gefährungszeit nichts aus; daß sie mindestens 12 Tage dauert, wird auf Grund

der Arbeiten von Nicolle von französischen und englischen Ärzten angenommen. Rocha-Lima ist überzeugt, daß die Laus das Virus noch bis zum 24. Tage virulent erhält; vielleicht sogar ihr Lebenlang. Es ist darum nicht recht ersichtlich, warum gesunde Fleckfieberfeste — bei denen noch ein positiver Weil-Felix nachweisbar ist — nach der Entlassung noch 10 Tage zu kontumazieren sind. Dagegen ist die Isolierungsdauer entlauster Verdächtiger, die in der Verfügung auf 21 Tage angegeben wird, fraglos zu groß. Die Inkubationszeit greift bei dieser seltsam rhythmisierten Krankheit wohl nur selten über den 14. Tag hinaus. Der Vorschlag von Martini und Pfeifer (auch aus wirtschaftlichen Gründen) diese Frist auf 17 Tage zu bemessen, verdient Beachtung.

Erst in diesem Zusammenhange enthüllt sich die epidemiologische Bedeutung der **abortiven, atypischen und fragmentären** Fälle, die Hillenberg nur im Sommer sah, die aber tatsächlich unverbunden sind mit der Jahreszeit, dem Beginn und Abklingen der Seuche und bis zu einem gewissen Grade auch mit dem Alter der Erkrankten. Ihre Verkennung ließ in der Seuchenkette Glieder vermissen, obwohl sie da waren und trieb die Hypothesenbildung in den Nebel hinaus. Die Gliederung dieser Fälle, wie sie Curschmann gab, kann im wesentlichen von den späteren Beobachtern als zutreffend anerkannt werden, mit dem Anmerken, daß es allerleichteste Fälle gibt, die trotzdem die etwa zweiwöchentliche Zeitspanne erhöhter Temperaturen innehalten; andererseits abortive, die den ganzen Krankheitsablauf in einigen Tagen abschließen. Es ist eben in hohem Grade wahrscheinlich geworden, daß es Fleckfieber von nur 1—2tägiger Dauer gibt, die — wenn die Temperaturen nicht sehr hoch sind und die Allgemeinerscheinungen nicht besonders heftig verlaufen — sogar ohne Fieber und mit geringen rheumathoiden Beschwerden (Perls) „ambulante“ Seuchenherde werden können. Es wird vielfach behauptet, daß derlei „ambulante“ Fälle gerade im Beginn der Epidemien vorkommen, so zwar, daß wir — wie Friedberger sagt — eine Fleckfieberepidemie überhaupt erst erkennen, wenn sie auf der Höhe angelangt ist. Allein unter Berücksichtigung der Tatsache, wie wenig vorgebildet wir dem Fleckfieber gegenüberstanden, ist die Frage möglich, inwieweit nicht das Fehlen der ausgesprochenen Symptomatik im Anfang der Seuchen nur das Fehlen psychologischer Einstellung ist. Verwaschene Formen kommen zahlreich in allen Stadien einer Seuche vor; und da immer neue Läusegenerationen am Werke sind, ist nicht einzusehen, warum eine Virulenzsteigerung anzunehmen ist. Derlei Fälle sind besonders bei **Kindern** beobachtet worden, bei denen das Fleckfieber gemeinhin als eine harmlose Krankheit auftritt (Czépei, Philippsthal u. a.). Martini berichtet, daß fleckfiebernde Kinder die Schule besuchten, Besuche machten und an andere Orte die Krankheit also verschleppten. In epidemiologischem Sinne ist für die Verschleppung (gegebenenfalls auch für die Verheimlichung) das geringe Ausmaß (oder das Fehlen) von subjektiven Krankheitserscheinungen erheblich. In diesen Fällen versagt aber sehr häufig auch die objektive Untersuchung. Verdächtige wird man durch genauere Temperaturmessungen aussondern können. Aber das nahelegendste Postulat — die Auffindung von Roseolen! — wird nicht immer erfüllt werden können. Die besonders von Jürgens vertretene Ansicht, daß in keinem Falle Roseolen oder Exantheme fehlen, wird auch weiterhin bestritten. Martini spricht nur von undeutlichem Exanthem; und die zutreffende Bemerkung von

Nordt, daß im achten Teil seiner Fälle wie auch in denen von Soucek das Exanthem schon nach 24 Stunden verschwand, erklärt bis zu einem Teile den Widerspruch, der sich auch aus solchen Fällen herleiten mag, wo nur einige wenige (4!) Roseolen zu finden waren (Bardachzi und Barabas). Aber sie haben Fälle von vollkommen exanthemlosem Verlauf gesehen wie Brohn, nach dem bei Kindern auch alle übrigen Erscheinungen (Konjunktivitis, Bronchitis, zentralnervöse) fehlen können, ebenso wie Perls und Popper, dessen Urteil um so wertvoller ist, als er Kontumazierte — noch vor Beginn der Erkrankung zwangsweis Eingelieferte — verfolgen konnte.

Wenn das Fleckfieber soweit geschwächt auftreten kann, daß es die unscharfe Gemarkung der Gesundheit berührt, oder während der sonst üblichen Entfieberungszeit überhaupt erst irgendwelche Krankheitserscheinungen zeigt (Croner), so wirft die Frage nach der epidemiologischen Bedeutung der **Kontaktpersonen** erneute Schwierigkeiten auf. Es stehen für die Erkennung dieser „latenten“ Infektionen keine genügend eindeutigen Methoden zur Verfügung. Die von Zülzer angebotene Schwellenwertperkussion der Milz und Leber, durch die Schwellungen erkannt werden, die sich — zumal der Palpation — entzögen, ist zu vielsagend. In der Milzschwellung ein regelmäßiges Frühsymptom des Fleckfiebers zu sehen (Zülzer, Perls), geht nach unseren Erfahrungen nicht an, steht auch in einem gewissen Widerspruch zu den (nicht einheitlichen) pathologisch-anatomischen Befunden. Dagegen ist vielleicht die durch O. Müller und Weiß ausgearbeitete und von Zülzer angewandte Methode der Sichtbarmachung von Hautgefäßen geeignet, feinere Abgrenzungen (besonders der Murchisonschen Fleckchen) zu ermöglichen und zu dem früher von Lipschütz, neuerlich von Perls beschriebenen **Frühexanthem** Stellung zu nehmen, das in ungefähr hirsekorngroßen, blaßrot gefärbten, gering aber deutlich infiltrierten, fortdrückbaren Fleckchen an den seitlichen Bauchpartien bestehen soll, die schon nach 1—2 Tagen verschwinden, um dem bleibenden Exanthem Platz zu machen. Felix glaubt, daß der Nachweis eines häufigeren und stärkeren Auftretens der Weil-Felix-Reaktion bei Personen, die in einem Herd der Infektion in besonders hohem Maße ausgesetzt waren, zu epidemiologischen Schlüssen berechtigen müsse. Bei Quarantierten wurden Schwankungen der Titerhöhen festgestellt. Es kann sich somit um so schwache Infektionen handeln, daß es wohl zu Immunkörperbildung, aber nicht zu Krankheitserscheinungen kam, oder um Infektionen bei Natürlich-Resistenten oder um abgelaufene Fleckfieber eventuell von einem sehr milden Typus. Die letzte Annahme scheint uns mit Rücksicht auf den bei den späteren Untersuchungen fehlenden Titer die wahrscheinlichste. Zur Klärung der Frage hat Zlocisti sechs seit 2 Jahren fast ununterbrochen mit Fleckfieberkranken beschäftigte Personen mehrfach untersucht. Es konnten keine oder nur als Normalagglutination zu wertende Titer erhoben werden. Den Einwand, daß dieses Personal nur mit entlausten Exanthematikern in Berührung war, entkräftet er mit dem Hinweis, daß bei Soldaten, die aus dem gleichen Milieu stammten, wie die eingelieferten Fleckfieberkranken, die Weil-Reaktion dauernd negativ war, wenn es sich um Pleuritiker, Tuberkulose und Rekurrenserkrankte (!) handelte. Unabhängig von der theoretischen Bedeutung dieser Tatsache ist somit festzustellen, daß unverlauste, gesunde Kontaktpersonen für die Weiterschleppung nicht in Betracht kommen.

## IV.

Solange die Ätiologie des Fleckfiebers noch nicht sichergestellt ist, bedeutet der Ausbau der diagnostischen Untersuchungen zugleich mit der frühzeitigen und gesicherten Erkennung der Fälle eine rein epidemiologische Sicherung. Bei der (trotz der nur gelegentlichen roseolenfreien Fälle) zentralen Stellung des Exanthems im Gefüge der Erscheinungen gewann die künstliche venöse Stauung (Dietsch) gesteigerten Wert. Nimmt man drei Entwicklungsstadien für das Exanthem an — das der entzündlichen Hyperämie, das der zyanotischen Verfärbung als Folge der durch die Gefäßaffektion einsetzenden venösen Stauung und zu dritt das der bräunlichen Pigmentflecken (Reste umgewandelten Blutstoffes) — so führt die künstliche Stauung das erste Stadium in das zweite über, das dritte in das zweite wieder zurück. So wirkt sie verdeutlichend auf die noch unentwickelten Roseolen und auf die bräunlichen, schon verblässenden Schlußfleckchen. Schon nach einer Minute sieht man Effloreszenzen aufschießen, wo zuvor derlei nicht zu sehen war. Die Wichtigkeit der Methode sieht Rostoski darin, daß Fälle aufgeheilt werden, bei denen das Exanthem schnell verschwand, oder wegen dunkler und unreiner Haut nicht erkannt wird; ebensowenig wie nach dem Ablassen (Fränkel hat die Flecke noch nach Wochen wiederherstellen können). Die Vermutung, daß die Methode auch für exanthemfreie Fleckfieberfälle wichtig werden könnte, trifft nach unseren Erfahrungen zu. Für Körperstellen, die der Schlauchstauung nicht zugänglich sind (Rücken, Bauch) benutze ich mit dem gleichen guten Erfolge den trockenen Schröpfkopf. Der Vorzug des Verfahrens nach Dietsch liegt in der Kurzfristigkeit ( $\frac{1}{2}$ —1 Minute). Es ist daher nicht mit der ursprünglichen, von den Franzosen als *signe du lacet* beschriebenen und zunächst bei *Peliosis rheumatica* angewandten 15—30 Minuten währenden Stauung zu vergleichen. Das Phänomen, bei uns unter dem Namen des Rumpel-Leedeschen als ein regelmäßiges bei Scharlach bekannt (Umwandlung vorhandener Roseolen in Petechien oder Auftreten von Petechien vor den Roseolen), findet sich indes auch bei Influenza, perniziöser Anämie mit hämorrhagischer Diathese, gelegentlich auch bei Gesunden, vorzugsweise Blondem. Diagnostisch ist das Symptom (von Jan Pioro für das Fleckfieber empfohlen) nur mit großer Vorsicht zu verwerten (Rostoski). Sterling sieht seine Bedeutung vorzugsweise in der Ermöglichung der Frühdiagnose. Es träte 1—2 Tage vor dem Exanthem auf und sei immer negativ bei Typhus abdominalis.

Auf einem vollkommen neuen Wege hoffen Weiß und Hanfland die Differentialdiagnostik der verschiedenen Roseolen zu fördern: Die Methode geht von den Versuchen Spalteholz' aus, durch ätherische Öle Gewebe, Organe, ganze Organismen (Föten) durchsichtig zu machen. Sie hatte zunächst zum Ziel, durch Sichtbarmachung der Kapillaren an der Nagelfalz für die mannigfachen Stauungserscheinungen bei Arteriosklerose, vor allem bei Nephritis, für vasomotorische Störungen verschiedener Art ein neues diagnostisches Hilfsmittel zu gewinnen. Durch eine wesentlich vereinfachte Technik sind nun auch die Roseolen näher zu studieren. Benötigt werden Zedernöl, der Tubus eines Mikroskops für etwa 50fache Vergrößerung, eine Lichtquelle, die seitlich von ihm angebracht wird. Die von E. Fränkel im Gebiet der Fleckfieberroseole

gefundenen Wandnekrosen und die infolge Stenosierung resp. hyaline Thrombosierung gesetzten zirkumskripten Zirkulationsstörungen müßten natürlich ein besonders gutes und geeignetes Objekt für die neue Methode abgeben. In der Tat zeigte sich, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen der Fleckfieberroseole und etwa den Typhusroseolen besteht. Bei den letzteren entsprechend den histologischen Befunden — metastatische Ablagerung der Typhusbazillen in den Lymphräumen der Haut und folgende entzündliche bis nekrotische extravaskuläre Vorgänge an Papillarkörper und Oberhaut — mäßige Erweiterung der Papillararterien ohne sonstige Veränderungen; bei der Fleckfieberroseole dagegen starkes Hervortreten von Geflechten oberflächlicher Venen mit weitgehender Anastomisierung, abnorm enges Lumen der arteriellen Gefäßstäbchen, Verzögerung der Blutströmung (körnige unterbrochene Strömung infolge Unebenheiten in der Intima und Steigerung der Reibungswiderstände). Prinzipiell wird das pathologisch-anatomische Bild in ihr lebendig. Ob aber und in welchem Ausmaß sich die einzelnen Entwicklungsstadien der Roseolen (und des Vor-exanthems, sowie des durch Stauung beschleunigt auftretenden und wieder sichtbar gemachten Exanthems) bei der Methode darstellen, steht vorerst dahin.

E. Fränkel hat die Veränderungen der Roseolen nach der **pathologisch-anatomischen Seite** hin weiterverfolgt. An einem am 15. fieberfreien Tage exzidierten Stück fand er einen spindelzelligen Charakter der die erkrankte Arterie in Knötchenform umgebenden Zellen. In der Folge (53. fieberfreier Tag) nehmen sie mehr eine polygonal-eckige Beschaffenheit und Größe an. Da die für das Fleckfieber charakteristischen Veränderungen — Nekrose umschriebener Teile der Wandschichten und des Gefäßumfanges — sowie Periarteriitis nodosa in allen inneren Organen gesehen wurden und sich sichtbar langsam umwandeln, scheint auch das anatomische Substrat für die zögernde Fleckfieberrekoneszenz gegeben. Nur muß man sich nicht darauf einstellen, die Gefäßveränderungen überall und zu allen Zeiten zu finden. Es kommt oft zu Knötchenbildung ohne Gefäßwandschädigung; wie auch — zumal im Frühstadium — die mantelartigen Infiltrationen um die Arteriolen keine Knötchenform gewinnen. In gleicher Weise treten die Veränderungen nicht in den verschiedenen Organen gleichzeitig und gleich deutlich auf. Einmal prävaliert das Gehirn, einmal die Haut. Und im Hirn stellt nicht immer der Boden des vierten Ventrikels den Vorzugssitz dar (Ceelen), sondern oft die Gegend der Aquaeductus Sylvii. Sehr deutlich ist die Knötchenbildung in den Hoden, wenig scharf abgesetzt ist sie in den Nieren, in der gelegentlich (ebenso wie unter dem Perikard, der Pleura, in der Schleimhaut des Magens und Darms und Harnblase) sich kleinste Blutungen abheben. Am wenigsten deutlich sind die Knötchen außer im Herzen, in der Leber, wo meist die spezifische Form und die perivaskuläre Anordnung fehlen. So sicher es allgemein hin ist, daß nekrotisches Gewebe Leukozyten anlockt, so energisch lehnt Fränkel ihre primäre Beteiligung an der Knötchenbildung ab.

In manchem Belang wertvoll mußte die Entscheidung der Frage sein, wann und in welcher zeitlichen Folge sich die Fleckfieberknötchen entwickeln. Ceelen (und ebenso Nicol) sehen in der Intimaschädigung, die zur Nekrose der Endothelien und zur Ausfüllung des Gefäßlumens führen, das Primäre; daran schließt sich die Vermehrung der adventitiellen Zellen mit Ansammlung von Lymphozyten und aus Plasmazellen in den perivaskulären Lymphräumen und schließlich

Übergreifen auf die begrenzende Hirnsubstanz. Jaffé bestreitet die Allgemeingültigkeit dieser Folge. Aus der Tatsache, daß sehr häufig in den typischen Knötchen die Gefäßschädigungen nicht nachzuweisen sind, schließt er, daß nicht die Endothelschädigung die Ursache der Knötchenbildung ist; vielmehr daß der produktive Reiz des Fleckfiebersvirus für beide Erscheinungen verantwortlich ist. Auch er fand, daß die Veränderungen noch nach Wochen nachweisbar waren. Die Ausführungen von Herzog und von Kuczynski bestätigen im wesentlichen Ceelens Angaben „Weg von innen nach außen“ und scheinen die Gefäßbeschädigungen als regelmäßiges Vorkommen anzuerkennen, die Endothelzellnekrose als die Grundlage des Gefäßprozesses. Wesentlich ist, daß die perivaskulären Herdchen am 7. Krankheitstage noch nicht, am 9. Tage nur angedeutet waren. Die Annahme, daß lediglich die Arterien (Präkapillaren und Kapillaren) betroffen werden, konnte Reinhardt durch den Nachweis erweitern, daß besonders im Unterhautfettgewebe auch die Venen die charakteristischen Veränderungen aufweisen können. Der Gegensatz in den Auffassungen von Jaffé einerseits, andererseits von Fränkel, Ceelen, Herzog erschwert natürlich die Vorstellung von dem Zustandekommen dieser pathologisch-anatomischen Besonderheit. Handelt es sich um eine diffuse Giftwirkung der im Blute kreisenden Erreger oder um das Eindringen dieser Erreger in die Gefäßwand? Herzog fand, daß die primären Veränderungen nur in der Nekrotisierung einiger weniger Intimazellen bestehen. Das auslösende Moment, die Rickettsien, glaubt Kuczynski gesehen zu haben. Nicol konnte dagegen weder in den Endothelien der Intima, noch in den Leukozyten und Zellherden außergewöhnliche Gebilde finden. Eine Vermehrung der „Erreger“ konnte Kuczynski freilich nicht erkennen. Er fand sie auch nicht in den Knötchen. Der Entzündungsprozeß, den sie auslösen, führe zu ihrer Vernichtung. Eine erneute Ausschwemmung der Rickettsien sei also nicht anzunehmen, um so mehr, als das Fleckfieber keinen schubweisen Verlauf habe. Jaffé setzt zwar auch ein primäres Befallensein der Endothelzellen voraus. Es finde indes ein Parallelismus in den Entwicklungen der Erreger in den Endothelien und den Knötchen statt, dergestalt, daß die Zelle, in der die Erreger sich vermehren, erst abstirbt und nekrotisch würde, nachdem das Knötchen voll ausgebildet sei.

So zutreffend darum gemeinhin die Ansicht Fränkels ist, daß zumal aus der Periarteriitis und ihrer zögernden Rückbildung die Diagnose Fleckfieber noch zu einer Zeit gestellt werden kann, wo die meisten anderen diagnostischen Methoden bereits versagen, so ungewiß wird die rein pathologisch-anatomische Diagnose in der ersten Krankheitswoche, in der die typischen Formen noch nicht erschienen oder entwickelt sind. Es kann auch nicht unwichtig werden, ob es Fälle gibt, in denen die Gefäße unbeschädigt bleiben. Daß eine grobe Durchmusterung — ohne Anwendung von Serienschritten — nicht immer zum Ziele führt, geht indes aus den vorliegenden Nachrichten hervor.

Dieses erklärt das Bestreben nach weiteren diagnostischen Methoden handlicher Art. Als solche hat Wiener die Untersuchung des Urins mit dem **Jennerfarbstoff** empfohlen (4 ccm Harn mit 4 ccm Äther, 1—2 mal schütteln, Hinzufügung von 3 Tropfen Jenner, 10 Tropfen 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub>iger Hypermanganlösung in 2 ccm Wasser; 1—2 mal schütteln). Bei Verwendung frischen Harns träte — im Falle von Fleckfieber — eine intensiv-grüne (olivgrüne) Färbung auf. Da die Diazo-reaktion wegen ihrer Vieldeutigkeit unverwendbar bleibt, erregte die Wiener-

Reaktion um so größere Hoffnungen, als sie gleich am Krankenbett ausführbar war. Zu diesem Zwecke vereinfachte Dreist das Verfahren, indem er zu dem 1 ccm frisch gelassenen Harnes 10 Tropfen Kaliumhyperpermanganatlösung zusetzte und dann bei Zutropfen von Jennerfarbstoff schon bei 3—4 Tropfen den Farbumschlag ins Grüne feststellte. Die Reaktion soll schon vor dem Auftreten der Weil-Felix-Reaktion positiv sein. Indes die Hoffnungen haben sich nicht erfüllt. Rothacker, der ihr Zustandekommen mit dem Zerfall von Blutkörperchen, vornehmlich von Leukozyten erklärt, fand sie zwar in 100% aller Fleckfieberfälle schon am 2. Krankheitstage bis 3—4 Tage nach der Entfieberung positiv, sah sie aber auch bei schwerer Tuberkulose, Miliartuberkulose, unbehandelter chronischer Malaria und Pneumonien im Stadium der Lösung. Da diese Krankheiten aber mühelos vom Fleckfieber unterschieden werden können, bestünde zu Recht, daß positive Wiener-Reaktion jedenfalls Verdacht erregt. Gewichtiger wären die Nachweise von Synwoldt, die die Reaktion nicht nur auch bei Typhus und Masern, sondern bei Gesunden fand. Indessen werden die Ergebnisse fraglich, da sie von einer grünlichen Opaleszenz spricht, die sich je nach Beobachtung bei auffallendem oder durchfallendem Lichte unterschiedlich verhält. Der positive Wiener ist keine Opaleszenzfrage; sondern ein eindeutiger Farbumschlag. Bestimmender ist, daß sie bei Typhus, Pneumonien, Variola vor dem Erscheinen des Initialeranthems und im Erysipel in 50 und mehr Prozent positiv ist (Romanofski). Diese Angaben, vor allem die Nachweise aus unserem Seuchenlazarett (Neukirch), daß die Reaktion auch im Fleckfieber kaum in 50% der Fälle positiv ist und daß sie mehr oder weniger häufig bei allen Infektionskrankheiten auftritt, besonders oft zudem bei Pneumonien, Malaria tropica, Lungentuberkulose nehmen der Methode jede entscheidende Bedeutung in praktischem Belang, wodurch natürlich ihr biochemisches Interesse nicht gemindert wird. Vielleicht führt hier der Hinweis auf das öftere Vorkommen bei (fieberlosem) Ikterus weiter. Ähnliche Erfahrungen hat auch Krause gemacht, der mit dem Mai-Grünwald Farbgemisch arbeitete (5 ccm Harn + 5 Tropfen 1‰iger Kaliumpermanganatlösung. Ausschütteln mit 3 ccm Äther.) Nach Zufügung eines Tropfens Mai-Grünwald wird in den ersten Krankheitstagen der untere Teil grasgrün, der obere blau. Die Probe soll schon vom ersten Tage an positiv sein, sich aber — allerdings nur in vereinzelt Fällen — bei anderen Infektionskrankheiten finden.

Die Hoffnungen, die auf das **Radiergummiphänomen** gesetzt worden sind, haben sich nicht erfüllt. Es scheidet differentialdiagnostisch aus, da es sowohl bei Typhus und bei sonstigen Fieberkranken, sowie auch bei normalen Menschen auszulösen ist (Pichler); bei der epidemischen Meningitis sah es auch Grundmann. Die Voraussetzungen scheinen zu sein: eine erhebliche Labilität des Vasomotorenapparates in Verbindung mit einer (durch sie, durch Kapillarbeschädigung oder sonstwie gesetzten) Unterernährung der Haut, die sich während der Krankheit durch stärkere Trockenheit, in der späteren Rekonvaleszenz durch erhebliche Schilferung äußert.

Dagegen scheint im **Blutbild** allmählich ein differentialdiagnostisches Hilfsmittel zu erstehen. Die ursprünglichen Angaben und Zählmethoden hatten letztthin alle Erwartungen zerstört. Es war ein Schwanken in einer nicht mehr verwendbaren Breite. Die ursprüngliche Angabe Bofingers über das Vorkommen von Anisozytose, Poikilozytose, Schistozytose dürften sich einfach

auf schwere begleitende Anämien beziehen. Gemäß dem allgemeinen Parallelismus zwischen Zahl und Gestaltsveränderung der Erythrozyten ist es durchaus zutreffend, wenn Elkeles vereinzelt gefundene Abweichungen als die Regel beim Fleckfieber ablehnt. Für die absoluten Leukozytenzahlen ist eine feste Formel nicht gefunden worden. Auch in den ersten Tagen wird eine Hyperleukozytose mäßigen Grades angegeben, während andere Autoren erneut das Bestehen einer Leukopenie behaupten. Wenn diese in Bestätigung der Erhebungen von Matthes auch nie die extreme Tiefe erreicht, als sie etwa bei Bauchtyphus statthat, so glaubt Zacharias, daß die untere Grenze noch unter 5000 liegen kann. Schürer gibt für den 5. und 6. Tag Zahlen von 3200 bis 3500 an. So wird die These entwickelt, daß das Blutbild im Fleckfieber im Zeichen eines enormen Leukozytenverbrauches steht und einer reaktiven Leukozyten-Neubildung. Welches Beweismaterial bieten hierfür die Prozentverhältnisse der einzelnen Zellformen an? Es wird erneut bestätigt (Elkeles, Zacharias), daß im Beginn der Krankheit als Folge eines irgendwie gearteten Reizungsprozesses — durchaus also nicht als Folge von bronchopneumonischer Komplikation! — eine neutrophile Leukozytose zu verzeichnen ist, die in mehr oder weniger raschem Tempo in eine relative Lymphozytose gewissermaßen als Ausdruck „der Erschöpfung des Knochenmarkes“ übergeht. Die Angabe, daß die Mononukleären relativ vermehrt seien, wird bestätigt (Schiff) und abgelehnt (Zacharias). Sie schwanken nach den Tagen und oft nur um die Achse des Normalen; und ihre gelegentliche Vermehrung könnte als Begleiterscheinung der neutrophilen Leukozytose und der später einsetzenden Lymphozytose zu verstehen sein (Elkeles). Die Eosinophilen sind anfänglich vermindert; bestritten wird, daß sie, wie auch Schiff und Schürer angeben, ganz verschwinden. Sie steigen in der Folge leicht an. Ihr Wiedererscheinen will den Beginn der Entfieberung verkünden. An pathologischen Zellen kommen nur (indes nicht nur wie Rabinowitsch angibt nur in der ersten Woche, sondern später, zuweilen noch in der Rekonvaleszenz) Türksche Reizformen und Plasmazellen mit tiefblauem Protoplasma in größerer oder geringerer Zahl vor (Schiff). Daß in den Polynukleären aus der Tendenz des Kernes zur Gliederung und Fragmentierung vielfach Granula hervorgehen, wird von allen Untersuchern bestätigt. Fraglich bleibt ihr Verhältnis zu den „Einschlüssen“. Ihre Abgrenzung ist jedenfalls sehr schwierig. Die Autorität von Prowazek verbietet zwar ihre Sonderart anzuzweifeln, verhütet aber nicht, daß in den Nachuntersuchungen ein dauerndes Durcheinander entsteht. Immerhin: diese Zellveränderungen und die besonderen Zellformen bleiben nicht auf das Fleckfieber beschränkt. Elkeles glaubt aus seinen Ergebnissen für die Differentialdiagnose zwischen Typhus und Fleckfieber diese Anhalte gewinnen zu können: Ausgesprochene Hyperleukozytose von etwa 12 000 aufwärts schließt in allen Stadien der Krankheit Typhus aus. Ausgesprochene Leukopenie von etwa 4500 abwärts spricht in allen Stadien der Krankheit für Typhus und gegen Fleckfieber (hier ist einschränkend zu sagen: in allen Stadien vielleicht mit Ausnahme der ersten Tage) Normalzahlen und geringe Hyperleukozytose bis 12 000 sprechen erst vom Ende der zweiten Woche gegen Typhus. Man erkennt leicht, daß für die gerade in der ersten Woche schwierige Diagnostik nur geringer Eintrag ist. Hier überwiegen bei beiden Krankheiten die uncharakteristischen Mittelwerte von 5000—10 000. Zacharias versucht darum

mit Recht gerade aus den Verhältnissen des 3.—5. Krankheitstages weiter zu kommen und unterstellt, daß der Nachweis zahlreicher polynukleären Zellen mit jugendlichen basophilen Granulationen diagnostisch verwendbar ist, polynukleäre Leukozytose auch bei niedriger Gesamtleukozytenzahl.

Einen Fortschritt in den Erkenntnissen führten die Untersuchungen von Schilling und Schiff herbei, die im einzelnen die Arnehtsche Verschiebung verfolgten. Sie kommen dabei zu wesentlich anderen Ergebnissen als Elkeles, der in diesem Belang Unterschiede zwischen Typhus und Fleckfieber nicht auffinden konnte. Die Methode beschränkt sich auf die Differentialleukozytenzählung, wobei durch Nachziehen des Bluttröpfens mit einem Deckgläschen über den Objektträger die wichtigen Randfelder gut erhalten bleiben. In der ersten Woche wächst von Tag zu Tag die Zahl jener Formen, die auf eine Reizung des myeloischen und des lymphozytischen Systems hinweisen: jugendliche und stabkernige Frühformen der Lymphozyten. Am Ende der ersten Woche Zunahme der Leukozyten und Höhepunkt der Stabkernigen (bis 60%). In der zweiten Woche bei weiterer Vermehrung der Gesamtzahl rasche Abnahme der Stabkernigen bis 20%, um in der Entfieberung zur Norm zurückzukehren. Um diese Zeit das „bunte Blutbild“, das Schilling so beschreibt: „Nicht die regelmäßigen, reifen und typischen Formen des normalen Blutausstriches, nicht die Einförmigkeit der septischen Neutrophilen oder der Lymphozytosen des Typhus: jede Zelle macht einen besonderen atypischen Eindruck: die Lymphozyten oft breitleibiger, die großen Mononukleären bläulicher im Protoplasma, jugendlicher, mannigfaltiger in der Form; selbst endotheloide Spindelzellen mit Vakuolen werden gefunden. Reiz- und Plasmazellen tragen zu dem bunten Eindruck mit ihrem lebhaft blauen Protoplasma bei.“

Die stärksten Ähnlichkeiten hat dieses Bild mit den Masern und Pocken (bei denen indes erhebliche Eosinophilie). Besser gelingt die Abgrenzung gegen Pneumonie, Meningitis und Sepsis, bei denen die Verschiebung einen weit stärkeren jugendlichen Charakter hat: Zahlreiche Jugendliche und oft Myelozyten (bei Rückgang der Lymphozyten). Beim Typhus neben Leukopenie und Lymphozytose Neutropenie und eine Kernverschiebung, die in der Regel allein aus Stabförmigen besteht, deren oft sehr dunkle ungefelderte Kerne den degenerativen gegen den regenerativen Charakter des Fleckfiebers bieten. Wenn natürlich die Symptomatik nie außer acht gelassen werden kann, so erfährt hier die Klinik eine wesentliche Bereicherung: sie erregt Verdacht und kontrolliert den Weil-Felix.

Überraschend spät ist versucht worden, aus der Untersuchung des Liquors Hilfsquellen für die Diagnose zu gewinnen. Überraschend spät: weil nach den anatomischen Veränderungen am Gehirn und den klinischen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems die Annahme einer Mitbeteiligung der Meningen und des Liquors nahe lag. Nach der anatomischen Richtung ist die Veränderung der weichen Hirnhäute von Herzog dargelegt worden. Auch hier waren die Gefäße typisch verändert. Im übrigen zellreiche Infiltration, die sich aus großen pigmentierten Elementen, großen einkernigen, z. T. mit Erythrozyten und kleinen Lymphoidzellen beladenen Phagozyten und besonders aus lymphoblastischen Formen, Plasmazellen und basophilen kleinen Lymphozyten zusammensetzten. Ödeme der Meningen (zugleich Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit) sind ein nahezu regelmäßiger Befund.

Die Liquoruntersuchungen, für welche die vielfach und planmäßig vorgenommenen therapeutischen Bemühungen das Material gaben, haben diese Ziele: 1. die Druckverhältnisse festzustellen, 2. die Durchgängigkeit für Toxine und Bakterien, Agglutinine, Hämolysine (Normalambozeptoren) und Zellen zu prüfen. Die Angaben über den Druck zeigen eine kaum noch verwendbare Variationsbreite, zwischen starkem Überdruck und Herabsetzung. Zutreffend ist wohl die Bemerkung von Matthes, daß er verschieden hoch ist. Auch im Einzelfalle während der verschiedenen Phasen der Krankheit! Nach unseren Erfahrungen ist eine zeitliche Abhängigkeit nicht zu erkennen. Selbst bei extremsten entzündlichen Hydrozephalus, bei denen auch die symptomatischen Erscheinungen die zentrale Drucksteigerung anzeigten, überraschte oft der herabgesetzte Druck bei der Punktion. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß hierbei ein Parallelismus mit der Blutdrucksenke besteht, wenn nicht gar ein Abhängigkeitsverhältnis, durch das die erwarteten Resultate aufgehoben werden.

Der Eiweißgehalt dürfte, auch um die Entfieberungszeit als normal oder wenig vermehrt angesehen werden. Eine nahezu regelmäßige Erscheinung ist die Pleozytose. Der gelegentlich zutage tretende Widerspruch löst sich in der Weise auf (Müller), daß diese Zellmehrung sich erst allmählich entwickelt. Auf der Höhe der Krankheit zumal gegen Ende der zweiten Woche erreicht sie ihr Maximum, um in der Rekonvaleszenz langsam zu verschwinden. Die Schwere des Falles scheint für diesen Vorgang unerheblich zu sein (Starkenstein). Gefunden werden vorzugsweise Lymphozyten und polynukleäre Leukozyten. Heilig hat diese Zellen des Näheren untersucht. Ihm fiel ihre Vielgestaltigkeit auf. Neben kleinen zahlreiche sehr große Lymphozyten. In den Leukozyten Vorwiegen der segmentkernigen. Eine Besonderheit bilden Zellen, deren einziger Kern exzentrisch liegt und deren Protoplasma in der Kernnähe fein granuliert ist gegenüber dem übrigen, blasig ausgestülpten. An dem „Blasen“-rande sind feine Körnchen abgesetzt, die (besonders bei starker Abschnürung dieses Protoplastenteiles) wie ein dunkler „Siegelring“ erscheinen. Auch in den Leukozyten und den kleineren mononukleären Lymphozyten finden sich diese „Siegelringe“ — „in jedem Falle von Fleckfieber“. „Polymorphismus, Leukolymphozytose, Siegelringe“ sind schon am zweiten Tage, also wesentlich vor dem Auftreten der Weil-Felix-Reaktion, nachweisbar.“ Bestätigt sich dieser Befund und gelingt auch sonst die Abgrenzung dieses Liquorbildes gegenüber den anderen Infektionskrankheiten, so böte sich hier ein wesentliches diagnostisches Hilfsmittel an.

Nachdem durch die Weil-Kafka-Hämolysinreaktion eine Methode geschaffen war, die unabhängig von der Zell- und Eiweißvermehrung die Permeabilität der Meningen zu prüfen ermöglichte und schärfere Abgrenzungen gestattete, war der Nachweis auch für die einzelnen Infektionskrankheiten gegeben. Die Frage nach der Durchlässigkeit von Toxin und Erreger scheidet beim Fleckfieber zunächst aus. Dagegen ließ sich zeigen (Fuchs), daß — im Gegensatz zu Typhus und Paratyphen, deren Liquorwidal fast immer selbst bei hohem Serumtiter negativ ist — der Agglutiningehalt des Liquor gegenüber  $X_2$  im Fleckfieber positiv ist; da er aber in seinen Titerhöhen von denen des Blutes unabhängig ist, so kann er nicht auf rein physikalischen Diffusionsverhältnissen, sondern tatsächlich durch eine abnorm gesteigerte Durchlässigkeit der Meningen

bedingt sein. Die Durchgangsfähigkeit der Agglutinine als solche — gemessen an dem Übergang in die Transsudate oder Föten — ist zwischen diesen Krankheiten nicht unterschiedlich (Starkenstein).

Unabhängig voneinander haben Felix und Starkenstein gezeigt, daß auf der Höhe der Erkrankung komplette Hämolyse auftritt. Die Reaktion erreicht um die Entfieberung ihr Maximum, um dann abzunehmen. Das Komplement verschwindet rascher als der hämolytische Ambozeptor. Ein Unterschied nach der Schwere der Fälle ist nicht vorhanden. Auch die leichtesten zeigen diese Permeabilität. Die Durchlässigkeit der Meningen ist allgemein und regulär erhöht, was sich auch darin äußert, daß Typhus- und Paratyphusagglutinine beim Fleckfieber in ähnlicher Weise durchtreten wie die gegen die X-Stämme gerichteten (Weil). Da beim Meningismus die Hämolsinreaktion negativ ist, da andererseits die anatomische Untersuchung eine Veränderung der Meningealgefäße und solche in der Richtung der Leptomeningitis aufgezeigt hat, so ist die erhöhte Durchlässigkeit nicht mehr nur auf Störungen der filtrierenden Fähigkeit zurückzuführen.

Die zeitliche Verbundenheit dieser Hämolyse scheidet diese Erscheinung jedenfalls aus der Frühdiagnostik aus. Ähnliches gilt — wenn in minderem Grade — für die Verwendung der **progressiven Taubheit**. Den Gehörstörungen ist im Fleckfieber nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt worden. Die meisten Forscher beschränken sich auf die Angabe, daß Schwerhörigkeit vorkommt. Die objektiven Zeichen sind wenig stark ausgeprägt und wenn man von den sehr häufig zu findenden kleinen Hämorrhagien am Trommelfell absieht — Grünwald bezeichnet sie als Mittelohrexantheme — so erstreckt sich die Ohrbeteiligung vorwiegend auf die nervösen Elemente, wahrscheinlich nur auf den N. cochlearis (Lehmann). So gering auch die Zahl anatomischer Untersuchungen ist, die subjektive Hörprüfung gibt von Tag zu Tag fortschreitende Vertaubung. Tschawoff hat auf dieses typische Symptom hingewiesen, ohne daß es besondere Beobachtung gefunden hätte. In primitiven, aber reihenweis durchgeführten Hörprüfungen, die später mitgeteilt werden sollen, ließ sich eine schon um das Ende der ersten Krankheitswoche ansteigende Kurve der oft bis in Vertaubung endenden Höreinschränkungen erkennen, die erst allmählich in der Rekonvaleszenz zur Norm zurückkehren (Zlocisti). Da diese Erscheinung durchaus nicht auf die schwereren Fälle beschränkt ist und sie gewißlich mit den anatomischen Veränderungen im Gefäßsystem für das innere Ohr zusammenhängen, wird die Diagnostik daraus Nutzen ziehen können. Und gleiches gilt für die **Blutdrucksenkung**, auf die Munk zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Auch wir konnten zeigen, daß auch ihre Werte sich in eine deutliche Kurve zusammenfügen lassen.

Schürer legt gerade für die Frühdiagnose auf das **psychische Verhalten** der Erkrankten großen Wert. Im Typhus Teilnahmslosigkeit, Verlangsamung im Ablauf der Vorstellungen, Schwerbesinnlichkeit, verzögerte, gehemmte Reaktion auf Reize. Der Exanthematiker ist bis zum ausgesprochenen Vernichtungsgefühl ängstlich erregt mit beschleunigtem Vorstellungsablauf, starkem Rededrang; gelegentlich Euphorie. Dieser seelischen Art soll auch der Gesichtsausdruck entsprechen. Das „Fleckfiebergesicht“ sei bezeichnet durch besonders auffallende Falten der Stirn, Spannung der Muskulatur, hochgezogene Augenbrauen, Mitflattern im Gebiet des unteren Fazialisastes, lebhafte Rötung,

Zyanose der Lippen, Schwellung und Rötung der Bindehaut. Im Gegensatz dazu der ruhige, verträumte, schlaftrunkene Gesichtsausdruck des Typhuskranken.

Einige Worte nur über die **Kutisreaktion**. Jacobsthal hatte die Hoffnung, daß durch sie außer dem diagnostischen Interesse vielleicht Anhalte für die Bewertung der als Erreger angesprochenen Bakterien gewonnen würden. Er schlug vor, Läuseextrakt zu verwenden. Friedberger und van der Reis gingen dieser Anregung nach, indem sie mit  $X_{19}$  subkutan impften. Sie stellten fest, daß Fleckfieberkranke die Einspritzung in der großen Mehrzahl der Fälle reaktionslos vertragen, während bei Gesunden meist eine Entzündung auftritt. Ähnliche Beobachtungen machten wir. Die Erhebung, daß nichtfleckfieberkranke Tuberkulose diese Reaktion später zeigten, mußte mit der Notiz bei Gergely zusammengestellt werden, daß bei tuberkulösen Exanthematikern die  $X_{19}$ -Antikörperbildung herabgesetzt ist.

## V.

Als eine Methode von entscheidender diagnostischer Bedeutung — und damit zugleich richtunggebend für die Epidemiologie — hat sich gegenüber der vollkommenen Verkennung der Tatsachen in Gotschlichs Bericht in den „Ergebnissen“ allein erwiesen und durchgesetzt die serologische Reaktion von Weil und Felix. Die Erkenntnis der Laus als Infektionsvermittler, der pathologisch-anatomischen Veränderungen und die **Weil-Felix-Reaktion** sind die drei fundamentalen Besitztümer der modernen Fleckfieberforschung zugleich siegessichere Genossen im Kampfe gegen diese Seuche.

Bei sorgfältiger und oft wiederholter Untersuchung von Blut, Stuhl und Harn unklarer „typhöser“ Fälle (nicht also „zufällig“ wie auf Grund falscher Information in dem Reskript des preußischen Ministeriums des Innern vom 14. II. 1917 angegeben wird) fanden Weil und Felix einen Mikroorganismus, der weder von Typhus-, Paratyphus A und B noch von den Dysenterie-Immunsenen, jedoch mit dem Eigenserum in einem hohen Titer agglutiniert wurde. Die kulturellen Eigenschaften dieses Mikroorganismus (blaue Kolonien auf Drygalski, farblose auf Endo; Traubenzucker- und Milchzuckervergärung, Gelatineverflüssigung) heben ihn sowohl aus den Typhus-, Paratyphus-, Dysenteriereihen wie aus den Koligruppen heraus und machten es wahrscheinlich, daß er als ein Proteusstamm angesehen werden muß. Nach dem verschiedenen Grad der Agglutinabilität teilten Weil und Felix die aus dem mannigfachen Material gefundenen Stämme in zwei Gruppen ein, von denen die „schwer agglutinable“ durch den Typhus  $X_2$  dargestellt wird. Wie die Vergleichskurven erweisen, laufen die Titerhöhen beider Stammtypen nicht parallel, nur durch die Höhendifferenz getrennt. Vielmehr hat  $X_{19}$  vor  $X_2$  voraus, daß die Agglutination früher auftritt, länger verharrt und im Verlauf der Erkrankung außerordentlich hohe Werte bis 1 : 20 000, ja 1 : 50 000 und darüber erreichen kann. Die Methode hat sich allerorten schnell eingeführt. Ihre Vorzüge sprangen in die Augen. Sie war ohne große Apparatur auszuführen, setzte keine besondere Schulung und Übung voraus, gab schnelle und sichere Resultate, auch aus dem

Serum von Leichenblut und erwies sich je länger desto mehr als spezifisch, jedenfalls als spezifisch in dem Sinne, daß sie nur beim Fleckfieber auftrat. Bei den vielfach vorgenommenen Kontrolluntersuchungen zeigte es sich, daß alle praktisch in Frage kommenden und differentialdiagnostisch wichtigen Krankheiten (vorzugsweise alle Infektionskrankheiten, die akuten Exantheme, Lues, Tuberkulose usw.) negative Resultate geben (Steiner-Vitecek, Berger, Cančic, Dietrich, Epstein und Morawetz, Sachs, Öttinger, Kollé und Schloßberger, Jacobitz, Martini, Zlocisti, Gergely, Croner, Schürer und Stern u. a.<sup>1)</sup>). Sie bleibt auch negativ in den Fällen von Ruhr, aus deren Stuhl sichtbar stark pathogene *Proteus vulgaris*-Stämme gezüchtet wurden (Engel). Die Zahl der positiven Fälle wird bald als 100% angegeben (Dietrich, Zlocisti), bleibt aber in allen Versuchsreihen weit über 90%, ein Verhältnis, das selbst der Widal-Grüber niemals erreicht hat. Immerhin fehlt es nicht an einer Reihe von Versagern, und zwar in doppeltem Belang. Einmal wird behauptet, daß in einer geringen Zahl klinisch sicherer Fleckfieberfälle die Reaktion ausgeblieben (Croner), dann aber, daß sie bei Erkrankungen, die Fleckfieber „ausschließen ließen“, aufgetreten sei (Jacobitz). Die letzte Gruppe ist freilich außerordentlich klein. Der Fall von Anders ist nur mit großer Skepsis aufzunehmen. „Typhoid“ ohne bakteriologischen Befund. Einmaliger, hoher, sofort verschwindender Widal (Impfung kurz vorher). Konjunktivitis, relative Pulsverlangsamung. Pathologisch-anatomisches Bild der Roseolen durch Fehlen der Wandnekrosen und Endothelwucherung uncharakteristisch, aber eher für Fleckfieber als für Typhus sprechend. Im Gruppengebiet Fleckfieber. Die Bradykardie ist sehr häufige Erscheinung im Fleckfieber! Am 5. Tage petechiales Exanthem, das nach Verschwinden wieder hervorgerufen werden kann. Weil-Felix niedrig, aber noch am 52. Tage nachweisbar.

Von den zwei von Jacobitz festgestellten, hierher gehörigen Fällen scheidet der eine mit (wie festgestellt?) zentraler Pneumonie aus. Wie sich denn überhaupt gezeigt hat, daß in den an Seuchenherden angrenzenden Bezirken alle anamnestic Angaben der einfachen Leute nur skeptisch aufzunehmen sind. Allen Absperrungsmaßnahmen zum Trotz findet ein untersirdischer Verkehr statt. Mühlens und Stojanoff haben gelegentlich bei Rekurrens positiven Weil-Felix gefunden, weisen aber selbst darauf hin, daß (schon rein klinisch) Mischinfektionen mit Fleckfieber wahrscheinlich waren, und daß (Seyfarth) das Vorhandensein des Weil-Felix bei Malaria und Rekurrens der Ausdruck einer voraufgegangenen abgelaufenen Fleckfiebererkrankung ist. Wir selbst haben bei einigen hundert Rekurrensfällen immer negativen Weil-Felix gefunden. Unter 900 Kontrollfällen sah Dienes (bei 200 Typhus- resp. Paratyphus) gelegentlich einen mehr oder weniger hohen Titer gegen  $X_{19}$  auftreten, wobei ihm mehrfach die nur teilweise Ausflockung als Zeichen von unkompletter Reaktion auffiel. Dienes selbst ist geneigt, diese Beobachtungen nur vorsichtig aufzunehmen, da sich die Kranken in verseuchten Gegenden aufgehalten haben. Nur Popoff, der früher für den Plotz-Bähr-Olitzkischen anaerob wachsenden Bazillus als den Erreger des Fleckfiebers aufgetreten war, steht der Weil-Felix-Reaktion prinzipiell skeptisch gegenüber, weil die Agglutinations-

<sup>1)</sup> Auch englische Forscher (Craig und Fairley) haben jetzt die Angaben bestätigt, nachdem ein X-Stamm in Jerusalem gefangen genommen war.

reaktionen überhaupt für die Differentialdiagnosestellung der Typhus-Paratyphus- und Fleckfiebererkrankungen nicht zu verwerfen seien. Zu dieser Stellungnahme wird Popoff geführt durch die Feststellung, daß auch bei Typhus- und Paratyphusfällen, bei denen die Diagnose durch Züchtung der spezifischen Erreger gesichert war, eine Mitagglutination des  $X_{19}$  zu erheben war. Daß prinzipiell die Weil-Felix-Reaktion in beweislicher Titerhöhe beim Typhus und den Paratyphen negativ ist, ist in vielen hundert Fällen bei deutschen Soldaten, deren Anamnese gewährleistet war, in unserem Lazarett konstatiert worden, ebenso wie auch Mühlens und Stojanoff — auf dem gleichen Gebiet! — in drei sicheren Paratyphus-A-Fällen den Weil-Felix negativ fanden. Entgegengesetzte Angaben (Tschipeff und Fürst in 10%, von Paratyphus Weil-Felix bis 1 : 200) und die von Popoff, die im Widerspruch auch zu den Erhebungen in der österreichisch-ungarischen Armee und den von Kolle und Schloßberger u. a. stehen, entziehen sich der Kontrolle, weil über früher durchgemachtes Fleckfieber nichts besagt wird (in einer im Seuchengebiet operierenden Armee); weil der Weil-Felix in der Regel nicht wiederholt wurde und über die Art der Ausflockung bei den niedrigeren Verdünnungen Notizen fehlen. Sie überraschen auch, weil nicht nur im Beginn der Weil-Felix-Ära vorzugsweise die Paratyphen Kontrollsera lieferten, sondern weil in der Folge die Reaktion in der oft schwierigen Differentialdiagnose zwischen Paratyphen und Fleckfieber zunächst eine Entscheidung lieferte, die dann durch positiven oder negativen Bazillenbefund bestätigt wurde (Wolff). Wenn dieser Autor in der Folge besonders bei Paratyphus B gegen  $X_{19}$ , gerichtete Normal- und Nebenagglutinine in einem Drittel der Fälle feststellt, so erkennt er doch, daß diese Agglutinationen, auch wenn sie höhere Werte erlangen, nach längerem Stehenlassen nur den Charakter einer unkompletten Reaktion besitzen.

Zudem wissen wir nicht, durch welche „genau klinische Untersuchung“ die Diagnose Fleckfieber etwa mit Paratyphus als Mischinfektion ausgeschlossen werden kann. Die ganze Dürftigkeit und methodologische Unklarheit des Materiales von Popoff ist von Elkeles aufgedeckt worden. Auf das Problem der unspezifischen Mitagglutinationen kommen wir später zurück.

In der grundsätzlichen Ablehnung der Verwendbarkeit der Weil-Felix-Reaktion als einer Agglutinationsreaktion steht jedenfalls Popoff allein.

Dagegen ist darauf hinzuweisen, daß bei klinisch (und epidemiologisch) sichergestelltem Fleckfieber die Weil-Felix-Reaktion gelegentlich versagt hat. Darf man hierher die Erfahrungen Loewys stellen? Seine „Epidemie“ von 15 Fällen ist in dreifacher Hinsicht merkwürdig; merkwürdig durch den Fiebertypus: 7 Fälle fiebern 18—24 (!) Tage; merkwürdig durch das Versagen der Roseolenuntersuchung nach E. Fränkel; am merkwürdigsten, daß aber die mit Virus dieser Fälle gespritzten Meerschweinchen „fleckfieberkrank“ wurden. Für die Beurteilung des Umstandes, daß in dieser „Epidemie“ der Weil-Felix überhaupt nicht oder nur in 1 : 100 auftrat, ist zu bedenken, daß Ergebnisse aus der ersten bis siebenten Krankheitswoche zusammengeworfen wurden. Das ist anno 1919 nicht mehr zugänglich! Entweder lag kein Fleckfieber vor oder der X-Stamm ist schlecht (etwa auf Hefeagar) behandelt worden.

Schon in der dritten Mitteilung von Weil und Felix wird der Verdacht ausgesprochen, daß gerade bei den schwersten Formen der Erkrankung (ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten) die Immunkörperbildung

darniederliege. Ähnliche Erfahrungen sind in der Folge mehrfach gemacht worden (Soucek, Sterling, Falk und Siebenroth). Im Gegensatz zu Öttinger u. a., die keinerlei Beziehungen zwischen Schwere des Krankheitsverlaufes und Titerhöhe auffinden konnten, fiel auch Mühlens und Stojanoff auf, daß gerade die klinisch schwersten und typischsten Fälle erst relativ spät eine positive und auch häufig eine schwächere Reaktion zeigten als leichtere Fälle. Unabhängig davon hat Zlocisti sein Material von 120 Fällen mit 18,3% Mortalität bei wiederholter Anstellung der Weil-Felix-Reaktion genau analysiert und dabei festgestellt, daß die schwersten Fälle, die auf der Höhe der Infektion infolge der Infektion (also nicht durch Nachkrankheiten) eingehen, durch eine vergleichsweise spät auftretende Weil-Felix-Reaktion und durch niedrigbleibende Titerzahlen, die leichtesten Fälle durch a) niedrigste, b) höchste Titerzahlen charakterisiert sind in der Art, daß die schwersten einen Mangel an Reaktivkräften, die leichtesten eine gelinde Infektion mit entsprechender geringer Abwehr oder eine Infektion mit kräftigster Anregung der Antikörperbildung aufweisen. Zlocisti versucht auf dieser Erkenntnis für das Fleckfieber die (für den Bauchtyphus mißlungene) Seroprognostik aufzubauen.

Andere Gründe, die das Versagen der Reaktion auch bei sicherem Fleckfieber erklären können, sind in Fehlern der Technik zu suchen; vor allem aber darin, daß die Untersuchung nicht wiederholt worden war.

Weiterhin ist die Frage erheblich, von welcher Titerhöhe an der positive Ausfall beweislich wird. Dabei ist festzuhalten, daß die ursprünglich angebotenen Proteusstämmen, besonders  $X_2$  ungleich viel schwerer agglutiniert werden als der  $X_{19}$ . Ein Teil der anfänglich bemerkten Widersprüche ist auf diese Verschiedenheiten zurückzuführen (Paneth). Die schlechte Agglutinabilität des  $X_1$  und  $X_2$  hat ursprünglich geradezu zu einer Ablehnung der Methode geführt (Ghon und Roman). So konnte Felix bei gleichzeitigem Arbeiten mit  $X_2$  und  $X_{19}$  in unserem Lazarett feststellen, daß die Agglutination mit  $X_2$  in etwa 22% der Fälle versagte, und zwar so, daß das anfänglich geringe Prozentverhältnis mit der schwerer werdenden Epidemie zunahm.

Erst in ihrer 3. Mitteilung (an einer kaum zugänglichen Stelle) gaben Weil und Felix die zur Herstellung der Emulsion geübte Technik an: Der Rasen einer vollbewachsenen Agarkultur wird in einem Reagenzröhrchen (15 cm Läng- und 16 mm Durchmesser) mit 1,5 ccm NaCl-Lösung abgespült. Von dieser Emulsion wird einem Röhrchen, das die Serumverdünnungen von 1 : 25 angefangen in 1 ccm Gesamtflüssigkeit enthält, ein Tropfen der Aufschwemmung hinzugefügt. Das Endresultat wird nach 6—8 Stunden abgelesen. — Für primitive Verhältnisse hat sich die orientierende Agglutination (Mühlens und Stojanoff) als brauchbar erwiesen. Zu einem großen Tropfen Serumverdünnung (1 : 25) wird auf einem Objektträger ein Tropfen Kulturaufschwemmung gefügt. Halbstündiger Aufenthalt im Brutschrank (an warmen Tagen im Freien). Positiv orientierende Reaktion auf dem Objektträger entspricht in den meisten Fällen Reagenzglasagglutination von 1 : 100 und höher nach 2 Stunden. — Dietrich empfahl den Kulturrasen eines Agarröhrchens (16—18-stündige Kultur) mit 2,0-Kochsalzlösung abzuschwemmen; weil er — ebenso wie Fuchs — bemerkt hatte, daß zu große Mengen Kulturzusatz auf die Häufchenbildung störend einwirkten. Der Ansicht, daß Plattenkulturen schlechter agglutinabel seien als solche auf Schrägagar, wird widersprochen (Öttinger). Croner sah

bei dieser Methode häufig Flockung (auch in der Kontrolle) auftreten. Er stellt darum Serumverdünnungen (je  $\frac{1}{2}$  ccm) von einer doppelt so starken Konzentration an als die zu prüfende und fügt die gleiche Menge gut gewachsener Bouillonkultur zu. Bouillon- und Plattenkulturen verunreinigen sich leichter. Wahrscheinlich agglutiniert z. B. Bouillonkultur schneller und höher, so daß auch die Normal-Agglutinationen höhere Werte erreichen.

Die Unterschiedlichkeit der Agglutinabilität und weiterhin das Bestreben, einen gleichmäßig agglutinablen Stamm für den Laboratoriumsbetrieb zu verwenden, veranlaßten Diehl ein hochwirksames Patientenserum auf Filtrierpapier bei 22° angetrocknet zur Überprüfung der Agglutinabilität verschiedener X<sub>19</sub>-Kulturen zu empfehlen. Einen besonderen Vorteil bietet dieses Verfahren nicht, da sich auch hochwertiges Serum 3 Monate unverändert hält. Im übrigen haben wir jetzt in dem reinen O-Immuserum (darüber später) ein jederzeit zugängliches und handliches Mittel für eine notwendig werdende Nachprüfung der Agglutinabilität des Laboratoriumsstammes.

Wichtiger aber als diese kleinen Technizismen (auch in dem Belang der Deutung der Reaktion) ist es, ob durch häufiges Weiterimpfen die Agglutinierbarkeit der Kulturen abnimmt. Dieser Annahme Dietrichs und Neubers wird allgemein widersprochen (Felix, Kolle und Schloßberger, Jacobitz, Öttinger). Erst in der Folge sind die Ursachen dieses Fehlers festgestellt worden: Der X<sub>19</sub> ist außerordentlich empfindlich gegen Säure wie Alkalien (er verlangt eben gut neutralisierte Nährböden) und ist es weiterhin gegenüber dem Wechsel der Nährmedien. Es wird darum gefordert, nur vom Schrägagar auf Schrägagar zu überimpfen und (zur Entfernung von Verunreinigungen) auch die Passage nur über eine Agarplatte zu machen. Von Drigalskiplatten stammende Schrägagarkulturen gewinnen erst in der 4. bis 6. Generation die leichte Ausflockbarkeit wieder (Weil und Felix). Diese Anforderungen an den Nährboden machen verständlich, warum bei Benutzung verschiedener mit Fleischextrakt oder mit verschiedenem (besonders altem) Fleisch hergestellter Böden verschiedene Resultate gezeitigt wurden (Sachs). Eher ist wahrscheinlich, daß in der Folge sehr sorgsamer und alle kulturellen Lebensbedingungen dauernd beachtender Überimpfungen eine leichtere Agglutinabilität auftritt dergestalt, daß auch Kontrollsera in höheren Verdünnungen (1 : 200) positiv übergreifen (Sachs, unsere Erfahrung).

Es scheint auch, daß für die prozentuale Berechnung der Häufigkeit des positiven Auftretens der Reaktion das Problem der Hemmung nicht genügend klar erkannt wurde. Diese Hemmung durch thermolabile Serumstoffe bei den niedrigen Verdünnungsgraden tritt besonders im Anfang und Beginn der Erkrankungen auf; in der Deferveszenz war sie seltener, besonders bei der Untersuchung frisch entnommenen Serums. Czepai konnte sie gegen Ende der 3. Rekonvaleszenzwoche fast regelmäßig nachweisen. Diese Hemmungen können vollständig oder nur angedeutet sein; ist doch gelegentlich aufgefallen, daß die Agglutination bei etwa 1 : 100 kräftiger ausfiel als bei den stärkeren Konzentrationen (Dietrich). Dabei kann es zunächst übersehen werden, ob unsere Hemmung als ein Sonderfall oder als Bestätigung einer allgemeinen Erscheinung auftritt. Etwa indem diese Hemmungen bei Verwendung frischer Sera zurückführen auf die Anwesenheit nicht spezifischer Körper, die mit Komplement identisch sind (van Loghem) oder durch gemeinsame Bindungen von Ambo-

zeptor, Komplement und Antigen zustandekommen (Dikshoorn). Nur die Verwendung von Bouillonkulturen der X-Stämme läßt sie nicht erkennen. Zur Vermeidung von Fehlern müssen demnach die Verdünnungen von 1 : 25 bis 1 : 200 angesetzt werden (Felix). Weiterhin wurde die Vergleichsbasis durch die Bewertung der Art der Ausflockungen erschüttert. In diesem Zusammenhange sei nur darauf verwiesen, daß entgegen den meisten Beobachtern, vor allem auch der Entdecker, Öttinger, Elkeles und ähnlich Epstein und Morawetz die Agglutinationen zumal in den stärkeren Konzentrationen als „ganz außerordentlich grobflockig“ bezeichnen und in dieser Art das charakteristische Merkmal der Weil-Felix-Reaktion im Gegensatz zu allen anderen Agglutinationsreaktionen erblicken. Öttinger geht in der Bewertung der Grobflockigkeit so weit, daß er es von diesem Zeichen abhängig macht, ob er positive Resultate bei 1 : 25 bis 1 : 100 als verdächtig und beweislich betrachten will. Selbst eine Agglutination bis 1 : 200 läßt er erst dann als sicher positiv gelten, wenn sie mindestens bei 1 : 25, noch besser auch bei 1 : 50 grobflockig war. Dieser Gegensatz zu den anderen Beobachtern erklärt sich wohl aus der Beobachtungsweise, indem die einen das Aussehen der Flocken während ihres Entstehens beschreiben und bewerten, während die anderen ihre Ergebnisse aus dem Aussehen des aufgeschüttelten fertigen Agglutinates ableiten (dazu Weil, Felix und Mitzenmacher). Man wird nicht vergessen, daß die Übergänge von Grobflockigkeit, Feinflockigkeit und Bildung zarter Häufchen subjektiv und objektiv Spielraum lassen. Immerhin scheidet zarte Häufchenbildung, die Epstein und Morawetz als uncharakteristisch ablehnen, für die Diagnose schon deswegen aus, weil sie bei Bruttemperatur bis zu 18 Stunden verschwinden soll — eine Beobachtung, die freilich von andern nicht bestätigt wird.

So werden wir zugleich in die Frage zurückgeführt, von welcher Titerhöhe an eine positive Weil-Felix-Reaktion als beweislich für das Vorliegen von Fleckfieber anzuerkennen ist. Diese Frage ist widerspruchsvoll beantwortet worden, auch wenn man nur die Ergebnisse aus der Verwendung des leichtagglutinablen allgemein verwendeten  $X_{19}$  vergleicht. Weil und Felix schreiben einer kompletten Reaktion von 1 : 50 innerhalb 8 Stunden eine spezifische Bedeutung zu; daß aber für die Frühdiagnose auch ein stark positiver Titer von 1 : 25 mit großer Sicherheit verwendet werden kann, bleibt gültig (Zlocisti). Nur muß die Grundbedingung für die Verwertung des Weil-Felix erfüllt sein: wiederholte Untersuchung! Beweislich können eben Titersteigerungen werden, auch solche vom Negativen zu 1 : 25; oder von 1 : 25 zu 1 : 50 (Zlocisti, Weil und Felix). Die Normalagglutination von 1 : 25, die in höchstens 10—12% bei einer Verdünnung heterologer Krankensera und solcher von Gesunden festgestellt werden kann, ist — wie sie schon qualitativ durch die unvollkommene und zögernde Ausflockung bezeichnet ist — nahezu als eine konstante Eigenschaft des betreffenden Serums anzusehen. Die Angabe (Fuchs), daß die „Normalagglutinationen“ im Bauchtyphus sich häufiger fänden, wird nicht bestätigt (Cančik). Die Nachuntersuchungen (Soucek, Kollé-Schloßberger, Schürer und Stern, Weltmann, Dietrich u. a.) haben prinzipiell andere Verhältniszahlen im Vorkommen der Normalagglutinierenden nicht erheben können, eher noch niedrigere. (Es ist nur eine subjektive Erhöhung des Sicherheitskoeffizienten, wenn die einzelnen Autoren bei dem unmittelbaren Ineinandergleiten von Verdacht, Wahrscheinlichkeit und Gewißheit 1 : 50

oder 1 : 80 oder 1 : 100, oder 1 : 200 als die unterste Grenze positiven Beweises setzen.) Es bleibt aber bestehen, daß — obwohl der  $X_{19}$  erheblich leichter verklumpt als  $X_2$ , und obwohl die Agglutination andere Erscheinungsformen hat — die Agglutination des  $X_{19}$  auch bei stärkeren Konzentrationen (1 : 25 und 1 : 50) grundsätzlich nicht unbeachtet bleiben darf. Ein positiver Weil-Felix muß auch beim kleinsten Titer verdächtig sein. Und man ist verpflichtet — durchaus im Gegensatz zu den übrigen Agglutinationsreaktionen — entgegen der auch in diesem Punkte ungenügend orientierten Ministerialverfügung, einen dauernd negativen Weil-Felix zu verwenden: Sieht man von den vergleichsweise seltenen schwersten fulminanten Fleckfieberfällen ab, bei denen der Weil-Felix nicht Zeit hatte sich vorzubilden oder bei denen er nur in den stärksten Serumkonzentrationen auftritt, gelegentlich erst um die Zeit der Entfieberung oder selbst nachher, so ist festzustellen, daß ein negativer und vor allem negativ bleibender Weil-Felix in einer Wahrscheinlichkeit von höchstens 5 : 100, also mit ziemlich großer Sicherheit, auch Fleckfieber ausschließt (Hegler, Czépai).

Der mehrfache Hinweis auf die Wiederholung der Reaktion nach einer ein- oder besser mehrtägigen Pause lehrt, daß die Frage nach ihrem zeitlichen Auftreten wesentlich ist. Die Angaben der Autoren schwanken im einzelnen. Es scheint, daß der Genius epidemicus auch hier nicht ganz unwirksam ist (Dadej und Krahelska). Wesentlich ist auch die Tatsache, daß die Untersuchungen an verschiedenen Krankheitstagen ausgeführt wurden und nun rein rechnerisch erklärt werden mußte, an dem oder jenen Tage war nur in so und sovielen Prozenten die Reaktion positiv und mit diesem oder jenem Titer. Denn wenn das Gesetz von Stäubli zutrifft, daß die Agglutination schlechtweg nach Potenzen in derselben Zeiteinheit zunimmt, so ist gewiß, daß etwa eine Reaktion von 1 : 1000 am 7. Tage bereits einige Tage zuvor bei einem niedrigeren Titer positiv war. Die Zahlen lassen sich somit, und weil verschiedenorts verschiedene Ansprüche gestellt wurden (Öttinger), nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. Immerhin ist dieses sicher: die Reaktion kann bereits am 2. Tage positiv sein; bis Ende des 4. Tages fanden sie positiv Weil und Felix (ähnlich Kolle und Schloßberger) bereits in 75% der Fälle, Gergely bis Ende des 5. Tages in 84%; in unserem Lazarett war die entsprechende Zahl 45% (Zlocisti). Wenn Schürer und Stern bis zum 5. Tage immer nur negative Resultate hatten, so bleiben ihre Ergebnisse abseits, vielleicht aus technischen oder epidemiologischen Besonderheiten erklärt. Welche Grundlage aber das amtliche Merkbuch des K. und K. Armeekorps für seine Behauptung hat, daß der Weil-Felix etwa vom 5.—8. Tage an positiv wird, ist aus der Literatur nicht zu erkennen. In dem Punkte besteht aber Einigkeit: die Reaktion tritt im Laufe der ersten Woche ein und ist an ihrem Ende in 90 und mehr Prozent positiv (Croner, Reichenstein und Silbiger u. a.).

Für den ganzen Fragenkomplex der Weil-Felix-Reaktion muß eine Grundtatsache immer im Auge behalten werden: es bestehen nicht nur zwischen den Stämmen vom Typus  $X_2$  und Typus  $X_{19}$  gewisse Unterschiede in den Erscheinungsformen der Agglutination, sondern es lassen sich auch bei der Verwendung eines einzelnen Stammes Unterschiede an den Krankenserien feststellen, die geradezu als Agglutinationstypen zu bezeichnen sind. Es scheint sogar, daß hier ein ganz bestimmtes Zahlenverhältnis obwaltet (Weil und Felix), etwa in

dem Sinne, daß eine Gruppe (I), etwa 75% der Fälle, jedenfalls eine starke Majorität (Georgely, Zlocisti) bezeichnet ist durch eine frühzeitig auftretende, zu hohen Gipfeln führende und oft sehr viele Monate überdauernde Agglutination, die andere (Gruppe II), in der die agglutinierende Fähigkeit des Fleckfieber-serums spät auftritt, oft erst in der zweiten Krankheitswoche, nur zu geringen Titerhöhen drängt und schnell abklingt. Besteht diese Unterscheidung zu Recht, so ist es evident, daß — ganz gleichgültig, ob und welche inneren Zusammenhänge sich darin auswirken — die Einheitlichkeit der Aussage unmöglich wird. In diesem Belang ist darauf hinzuweisen, daß in der durch spätes Auftreten charakterisierten Gruppe das Eintreten der Reaktion bei starker Konzentration (1 : 25 und 1 : 50) ein ganz anderes Verdachtsmoment abgibt als etwa in der ersten Gruppe. Die Abrede über eine Grenztitersetzung hat eben nur eine rein praktische Bedeutung. Es ist zu bedauern, daß die spätere Forschung dieser Anregung nicht nachgegangen ist, umso mehr als sich auch weiterhin die Bildung noch anderer Typen bemerkbar zu machen scheint (Dadej und Krahelska). Gergely fand einen (3.) Typus, bei dem die Agglutination erst zwischen 7. und 10. Tag positiv wird, erst spät in der Rekonvaleszenz einen Höchsttiter erreicht und dann absinkt, aber erst in 8—10 Wochen verschwindet. Es hat sich z. B. auch ergeben, daß in dem 2. Grundtypus (der klinisch zugleich die schwersten Fleckfieberfälle umfaßte) die Verschiedenheiten des Agglutinationsmodus zwischen  $X_2$  und  $X_{19}$  in wesentlichen Beziehungen ausgeglichen erscheinen (Felix), während sich im Typus I die Kurve des  $X_2$  kaum von der Abszissenachse abhebt, die des  $X_{19}$  aber steil aufsteigt.

So gewinnen wir die Brücke zu der Frage der Titerhöhe und der Dauer der Agglutination (Kurve der Agglutination). Wie die Kurve der Agglutination gegen  $X_2$  im ganzen komprimierter erscheint, nach den Seiten und der Höhe, so hat sie doch dieses mit der gegenüber  $X_{19}$  gemeinsam, daß der Gipfel — entgegen der ursprünglichen Angabe, daß er schon bei Durchbruch des Exanthems sein Maximum hat — um die Zeit der Entfieberung erreicht wird. Ein Recht anzunehmen, daß dieser Gipfel oftmals in die zweite fieberhafte Woche falle (Epstein und Morawetz) wäre nur herzuleiten, wenn niedrigere Titerhöhen während der Entfieberungstage eigens erhoben wären.

Dieser Gipfel wird in einer Minderzahl mit Titern bis 1 : 500 in zögerndem Aufstieg erreicht (Gruppe II); in der Mehrzahl wird er durch Titer von 1 : 5000 in steilerer Linie dargestellt; und es ist keine Seltenheit und im theoretischen Sinne besonders auffällig, daß solche von 1 : 25 000 und darüber hinaus angetroffen wurden (Öttinger, Epstein und Morawetz, Zlocisti u. a.). Der Gipfel ist nicht immer als Spitze zu denken. Die höchsten Titerzahlen werden meist einige Tage festgehalten, oft in der Art, daß sie bereits vor der Entfieberung bestehen können, (was Starkenstein als Voraussage für den zu erwartenden Eintritt der Entfieberung verwertet), meist so, daß sie einige Zeit über die Entfieberung hinaus verharren. Während aber die Agglutination gegenüber  $X_2$  und im Typus II gegenüber  $X_{19}$  ziemlich schnell — etwa in der 6. Woche — verschwindet, verharrt sie bei der Mehrzahl des Typus I erheblich länger. Gemeinhin zeigt sie eine unaufhaltsame Tendenz zum Schwächerwerden; nur muß man sich die Kurvenführung nicht gar zu geradlinig vorstellen. Gelegentlich findet man, daß der zwar von seiner Höhe meist rasch herabgestiegene Titer gleich hoch über eine Reihe von Tagen — ja von Wochen! — festgehalten

wird: also einen treppenartigen — protrahierten — Abstieg. Erneute wesentliche Erhebungen über einen in der Rekonvaleszenz gewonnenen Titer — etwa durch interkurrente Krankheiten oder Komplikationen (Abszesse, Pneumonien usw.) sind dagegen nicht beobachtet worden. Gegenüber der Vermutung, daß etwa die Paratyphen und der Typhus abdominalis und Grippe einen bereits verschwundenen Weil-Felix wieder neu anregen können (Mühlens und Stojanoff, Seyfarth, Arnstein), ist mit allem Nachdruck darauf hinzuweisen, dass systematisch durchgeführte Untersuchungen das Vorkommen dieser „anamnestischen Agglutination“ (Conradi und Bieling) in der Weil-Felix-Reaktion ausschließen ließen. Diese Feststellung ist wie nach der praktischen Seite, so in theoretischem Belang wesentlich (Zlocisti). Mit dieser Frage unverbunden ist es, ob und inwieweit die im allgemeinen auf das Agglutinationsphänomen im anregenden oder die Antikörperproduktion herabsetzenden Sinne wirksamen Einflüsse auch für unsere Fleckfieberagglutination gelten. Gergely glaubt, daß diese Schutzkörperproduktion im Fleckfieber durch Tuberkulose herabgedrückt wird. Die aus einer merkwürdig verschnörkelten Gruppierungsmethodik (Paneth) herausgezogene Anschauung, „die Bildung der Weil-Agglutinine ist bei den Typhus-Geimpften absolut vermindert und zeitweilig verzögert“, kann nach dem vorliegenden Gesamtmaterial über die Reaktion nicht weiter besprochen werden.

Gegenüber dem rasch verschwindenden, nur noch latent bleibenden Widal beim Typhus abdominalis bleibt eben die lange Dauer des Weil-Felix, die mit einem endgültigen Verschwinden der Agglutinine gegen die X-Bazillen ausgeht, charakteristisch. Hierin sind sich alle Nachuntersucher einig. Die verschiedenen Angaben über die Dauer leiten sich einfach aus den wechselnden Möglichkeiten des Materials her. Jedenfalls kann gesagt werden, daß positive Ergebnisse noch nach 3 Monaten fast regelmäßig, nach 9 Monaten gelegentlich zu erwarten sind. Sie waren in vereinzelten Fällen noch nach einem Jahre zu erheben (Gergely, Martini), sowie nach 18 und 30 Monaten (!) (Wolff). Diese Tatsachen sind praktisch um so wichtiger, als durch sie nach der einen Richtung eine retrospektive Diagnostik ermöglicht wird, andererseits aber die Gefahr entsteht, daß — wie sichtbarlich häufig geschehen — beim Nichtineinandergreifen von Klinik und Laboratorium die Diagnostik irgend welcher später auftretenden und beziehungslosen Krankheiten getrübt werden kann. Da die anamnestischen Angaben der Patienten aus verseuchten Gebieten und ihrem Umkreis aus Gründen der Psychologie (Angst vor Kontumazierung) der wirtschaftlichen Interessen und der Unkenntnis (leichter Verlauf, falsche Diagnosenstellung usw.) immer mit aller Reserve aufzunehmen sind, wird man sich durch wiederholte Untersuchungen Sicherheiten schaffen. Da weiterhin alle Anhaltspunkte für die „anamnestische Agglutination“ des Weil-Felix fehlen, wird man einen „zufällig“ gefundenen Weil-Felix von niederstem und gleichbleibendem Titer als Normalagglutination aufzufassen haben, während ein höherer und absteigender Titer für früher überstandenes Fleckfieber spricht.

## VI.

Die Zuverlässigkeit der Methode hat sich allerorten bewährt von der Ostfront bis zu den Kriegsschauplätzen um Bagdad und Ber-Scheba; vorausgesetzt bleibt nur die Sauberkeit der Technik und die Vermeidung der erwähnten Fehlerquellen. Im Gegensatz zu anderen biologischen Reaktionen (Wassermann!) hat der Weil-Felix das Glück gehabt, daß keinerlei Notwendigkeiten den Eifer zu **Modifikationen** weckten. Obwohl die X-Agglutinationen durchaus sinnfällig sind, wurde lediglich für Demonstrationszwecke angeregt (v. Schrötter), der Flüssigkeit Methylenblau zuzufügen. Da der Proteus vorübergehend das Methylenblau hydrolysiert, entfärbt sich der Inhalt des Röhrchens mit negativer Reaktion rasch, während bei positiver Reaktion die Flüssigkeit über dem Agglutinate klar und blau bleibe. Der Vorgang der Hydrolyse des Methylenblaus sei photosensibel und reversibel.

Ungleich bedeutsamer wurden die Bemühungen in der Art der Vereinfachungen von Ficker eine Dauersuspension, ein **Fleckfieberdiagnostikum** herzustellen. Allein so paradox es klingen mag: diese rein auf die praktische Verwendbarkeit gerichteten Methoden haben ihren besonderen Wert durch das Aufrollen und die Klärung rein theoretischer Probleme erhalten. Das Bestreben nach den Dauersuspensionen leitete sich einmal her aus der Tatsache, daß trotz der einfachen Technik nur frische oder höchstens 14 Tage alte auf Eis gehaltene Kulturen verwendet werden konnten. Dazu sei aber ein Laboratoriumsbetrieb nötig. Bedenklicher (und für die Frage nach dem Wesen der Reaktion belangreich!) war als Leitmotiv die Ansicht, daß die X-Stämme bei wiederholten Wiederimpfungen ihre Agglutinabilität mehr oder weniger einbüßten. Gegen diese Ansicht sprechen zahlreiche Erfahrungen. Nahezu tägliche Überimpfungen durch ein Jahr und darüber hinaus schwächten die Agglutinierbarkeit des Stammes nicht ab, wenn die Forderung erfüllt wird, nur auf gut neutralisierten Nährböden weiter zu verimpfen. Sieht doch Weil gerade in der Säureempfindlichkeit der X-Stämme eine Unterscheidungsmarke zwischen ihnen und den „unspezifischen“ Proteusstämmen. Diese Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Nährböden, die weiterhin die Wachstumsart und Wachstumsenergie der Kulturen beeinträchtigt und verändert, so zwar, daß selbst geringfügige und kaum noch übersehbare äußere Einflüsse wirksam werden, machten andererseits das Bedürfnis nach einem unveränderlichen Diagnostikum rege (Schürer und Stern). Unveränderlich auch in dem Sinne, daß ein Stamm von einer gleichmäßigen und bekannten Agglutinabilität einheitlich verwendet wird. Zu diesem Ziele wurden mannigfache Wege gebahnt. Im Eisschrank aufbewahrte Abschwemmungen in Kochsalzlösung halten sich nur kurze Zeit. Versuche mit den durch Karbol- oder Formalinzusatz oder einstündiges Erhitzen auf 56° abgetöteten X<sub>19</sub>-Keimen eine haltbare Aufschwemmung zu gewinnen, schlugen fehl (Dietrich). Die ähnlichen Verfahren von Neuber — von Wilenko bereits nach einer nur fünfwochentlichen Erfahrung empfohlen! — und von Schürer und Stern führten auch nicht weiter.

Die Verklumpbarkeit — an sich schon gegenüber lebenden Kulturen leicht differenziert — hörte nach 2—6 Wochen auf, entweder weil in den mit schwachen Desinfizientien konservierten Emulsionen die widerstandsfähigen Bakterien nur allmählich absterben oder vielleicht weil eine kolloidchemische Zustands-

änderung der Emulsion statthat (Bien und Sontag). Diese Autoren gingen darum von dem Prinzip aus, den Fällungswert der Emulsion durch Alkoholzusatz zu erniedrigen. Das Verfahren ist einfach: Abschwemmung mit 0,5%iger Karbol-, 0,9%iger Kochsalzlösung; gut schütteln, einen Tag stehen lassen, vorsichtiges Abgießen, Versetzen mit halber Raummenge Alcohol abs., wieder einen Tag stehen lassen, abgießen; 1 Teil Diagnostikum auf 5 Teile Serumverdünnung. Thermostat (2—12 Stunden). Es erfolgt anfangs feinkörnige Agglutination, die zwar etwas später als bei lebenden Kulturen auftritt, sich aber rascher absetzt und (nach 12 Stunden) noch um 1—2 Verdünnungen höhere Resultate gibt. Die Vorzüge liegen in dem Fehlen von Hemmungen, in der größeren Seltenheit von Normalagglutinationen, die sich als solche durch langsamere und inkomplette Absetzung mit überstehender trüber Flüssigkeit und gleichbleibendem Titer verdeutlichen. Erfahrungen über die Haltbarkeitsdauer liegen bei dieser Emulsion für zwei Jahre vor.

Von einem anderen Prinzip gehen Czépai und Schiff aus. Sie verwenden **erhitzte Suspensionen**. Entscheidend ist, daß der Temperaturgrad für die Abtötung der Keime bei 60° und darüber liegt. Je nach dem verwendeten Hitzegrad wird die Aufschwemmung länger oder kurzfristiger sterilisiert. Bei 100° empfiehlt Czépai halbstündiges Erhitzen, während Schiff schon mit 2 Minuten auskommt. Sachs sieht das Optimum bei einstündigem Erhitzen auf 80°. Der dichten Emulsion wird 0,5% Phenol zur Konservierung zugesetzt, da sich zeigen ließ, daß die agglutinationshemmende Wirkung der Desinfektienzen in den erhitzten Emulsionen aufgehoben ist. Daß dieses Diagnostikum verwertbar ist, wird bestätigt (Deszimirowics). Daß es sich noch über Monate und Jahre hinaus bewährt hat, teilt Czépai neuerdings mit. (Er nimmt freilich jetzt eine reine O-Form als Ausgangskultur!) Das vom Sächsischen Serumwerk nach Schiffs Angaben hergestellte ist wieder aus dem Verkehr gezogen worden!

Diese Fragen verschwinden aber gegenüber den Erkenntnissen, die uns diese Arbeiten vermittelt haben. Neben den Bemühungen von Weil und Felix, die auf die Klärung der Fragen nach dem Wesen der Fleckfieberreaktion gerichtet und hierbei von der frühzeitig erkannten Differenz zwischen Krankenserum und Immunserum ausgegangen waren, konnte als erster Czépai bei seinen auf die diagnostische Praxis gerichteten Anstrengungen ein unterschiedliches Verhalten feststellen.

In der gleichen Richtung arbeiteten Sachs, Schiff, Braun und Salomon und Jacobitz. Sie benutzten alle die verschiedene Thermoresistenz von Bakterienemulsion einerseits und Kranken- und Immunserum andererseits als Mittel dazu, ohne indes — wie heute kritisch zu erkennen ist — allein auf diesem Wege zum Ende zu kommen. Dieses gelang Weil und Felix mit Hilfe der später zu behandelnden Feststellung der O- und H-Formen. Grundlegend konnte festgestellt werden, daß die bei einstündiger Erhitzung auf 55° fast vollständig aufgehobene Agglutinabilität der X<sub>19</sub>-Emulsion — sie nimmt bereits zwischen 50° und 55° rapide ab — unter dem Einflusse höherer Temperaturen wieder eintritt (Czépai, Sachs, Schiff, Jacobitz).

Es bleibt aber ein auffälliger Unterschied (auch bei Werner und Leoneanu). Einmal erfolgt diese Verklumpung der weiter erhitzten Keime langsamer (— auch der Bodensatz sieht anders aus, Häutchen mit zackig verzogenem Rand —), während sie weiterhin die Titerhöhe um ein Mehrfaches emportreibt. Sodann

agglutiniert die Suspension der lebenden Keime nur in dünner Konzentration, die erhitzte auch in dichter. Damit erscheint zwar gelegentlich das Übergreifen auf Kontrollsera erleichtert (!), andererseits wird die Beurteilung, besonders bei schwach agglutinierenden Seren, einwandfreier und durch die Verstärkung die Möglichkeit einer Frühdiagnose gegeben; wenn auch nicht übersehen werden darf, daß nicht wenige Fleckfiebersera die lebenden Keime immer stärker verklumpen (Braun). Da agglutinierendes Fleckfieberserum (F.-S.) abgesättigt mit lebenden Bazillen keine Reaktion mit erhitzten mehr gibt, dagegen abgesättigt mit erhitzten noch Agglutinine für lebende aufweist (Schiff), ist die Annahme einer Mehrheit von Rezeptorentypen gestattet, einer thermostabilen und einer thermolabilen.

Einen weiteren Fortschritt in der Erkenntnis führte die Herausarbeitung der Verschiedenheiten zwischen F.-S. und agglutinierendem Kaninchen- $X_{19}$ -Immunsrum (I.-S.) herbei. Folgende Tatsachen sind festzuhalten: 1. Während F.-S. eine lange gelagerte Aufschwemmung lebender Keime nicht mehr zu agglutinieren vermag, gelingt die Verklumpung bis zur Titerhöhe dem I.-S. (Sachs), 2. während eine auf 50—55° erhitzte Suspension ihre Agglutinabilität durch F.-S. bis auf einen Rest verliert, um sie bei höheren Hitzegraden wieder zu erlangen, wird die Agglutinabilität einer bis zu 100° hinauf erhitzten Suspension durch I.-S. in keinem Hitzestadium entscheidend beeinflußt (Czépai, Jacobitz, ablehnend Braun). 3. Auf 63°—65° erhitztes F.-S. verliert sein Agglutinationsvermögen. Eine einstündige Erhitzung auf 65° inaktiviert es nicht deutlich und nicht regelmäßig. Die Agglutinine des I.-S. aber sind thermostabiler, sie erlöschen erst bei Erhitzen auf 75° (Jacobitz).

Ohne daß absolut zurückgewiesen werden kann, daß diese Verschiedenheiten auf die Differenzen im Organismus des Menschen und des Kaninchens, also auf die Differenz der Agglutininspender und etwa auf physikalische Momente sekundärer Art zurückzuführen, so bleibt bestehen, daß F.-S. und I.-S. neben gemeinsamen Eigenschaften nicht als identisch angesehen werden können, und daß die mit F.-S. und I.-S. herbeigeführten Agglutinationen des  $X_{19}$  keine analogen Erscheinungen sind. Die Verschiedenheiten lassen annehmen, daß den im  $X_{19}$  vorhandenen agglutinogenen thermolabilen und thermostabilen Rezeptorengruppen thermolabile und thermostabile Anteile des F.-S. und I.-S. entsprechen. Dabei mag dahingestellt bleiben, ob die Erhitzung ein empfindliches Agglutinogen zerstört, was Braun auf Grund eines Versuches (Verwendung eines I.-S., das durch Immunisierung eines Kaninchens mit den bei 50° erhitzten Bakterien gewonnen wurde) ablehnt. Wir sperren das Wort „empfindlich“, das hier den Sinn von spezifisch und charakteristisch haben müßte.

Czépai hat versucht aus der labilen Agglutinabilität der lebenden  $X_{19}$ -Bakterien der Frage der Hemmung näher zu kommen. Er supponiert in der agglutinogenen Substanz des  $X_{19}$  einen Hemmungskörper, der — in der frischen Suspension nur in Spuren vorhanden — durch Temperaturen von 50—55° (oder durch Anwendung anderer Agentien, starker Konzentrationen, Zugabe des ihn besonders reichlich enthaltenden Fleckfieberrekonvaleszentserums) frei und aktiviert wird, aber thermolabil (bei 60° zerstörbar) ist. Durch diese Hilfhypothese des Hemmungskörpers werden, durchaus gefällig, die Tatsachen erklärt, daß die frisch zubereiteten Suspensionen nur in verdünntem Zustand

gut agglutinierbar sind; warum durch entsprechende Temperaturen aus einer schlecht agglutinierenden eine gut agglutinierende Suspension wird und schließlich warum die Agglutinierbarkeit des  $X_{19}$  bei 50—55° C aufhört, bei 60° C aber wiederkehrt. Man erkennt leicht, daß es sich hier nur um eine andere Form der Versinnbildlichung handelt. Das Wesentliche bleibt, daß über die Gemeinsamkeiten zwischen F.-S. und I.-S. hinaus sich im I.-S. ein Anteil deutlicher heraushebt, der seinerseits in Beziehung steht zu angedeuteten Gruppen in den komplexen Qualitäten des X-Stammes. Es seien die thermostabilen Gruppen. Jacobitz sieht in ihnen die Proteusanteile. Wenn sich im X-Stamm Proteus-(thermostabile) und Fleckfieber-(thermolabile) Gruppen finden, so bestünde die Identität zwischen F.-S. und I.-S. in ihren thermolabilen Anteilen; die Verschiedenheit, daß im I.-S. noch ein Plus an thermostabileren hinzutritt. Diese Anschauung ist indes falsch, da dem thermostabileren Anteil des Agglutinogens ein thermolabilerer Antikörper entspricht (Weil und Felix).

Um aber an das Ende dieses Gedankenganges zu kommen, sind einige Umwege notwendig.

## VII.

Zunächst die X-Stämme! Die erstmalig von Weil und Felix aus dem Harn von Fleckfieberkranken (12. und 5. Krankheitstag) gezüchteten Stämme gehörten zu einem schwer agglutinablen Typus (gemeinhin als  $X_2$ -Typus bezeichnet). Im Frühjahr 1916 konnte Dienes aus dem Blute 8 Keime der gleichen Gruppe züchten durch ein Kulturverfahren, das erst einige Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrte, dann erst in Galle geworfene, abgeteilte Stücke des Blutkuchens verarbeitete. Mit Hilfe dieser Methode fanden Gergely vier, Rottky einen Stamm. Dienes gewann außer einer großen Reihe saprophytischer Stämme einen spezifischen aus dem Stuhl. April 1916 züchteten Weil und Felix in einer Gruppe von 16 Stämmen aus dem Harn eines Exanthematikers (5. Krankheitstag) einen „spezifischen“ Stamm, der sich gegen die früheren durch seine ungleich viel stärkere Agglutinabilität auszeichnete, ohne indes ein größeres Prozentverhältnis an Normalagglutinationen aufzuweisen: Stamm  $X_{19}$ , durch dessen fortan nahezu ausschließliche Anwendung die Differentialdiagnostik des Fleckfiebers erleichtert und vervollkommenet wurde. Gergely und Dienes gelang es, aus zwei Läusen (die 5—12 Tage an Kranken ernährt wurden) den Keim zu züchten. Weitere Züchtungen hatten indes keinen Erfolg. Aus theoretischen Gründen ist festzuhalten, daß all diese Züchtungen auf dem galizischen Kriegstheater statthatten. Mehr als 1000 Versuche, die Felix in unserem Lazarett — Konstantinopel — anstellte, aus Blut, Harn, Stuhl, Abszessen lebender Fleckfieberkranker die Stämme zu gewinnen, blieben resultatlos. Dagegen konnte er bei drei Fleckfieberleichen (von denen bei zweien *intra vitam* aus dem strömenden Blute Züchtungen mißlingen) aus Großhirn, Kleinhirn, Milz, Leber, Niere, Herzblut 2 Stämme vom Typ  $X_2$ , 1 Stamm vom Typ  $X_{19}$  gewinnen, wobei gewisse Differenzen im serologischen Verhalten gegenüber den Laboratoriumsstämmen Hausinfektionen ausschlossen.

Zeiß isolierte in Smyrna aus 301 Blutproben 18 Stämme vom Typus  $X_{19}$ . Seine Methode war: gut abgesetzten Blutkuchen (nach Abgießen des Serums)

mit Kayser-Conradi-Galle zu beschicken, fünf Tage bebrüten, dann austreichen auf genau neutralisierten Agar. Beobachtungen der Platten zwischen 1 und 20 Tagen! Ein Stamm wurde im Abszeßleiter gefunden. Man wird in der Folge sich der von Friedberger-Joachimoglu empfohlenen Methodik erinnern müssen. Ausgehend von der Beobachtung, daß  $X_{19}$ -Suspension intensiver als andere Bakterien (durch Reduktion von Oxyhämoglobin zu Hämoglobin) der Blutkörperchenaufschwemmung eine eigentümliche Himbeerröte bis blauviolette Verfärbung geben, fügten sie zu hundert Teilen eines neutralen, aus plazentarem Fleischwasser bereiteten Agars 1—2 Teile einer 1%igen alkoholischen Kaliumtelluritlösung zu. Durch Reduktion von  $K_2TeO_3$  zu Te werden die Protei schwarz gefärbt, ohne daß sie — wie die anderen Bakterien — in ihrem Wachstum gehemmt werden und ohne eine entscheidende Veränderung ihrer Agglutinabilität zu erfahren.

Felix fordert, daß die Züchtungen aus strömendem Blut möglichst frühzeitig vorgenommen werden (am idealsten (Friedberger-Joachimoglu) in den letzten Tagen der Inkubation bis zum Schüttelfrost) in der Voraussetzung, daß die Keime, die schon während der langen Inkubationsdauer ihre Tätigkeit im Organismus entfaltet haben, nach dem Auftreten oder unter der Einwirkung der Antikörper (es sind spezifische bakteriolytische und komplementbindende festgestellt und schon bei Auftreten des Exanthems sind Agglutinine nachweisbar) aus der Blutbahn verschwinden. Ähnlich Wolff, dem es gelang, in 10 Fällen in den ersten fünf Fiebertagen 3 Stämme im Blut zu finden (gegenüber 7 Stämmen aus 68 Untersuchungen älteren Fleckfieberblutes). Zu spätes Untersuchen mag das Mißlingen oft erklären. Daß es aber Erfolge nicht ausschließt, ergeben die Erfahrungen von Zeiß: unter 6 Proben vom 2. Tag keine, vom 3. Tag — vor Ausbruch des Exanthems — war eine unter 13 positiv, unter 54 vom 4., 5., 6. kein Ergebnis, vom 7. Tag unter 14 Proben 1 positiv. Dagegen am 9. bis 12. Tag — auf der Höhe der Krankheit! — unter 65 Proben 7 positiv. Je einmal gelang die Isolierung am 16., 19., 20., 22. und 35. Tag, was freilich in einem gewissen Gegensatz zu den Forderungen von Felix und Friedberger-Joachimoglu steht.

Eine Sonderstellung nehmen zwei Beobachtungen ein: bei einem türkischen Soldaten wuchs in der 9. und 10. Woche der Einlieferung jeweils positive Blutkultur (Zeiß). Wann der Mann Fleckfieber hatte, war nicht festzustellen. Daß er es hatte, ist aus der Höhe und dem abnehmenden Titer der Agglutination (Weil-Felix 6400; 3200) — nach allen sonstigen Erfahrungen — anzunehmen. Ähnliches bei Dienes. In 6 Fällen, bei denen ein klinisch sicheres Fleckfieber nicht vorhanden, indes eine Infektion aus epidemiologischen Gründen möglich, ja wahrscheinlich war, wurde im Laufe ihrer unscharf ausgeprägten Krankheit ein spezifischer X-Stamm aus dem Blutkuchen gezüchtet. Ebenso am 7. Tage eines am Ende der dritten Woche einsetzenden sicheren Typhusrezidives.

Wir registrieren diese Mitteilungen. Sie lassen mannigfache Deutung zu.

Dienes sind in der Folge Skrupel gekommen. Eine Verunreinigung hält er zwar für unwahrscheinlich; aber das relativ häufige Vorkommen gerade bei den Russen, und auch solchen, die kein Fleckfieber hatten, und nur in einer bestimmten Periode, macht ihn stutzig, um so mehr, als er nicht ausschließen zu können glaubt, daß die Keime vielleicht gar nicht aus dem Blute, sondern von der Haut herstammen. Jedenfalls wird hierherzustellen sein, daß ge-

legentlich auch bei anderen Krankheiten Keime vom X<sub>10</sub>-Typus gefunden wurden (Wolff, Weltmann und Molitor, Finger und Koller) zumeist während einer bestehenden Fleckfieberepidemie in stark verseuchter Gegend. Der von Weil und Felix gemachte Einwand, daß Laboratoriumsverunreinigungen vorliegen müssen, wird abgelehnt, wegen der verschiedenen Agglutinationstiter gegenüber dem Laboratoriumsstamm und es wird als erwiesen angenommen, daß es sich um eine Infektion mit der H-Form des X<sub>10</sub> handelt. Die Möglichkeit der Mischinfektion oder des Residuierens von X-Keimen nach Fleckfieber ist schon aus epidemiologischer Verbundenheit nicht ausgeschlossen.

Übersehen wir das Gebiet, so muß zugestanden werden, daß — zumal im Vergleich zu der in unserem Lazarett aufgewendeten züchterischen Mühe — die Ausbeute an positiven Keimen nur sehr gering ist. Es erscheint demgegenüber auch als Hoffnung allzu sanguinisch den Satz: „wer den Weil-Felix aufweist, hat Fleckfieber oder hat es durchgemacht“ (Zlocisti) dahin einmal auszuweiten zu können: „wer den Weil-Felix und spezifischen Proteusstamm im Blut aufweist, hat Fleckfieber“ (Zeiß). Worauf sind die armseligen Resultate zurückzuführen? Gewiß ist, daß leichte Überimpfbarkeit auf künstliche Nährböden keineswegs mit leichter Überzüchtung vom natürlichen Vorkommensort auf künstliche Nährböden identisch ist (Friedberger und Joachimoglu). Die Ursachen sind zu einem Teil klargestellt. Es ist als erwiesen zu bezeichnen, daß sich die erst nach mehreren Tagen wirksam werdende progressive Wachstumenergie der X-Stämme nur offenbaren kann, wenn säurebildende Keime ihre Entwicklung nicht stören, und vollends unmöglich machen — im Gegensatz zu den *Proteus vulgaris*-Kolonien, deren Wachstum von den begleitenden Säurebildnern nicht gehemmt wird (Weil, Felix, Schürer und Wolf). Weiterhin ist die Tatsache einzusetzen, daß die X-Stämme einen Mediumwechsel nur sehr schlecht vertragen: bei Überimpfungen von Agarkulturen auf Drigalski geht die Mehrheit der Keime zugrunde. Wie andererseits bei Überimpfung sehr gut agglutinabler Keime einer Drigalskiplatte auf Schrägagar nur spärliche und nahezu inagglutinable Keime erhalten werden (Weil, Reichenstein). Es ist auch sonst erhoben worden, daß zunächst schlecht agglutinable Stämme, wie sie — gewissermaßen beschädigt oder in einem veränderten Zustande — aus Leichenteilen gezüchtet wurden, ihre volle Agglutinabilität erst nach einiger Zeit der Gewöhnung an die neuen Lebensbedingungen und nach zweckmäßiger Umimpfung erfahren.

In der Säureempfindlichkeit, der Abneigung gegen Mediumwechsel, wohl auch in der Bakterizidie des Blutes liegen also die Ursachen des häufigen Mißerfolges. Allein es ist dieses nicht zu vergessen — wie die Befunde von Felix lehren —: der negative Ausfall bei den Züchtungsversuchen aus strömendem Blut ist kein Beweis für das Fehlen der Keime im Organismus.

Diese Mißerfolge wurden in der Folge durch weitere Erkenntnisse verständlich. Es sind, auch an anderen Stellen, sicherlich zahlreiche Kulturversuche als negativ bezeichnet worden, einmal wenn das Wachstum nicht in kürzester Zeit erfolgte, dann wenn sich zwar Kolonien bildeten, aber das hauchförmige Wachstum ausblieb. An dieser Stelle setzen die neuen grundlegenden Untersuchungen von Weil und Felix ein. Es handelte sich dabei um die Erledigung der Frage, ob nicht — etwa unter der Einwirkung des Krankheitsreizes — im Organismus Bakterienformen entstünden, die sich von den künst-

lichen Kulturen unterschieden. Schon im Kulturverfahren der X-Stämme ließen sich Kolonien — zumal aus älterem Material — abtrennen, die zwar größer und schließlich schleimig wurden, aber kein progressives, hauchförmiges Wachstum zeigten. Sie wurden als **O-** (ohne Hauch) **Formen**, gegenüber den **H-** (Hauch) **Formen** bezeichnet (Weil und Felix).

So werden mannigfache Gelegenheitserfahrungen aus jedem Laboratorium von neuer Seite beleuchtet. Und man wird sich in diesem Zusammenhange erneut daran erinnern müssen, daß eben der Verlust der Wachstumsfähigkeit, die Bildung kleiner Kolonien mit mikroskopisch langen Fäden als Folge von Überimpfungen auf irgendwie alterierte Nährböden den äußeren Anlaß für die Herstellung von Dauersuspensionen abgaben.

Eine ähnliche Zerlegung gelang, wenn auch nur bei einem kleinen Teile und unter größeren Schwierigkeiten an den saprophytischen Stämmen. Auch hier zeigt sich, daß die charakteristische hauchförmige Ausbreitung nicht immer statthat: zwei Stämme aus der Kralaschen Proteussammlung zeigten atypische Kolonien und überwucherten die Platte nicht (Braun und Salomon).

Besonders bei den aus dem Stuhl gezüchteten Proteusstämmen fielen bei Änderung der Wachstumsbedingungen die Verschiedenheiten zwischen solchen auf, die kleine Kolonien bilden und solchen, die sich über die Platte breiten (C. Engel). Durch Verimpfungen von Proteusstämmen auf einen Agar, der auf 100 ccm Agar 2—3 ccm einer 5%igen Karbolsäure enthält, erhält man kleine trübe Kolonien ohne Schwärmkolonien; auf Karbolsäureagar verimpft weisen die Bakterien die O-Form auf (Braun). Schaeffer machte sich diese Veränderung des Wachstumscharakters für die Herauszüchtung von Typhus, Paratyphus B, Coli- und Paracoli zunutze. Auf Karbolsäureagar werden sie nicht vom Proteus überschwärmt.

Greift somit auch in diesem Belang ein prinzipieller Unterschied zwischen den X- und den saprophytischen Proteusstämmen nicht durch, so bleiben zwischen ihnen im Verhalten zu den einzelnen Nährmedien gewisse Differenzen erkennbar.

Hierher sind auch die Versuche zu stellen mit Bakterien zu arbeiten, die auf zuckerhaltigen Nährboden gezüchtet wurden. Die Ergebnisse sind noch widerspruchsvoll (Schiff, Weltmann u. Seufferheld, Van der Reis). Jedenfalls ist festgestellt, daß die bei Verwendung lange gelagerten Fleisches (Sachs) fehlende oder schlechte Agglutinabilität auf einen Mangel des Nährbodens an Traubenzucker zurückführt. Schiff zeigt aus dem differenten Verhalten lebender und erhitzter Bakterien, daß hier keine Wirkung aus einer — etwa beim Abbau der Zucker entstehenden Komponente, vorzüglich einer Säure — vorliegt. Wesentlich für den Ausfall der Agglutination ist die Größe des Zuckergehaltes. Weltmann und Seufferheld sehen durch Steigerung des Zuckergehaltes eine immer größer werdende Behinderung des Schwärmens. Es überwiegen die O-Formen.

Wenn auch unter den echten Proteusstämmen gewisse Variationen in den biologischen Merkmalen und Lebensäußerungen bestehen, so bleibt zu registrieren, daß X<sub>19</sub> auf der Gelatine kräftiger wuchs und Maltose sowie Saccharose angriff (Dietrich). Die X-Stämme weisen auf: eine frühzeitigere und intensivere Indolbildung (sie sind also Gegenspieler des Proteus anindologenes (van Loghem) von dessen Immunseris sie freilich stärker als die übrigen Vul-

garisstämmen mitagglutiniert werden), sowie vielleicht eine quantitative Nuanzierung in der Eiweiß- und Gelatineverflüssigung und deren Gärungsvermögen für Kohlehydrate (Braun und Salomon).

Joetten hat die Frage eingehend studiert; und wenn er auch zu dem Ergebnis kommt, daß die kulturellen Verschiedenheiten gegenüber den gewöhnlichen Proteusstämmen nur quantitativer Art sind, so sind sie doch an sich prägnant und regelmäßig genug, um eine Differenzierung zu gestatten! Die Unterschiede sind etwa folgende: X-Stämme haben schwächeres Wachstum in Bouillon und keine Häutchenbildung; stärkere Indolbildung, stärkeres Vermögen Gelatine zu verflüssigen, geringe Gasbildung in Trauben- und Milchezuckerbouillon; schwächeres Wachstum und geringere Gasbildung in Glycerinagarröhrchen, leuchtend rote Verfärbung der Zuckerplatten ohne Schwankungen, geringere Gasbildung und kaum angedeuteter Farbumschlag auf Neutralrotagar; keine schmutzige Schaum- und Gasbildung und Gerinnung auf Loeffler-I-Lösung.

Diese Unterschiede traten bei der Prüfung des kulturellen Verhaltens der Abspaltungsformen der gewöhnlichen und der X-Kulturen zum Teil noch schärfer hervor, so daß (in einer Abstufung für die  $X_2$ -Stämme) von einer gewissen Sonderstellung gesprochen werden kann. Bemerkenswert bleibt zudem, daß die O-Formen eine spärlichere, oft keine angedeutete Geißelung gegenüber dem dichten flottierenden Geißelband der H-Formen besitzen, denen dadurch eine erheblich gesteigerte Beweglichkeit ermöglicht wird. Die O- und H-Formen sind auch morphologisch gut zu differenzieren, indem die ersteren ganz kurz, kleinsten Ausmaßes, oft kokkenartig, gramnegative Stäbchen sind, dagegen die Hauchformen vorwiegend aus längeren Stäbchen und zum Teil aus langen Fäden bestehen. Die Frage, ob zwischen „natürlichen“ O-Formen und „künstlichen“ grundsätzlich oder nur graduell zu unterscheiden ist (Braun und Schäffer), ist in dem Zusammenhange irrelevant. Denn alle Ergebnisse wurden ja mit künstlichen Methoden erreicht. Sicher ist wohl, daß einzelne Exemplare aus beiden nach einiger Zeit unter Veränderung ihrer Lebensbedingungen sich in schwärmende zurückwandeln (gewisse kleinste agglutinatorische Unstimmigkeiten sind auf das Vorhandensein solcher schwärmbereiten Exemplare in manchem Ausgangsmaterial für O-Imunsera zurückzuführen). Wichtig ist aber die Erkenntnis, daß die geißellose O-Form wie durch protrahierte Giftwirkung, so durch langdauernde Unterernährung ausgebildet wird (Braun und Schäffer). Zeiten und Umstände der Unterernährung dürften nicht auf den Menschen beschränkt sein. (Was für Lebensbedingung mag der Läusemagen oder die menschliche Haut dem  $X_{10}$  geben?)

Der entscheidende und charakteristische Unterschied springt eben aus dem agglutinatorischen Verhalten. Die fundamentale Tatsache ist, daß die Proteus vulgaris-Stämme mit Fleckfieber keine Reaktion geben, ebensowenig wie die selbst aus dem Stuhl von Fleckfieberkranken gezüchteten, vollends von fremdem Fleckfieberblut, irgendwie charakteristisch agglutiniert werden (Stierling, Dienes u. a.). Wo die Verklumpung aber eintritt, zeigt sich quantitativ, vor allem qualitativ ein ganz auffallend verschiedenes Aussehen; sie ist grobflockig und unvollkommen, dergestalt, daß die überstehende Flüssigkeit mehr oder weniger stark getrübt erscheint. (Der sog. Proteus Toepfer — dessen spezifische

Agglutinabilität Reinhardt der der X-Stämme überlegen fand — ist erwiesenermaßen ein  $X_{19}$  in der durch Malträtierung entstandenen O-Form!!)

Tiefere Einblicke gewährten die Anwendung von F.-S. und I.-S. Der Weg kreuzweiser Versuche wurde schon frühzeitig begangen (Dietrich). Es wurde festgestellt, daß das I.-S. mit *Proteus vulgaris* vorbehandelter Kaninchen mit  $X_{19}$  gar nicht reagierte, während durch  $X_{19}$  erzeugtes I.-S. den *Proteus vulgaris* in Verdünnung von 1 : 50 agglutinierte. Ein weiteres Eindringen in die Probleme blieb natürlich auch dann noch geboten, wenn die Erfahrungen Klienebergers zutrafen, daß ein I.-S., hergestellt mit den für Menschen pathogenen *Proteus*-stämmen, teilweise auch saprophytische *Proteus*-arten agglutinierte, während umgekehrt keine Beeinflussung stattfindet. Denn es war erst zu zeigen, welche Bewandnis es mit den X-Stämmen hat. Die Erkenntnis ist in der Folge durch die grundlegenden Arbeiten von Weil und Felix und die Versuche von Braun und Salomon gefördert worden.

Kaninchenserum (K.-I.-S.) — gewonnen durch mehrmalige Vorbehandlung mit  $X_2$  oder  $X_{19}$ , die durch Erhitzen bei 60° abgetötet wurden — agglutiniert  $X_2$  und  $X_{19}$  gleichmäßig hoch (bei einmaliger Behandlung wird der entsprechende Stamm meist höher verklumpt). Mit diesem K.-I.-S. sind drei *Proteus*-gruppen zu differenzieren. I. Die vom K.-I.-S. überhaupt nicht, II. die zwar deutlich, aber nur bis  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$  des Titers, III. die stark, oft bis zum Endtiter, wenn auch nicht (selbst bei stärksten Konzentrationen) vollkommen agglutiniert werden. Andererseits agglutiniert F.-S. den  $X_2$  und  $X_{19}$  in oft um das Tausendfache unterschiedlichem Mengenverhältnis, dagegen die drei Gruppen meist gar nicht oder in unspezifischer Weise, d. h. sie werden gleichzeitig von einigen Fleckfieberseren und von Kontrollen verklumpt. Daß hierfür nicht die Organisationsdifferenz zwischen Mensch und Kaninchen bestimmend ist, beweist das Experiment mit Menschenimmenserum. M.-I.-S. — gewonnen aus Vorbehandlung mit  $X_2$  oder  $X_{19}$  — agglutiniert entweder nur den homologen Stamm, nicht aber den anderen spezifischen Stamm und auch nicht die *Proteus vulgaris*, oder es flokkt auch den anderen spezifischen Stamm aus, dann aber auch in ähnlicher Weise die Gruppe III, während Fleckfieberrekonvaleszenten-seren mit noch vorhandenem Titer gegenüber  $X_2$  und  $X_{19}$  durch Vorbehandlung mit  $X_2$  und  $X_{19}$ -Kulturen keine Steigerung ihres Titers erfahren.

So unnötig es darum war nachzuweisen (Hamburger und Bauch), daß die Fleckfieberagglutinine Antikörper sind — denn wir wissen seit Ehrlichs Forschungen, daß alle im normalen Serum vorkommenden, antikörperartigen (agglutinierend, präzipitierend, cytolytisch wirkenden) Stoffe auch wirklich echte Antikörper sind in der gleichen Spezifität wie die immunisatorisch erzeugten, so besagen die obigen Versuche: die Identität der beim Menschen und Kaninchen erzeugten Immun-Agglutinine, dagegen ihre Verschiedenheit gegenüber dem F.-S.

Die Untersuchungen von Braun und Salomon sind nicht ohne weiteres mit denen von Weil und Felix zu vergleichen, da sie nicht mit Seren arbeiteten, die mit abgetöteten Kulturen, sondern mit solchen, die mit lebenden gewonnen wurden („Infektionsserum“). Indes die Ergebnisse kommen sich nahe. In bezug auf die Agglutinogene lassen sich 3 Gruppen unterscheiden: I. Fleckfieberproteusstäme; sie besitzen außer den gemeinsamen auch verschiedene Agglutinogene, die für sie spezifisch sind und den anderen Typen fehlen; II. solche

Proteusarten, die mit den X-Stämmen entweder gar keine oder minimalste Mengen von Agglutinogenen gemeinsam haben (etwa Gruppe I und Gruppe II von Weil und Felix); III. (entsprechend Gruppe III von Weil und Felix) solche Proteusbakterien, die sowohl mit Gruppe II wie mit Gruppe I (X-Stämme) in quantitativ verschiedener Menge gemeinsame Agglutinogene besitzen, ohne daß es sich indes um einen konstanten, zeitlich nicht schwankenden Gehalt handelte, und ohne daß es trotz der Gemeinsamkeiten gelänge, die Gruppe III durch Züchtungen in X-Stämme umzuwandeln. — Der Unterschied zwischen F.-S. und I.-S. besteht auch gegenüber dem künstlichen Infektionsserum.

Die Verschiedenheiten und Gemeinsamkeiten führen zur Annahme zweier Rezeptorengruppen, dergestalt, daß die X-Stämme spezifische und die der Bakteriensubstanz besitzen. Eine Bestätigung gab die Aufteilung in die O- und H-Formen. Immunsere — gewonnen aus der reinen O-Form — unterscheiden sich nicht von den Fleckfieberseren, d. h. sie agglutinieren die O-Emulsionen in kleinen Körnern, die H-Emulsionen feinflockig und fällen nicht die Proteusstämme der Gruppe III; während die H-Immunsere sich von den mit der gewöhnlichen Emulsion hergestellten nicht unterscheiden, indem sie die gewöhnliche Emulsion aus X-Stämmen ebenso wie die saprophytischen Proteusstämme der Gruppe III grobflockig und unvollständig fällen. Durch mannigfach variierte Bindungsversuche läßt sich nun zeigen, daß die O-Form nur eine Rezeptorengruppe, die H-Form dagegen deren zwei besitzt: außer der spezifischen die der Bakteriensubstanz, die mit der entsprechenden der saprophytischen Stämme der Gruppe II identisch ist (Weil und Felix).

### VIII.

In diesen Zusammenhang gestellt gewinnen nur die Arbeiten mit **erhitzten Emulsionen** und mit **erhitzten Seren** eine neue Beleuchtung, eine tiefere Bedeutung. Erfuhren wir früher (Czépai, Jacobitz, Braun), daß die Agglutinine des F.-S. sich von jenen des I.-S. durch ihre geringere Widerstandskraft gegenüber höheren Temperaturen unterscheiden, so läßt sich die gleiche Differenz gegenüber den O- und H-Agglutininen der Kaninchen-I.-S. zeigen. Weiterhin: durch längeres Erhitzen auf 100° gelingt es in den X-Emulsionen die H-Rezeptoren zu zerstören und mit den also erhitzten Bakterien ein reines O-Immunsere zu erzeugen. Da durch eine Temperatur von 80° die H-Rezeptoren nicht vollständig zerstört werden (Felix und Mitzenmacher), andererseits der Gehalt an O- und H-Rezeptoren in den Ausgangskulturen variieren kann, so klären sich die verschiedenen kleinen Unstimmigkeiten auf (Sachs). In der stärkeren Stabilität der O-Rezeptoren gegenüber den schädigenden Einflüssen (Hitze, Wachstum auf Karbolsäureagar, Unterernährung) finden nunmehr die bei der Herstellung der Dauerdiagnostika gemachten Einzelerfahrungen ihre Erklärung.

Nachdem (wie Joetten glaubt: infolge der morphologischen Verschiedenheiten) in dem Aussehen der Agglutinate (H-Form grobflockig, O-Form feinflockig) „charakteristische Unterschiede“ festgestellt waren, nachdem gezeigt wurde, daß die Agglutination der O-Formen sich langsamer vollzieht und höhere Werte erlangt, nachdem ferner die überragende Bedeutung der O-Rezeptoren

erkannt war, gelang es leicht die  $X_2$ -Stämme von den  $X_{19}$ -Stämmen zu differenzieren, und diese gegenüber den Proteusstämmen! Die Spezifität der X-Stämme (auch gegenüber den Proteusstämmen der Gruppe III) ist an die O-Rezeptorengruppe gebunden. Den O-Formen der X-Stämme sind die Gruppenantigene (wohl im Zusammenhang mit dem Verlust der Geißeln) verloren gegangen, die Individualantigene aber erhalten geblieben. Mit dieser Erkenntnis war ein Doppeltes gewonnen:

Einmal wurden die zahlreichen Mißerfolge der Züchtung aus strömendem Blut verständlich; denn, wenn das Fleckfieberserum und das O-Immuneserum identische Agglutinine erhält, so ist es ein berechtigter Schluß, daß in der Regel die O-Form im Organismus des Exanthematikers auftritt und daselbst die Agglutinine erzeugt. Dementsprechend müßte bei Züchtungsversuchen gerade auf die hauchlos wachsenden Kolonien geachtet werden, die man gerade wegen des für Proteus gemeinhin als charakteristisch erwarteten hauchförmigen Wachstums a priori als negativ fortgelegt hat. Die Identifizierung gelingt mit dem entsprechenden O-Immuneserum von  $X_2$  und  $X_{19}$  leicht.

Dann aber konnte die Frage nach dem Zustandekommen der Weil-Felix-Reaktion sich darauf konzentrieren, welchen Umständen die Ausbildung der O-Formen im Organismus und die Unterdrückung der H-Form zuzuschreiben ist.

Nicht in gleicher Weise war Ordnung in die übrigen Proteusgruppen zu bringen. Auch sie besitzen O- und H-Formen, die sich freilich in Züchtungsversuchen nur viel schwieriger voneinander trennen lassen als bei den X-Stämmen, eine Schwierigkeit, die Joetten durch Verwendung von Malachitgrünplatten und solchen mit stärkerem Kristallviolettzusatz (an Stelle der gewöhnlichen Agarplatten) zu beseitigen wußte. Mit Hilfe der jeweiligen Immunesera und kreuzweisen Bindungsversuche konnte gezeigt werden, daß die mannigfachsten Variationen in den Verschiedenheiten und Gemeinsamkeiten der O- und H-Rezeptoren die Proteusgruppen durcheinanderwirbeln; daß jedenfalls den O-Rezeptoren gegenüber den H-Rezeptoren infolge ihrer Konstanz eine viel größere differentielle Bedeutung zukommt. Die Beziehungen aber zwischen den X-Stämmen und den Proteuskeimen, die in unseren Zusammenhängen am stärksten interessieren, lassen sich dahin zusammenfassen: Zwischen den  $X_2$ - und  $X_{19}$ -Stämmen einerseits und den Proteusstämmen andererseits besteht eine totale Verschiedenheit der O-Rezeptoren. In den H-Rezeptoren aber gibt es Gemeinsamkeiten nur mit Gruppe III. Die Beziehungen zwischen den saprophytischen Stämmen zueinander sind durch die Gemeinsamkeit oder Verschiedenheiten ihrer O- und H-Rezeptoren bestimmt.

Nachdem Sachs aus der homologen und heterologen Immuneserumwirkung auf die erhitzten Bazillen und aus den Agglutinabilitätsdifferenzen lebender und erhitzter Bazillen den Typus  $X_{19}$  von dem des  $X_2$  serologisch zu unterscheiden lehrte, nachdem Braun und Salomon in den beiden Typen nicht einen Unterschied in der leichteren oder schwereren Agglutinabilität, sondern einen solchen in bezug auf ihre beiderseits durchaus spezifischen Agglutinogene wahrscheinlich gemacht hatten, nachdem die technisch und gedanklich systematischen Untersuchungen von Weil und Felix die Abgrenzung gegenüber den Proteuskeimen endgültig durchführen konnten, bleibt für die weitere Analyse dieses festzustellen:

Im  $X_2$  und im  $X_{19}$ -Stamm besitzen wir zwei — in ihrer entscheidenden Rezeptorengruppe (O-Gruppe) verschiedene, von den gewöhnlichen Proteusarten scharf ausgesonderte — auf Fleckfieberserum spezifisch reagierende Bakterien.

## IX.

Ehe wir die für das Zustandekommen des Weil-Felix angebotenen, mehr, meist weniger experimentell gestützten Erklärungsversuche zusammenfassend behandeln, müssen noch zwei Beobachtungsreihen vorüberziehen, weil sie vielleicht kardinale Momente einschließen, das fast mysteriöse Geheimnis der Reaktion zu entschleiern.

Zunächst der **Widal-Gruber im Fleckfieber**. Diese klassische Agglutinationsreaktion, in der das von Gruber und Durham entdeckte serologische Phänomen zuerst für die praktische Diagnostik aktiviert wurde, hat im Kriege schlecht abgeschnitten. Ohne des Näheren auf die umschichtige Literatur einzugehen, gemeinhin kann gesagt werden: gegenüber den Millionenheeren, in denen jeder Mann einmal, meist häufiger, nicht selten achtmalig mit Typhusvakzinen geimpft worden war; gegenüber einer zivilisatorisch tiefstehenden, meist in der Verelendung gehaltenen Bevölkerung der östlichen Kriegsschauplätze, durch deren Bildungsstand und unbestimmte Ängste jede anamnestiche Aussage über früher durchgemachte Krankheiten, jede Nachricht über momentan schleichende Seuchen undeutlich bis zur Verzerrung, unwahr und verlogen wurde: gegenüber diesen Erscheinungen hat sich der Widal-Gruber nicht behaupten können. Versuche durch Grenztitersetzung seine diagnostische Verwertbarkeit zu retten, sind gescheitert. Hatte schon in friedlicheren Zeiten der Widal Einschränkungen erfahren aus der Polyagglutinabilität des Eberthbazillus gegenüber Streptokokken- und Pyozyaneusserum, so zeigte sich von Kriegsjahr zu Kriegsjahr deutlicher, daß kaum bei einer hochfieberhaften Infektionskrankheit von Geimpften oder von solchen, welche einmal — sei es auch vor langer Zeit, in der Kindheit — Typhus abdominalis überstanden hatten, der Widal negativ war und — blieb. Denn nicht nur ein als „Normalagglutination“ zu wertender, nur in den schwächsten Serumverdünnungen gerade noch positiver Widal, sondern auch ein nicht mehr nachweisbarer (seit Jahren latenter) kann durch einen heterologen Krankheitsprozeß geweckt und zu hohen, verwirrenden Titern emporgetrieben werden.

Ehe solche Erkenntnis Gemeinbesitz wurde, dauerte es geraume Zeit. Und es war nur natürlich, daß Ärzte, welche auf die (fast nur noch medikohistorischen) Tatsachen des Fleckfiebers nicht eingestellt waren, zunächst auf dem Grunde eines über alle Schwellenwerte hinaus erhobenen Widal in diagnostische Irre getrieben wurden. Das war bei dem prinzipiell anderen Angriffspunkt von Fleckfieber und Bauchtyphus eine epidemiologische Gefahr! Des weiteren aber bedeutete die Vermischung dieser Krankheiten einen Rückschritt gegenüber dem wissenschaftlichen Besitzstand, den uns die alten Wiener Kliniker (v. Hildebrand), vor allem die großen englischen Seuchenforscher (Jenner, Twedie, Murchison) durch ihre scharfen Abgrenzungen der beiden Krankheiten übergeben hatten. Die Verwirrung durch den im Fleckfieber gefundenen Widal

war um so größer, konnte um so bedenklicher werden, als namhafte Kliniker (Naunyn) die bereits gewonnene Einheitlichkeit des Fleckfiebers anzweifeln, und nach anderer Seite (Friedberger) die Entstehung des Fleckfiebers wie aus anderen infektiösen Keimen, so auch aus dem Eberth-Bazillus herleitbar zu sein schien. Beide Auffassungen, so unhaltbar sie in prinzipieller Zugespitztheit waren, konnten indes die Forschung anregen, einmal durch die Analyse der leichten, abortiven, fragmentären bis an die Grenze flüchtigen Unbehagens (der „courbature“) verwachsenen Formen, die durch den Weil-Felix wieder gefaßt und eingereicht werden konnten, weiterhin durch das grundsätzlich bedeutungsvolle Problem, warum und wie die verschiedensten Infektionserreger oft geradezu gleiche krankheitliche Ausdrucksformen erzeugen konnten (Paratyphen, Meningitis, Fleckfieber) (Friedberger).

Sehen wir von den Fällen der ersten Kriegszeit ab, in denen echte, durch positiven Bazillenbefund erwiesene Bauchtyphen wegen irgend welcher (später deutlicher zusammengefaßten) Verlaufsvariationen als Fleckfieber mißdeutet wurden, so blieb es nur eine Frage der Zufälligkeit der Bedingungen, ob der Widal im Fleckfieber positiv und in welchem Prozentverhältnis oder negativ befunden wurde. So erklären sich einfachst die widersprechenden Aussagen der Untersucher (Munk-Meinecke, Rostowsky, Weil-Felix, Mühlens, Martini, Fuchs, Gergely, Soucek, Werner-Leoneanu, Öttinger, Croner, Epstein und Morawetz u. a.). Dabei ist die Mitteilung wesentlich, daß diese serologische Untersuchung bei Fleckfieberkranken vor dem Kriege immer einen negativen Widal ergab (Kucera-Gasierowski [bei Reichenstein], Gram, Iverson, Delta) und daß bei kleinen Kindern, die sicher nicht geimpft waren, wahrscheinlich auch noch keinen Bauchtyphus durchgemacht hatten, der Widal entweder überhaupt negativ (Zlocisti) oder nur in sehr kleinem Verhältnis, 1—2% der Fälle, positiv befunden wurde (Croner). Exakt und durch regelmäßige vergleichende Untersuchung sind in dieser Frage die Verhältnisse unseres Lazarets untersucht und eingehend analysiert worden. Dieses sind die Ergebnisse aus einem Material von 185 Fällen:

Widal zunächst negativ in 28,11%. Hinzugefügt werden müssen 27,03% der Fälle, in denen die Agglutination (mit Schwankungen der Pluszeichen) nicht über 1 : 75 hinausging, ferner 7,57% derjenigen Fälle, die von Anfang an einen gleichmäßig hohen durch den exanthemischen Prozeß in keiner Weise beeinflussten Titer zeigten. Im ganzen also 62,71%. Diese Zahl vergrößert sich weiter, wenn die Eigenart der „Normalagglutination“ schärfer erfaßt wird. Selbst wenn nur eine Titerhöhe von 1 : 75 als Normalagglutination gesetzt wird, so können damit differentielle Erscheinungen getroffen werden: eine (aus Vakzination oder Überstehen von Bauchtyphus) residuierende niedrige Agglutinationsfähigkeit des Serums, andererseits eine immanente Eigenschaft. Die Normalagglutination ist keine Konstante. Sie kann (ohne erkennbare Ursache) in die Latenz verschwinden und kann unter mannigfachen unspezifischen Reizen ins Schwanken kommen, manifest werden und oft bis zu hohen Titern Anregung erfahren. Ebenso wie diese oszillierende (bald verschwindende, bald niedrige, bald ansteigende) Normalagglutination sind auch jene nicht mit spezifischen zu wechseln, welche entweder spät in der Fleckfieberrekonvaleszenz unter der Einwirkung eines purulenten Prozesses höhere Titer erreichen oder während der Fleckfieberdeferveszenz kurzfristig ansteigen, um schnell wieder zu sinken.

Fügt man diese dem vorher genannten als negative zu, so ergibt sich, daß nur in 15% der Fleckfieberfälle ein Widal auftritt, der starke Ähnlichkeiten mit einer Immunitätskurve aufzeigt. Auch diese 15% beweisen nicht, daß zwischen Typhus abdominalis und Fleckfieber ätiologische Beziehungen oder sonstige Abhängigkeiten bestehen. Da sie wesentlich Vakzinierter betreffen, bestätigen sie nur die Beobachtungen an anderen Infektionskrankheiten (Weil und Felix), die durch Conradi-Bieling und Kirstein experimentell gestützt wurden: daß der Impfwidal (und der aus Überstehen von Bauchtyphus residuäre) unter der Einwirkung heterologer infektiöser Prozesse unspezifisch zu einer spezifisch anmutenden Kurve angeregt werden können. In gleicher Weise klären sich die auch sonst auf dem Balkan (Mühlens und Stojanoff) beobachteten Para-A und B-Mitagglutinationen auf. Ihre übersichtlicheren, weil einfacheren Verhältnisse bestätigen, daß die (immanente oder residuäre) „Normalagglutination“ keine stabile, unbeeinflussbare Eigenschaft des Serums ist.

Das Verhältnis zwischen der Weil-Felix-Kurve und der des Widal stellt sich also dar: Ein bereits erloschener Widal — wenn er während des exanthematischen Prozesses (oder durch ihn) wieder neu angeregt wird — erscheint in der Regel eine Reihe von Tagen nach dem Auftreten der Weil-Felix-Reaktion. Im allgemeinen haben der wieder angeregte Widal und der Weil-Felix die gleiche Persistenz. Der im Fleckfieber wieder auftretende Widal erreicht in der Regel Tage, ja Wochen nach der Fleckfieberdefervescenz sein Agglutinationsmaximum, im Gegensatz zum Weil-Felix, der seinen Höhepunkt um die Zeit der Entfieberung (kurz vor oder kurz nach ihr) erreicht. Die Maxima fallen nur zusammen bei einem Widal, der exzessiv hohe Titer gewinnt oder bereits mit einem sehr hohen Titer im frühesten Beginn des Fleckfiebers in die Erscheinung trat. Der schärfste Gegensatz aber bleibt, daß interkurrente, virulente und typhöse Erkrankungen den Weil-Felix aus seiner Kurventendenz nicht herauspressen oder ihn (wie den Widal und die Agglutinationen gegenüber anderen Keimen) aus der Latenz wieder zu diagnostisch verwirrenden Titerhöhen emportreiben, was Mühlens-Stojanoff befürchten. Daß es sich bei der Weil-Felix-Kurve um eine solche handelt, die im strengsten Sinne den Forderungen einer Immunitationskurve genügt, wird jetzt gemeinhin zugegeben. Unsere Ergebnisse, die daran keinen Zweifel lassen, bestätigen von einer anderen Seite her, was durch den Vergleich der Weil-Felix-Kurve des Fleckfiebers mit der Widalkurve bei Bauchtyphus und den Paratyphen erhoben werden konnte (Reichenstein und Silbiger, Öttinger). Bei Fleckfieber und den Typhen liegt der Agglutinationshöhepunkt um die Entfieberungszeit, nach einem raschen Ansteigen. Das Absinken erfolgt langsamer. Differenzen in der Persistenz der Agglutination bestehen grundsätzlich nicht.

bleibt somit, daß der Widal im Fleckfieber prinzipiell negativ ist und daß — gemäß den schon früher geäußerten Anschauungen von Weil und Felix — der positive Widal auf Impfungen und Überstehen von Typhus zurückführt, so erledigen sich die vor der Sicherung dieser Erkenntnisse angebotenen Erklärungen. Epstein und Morawetz legen auf die Erscheinung trotz ihrer Häufigkeit (44%) kein Gewicht, weil sie in der uncharakteristischen Art dieses Widals nur eine erhöhte Ausschwemmung von Normalagglutininen infolge des Fiebers sehen. Die Ansicht (M. Reichenstein), daß der Widal durch eine Mitagglutination bei gleichzeitiger Mischinfektion mit X-Stämmen zu verstehen sei, ist

schon darum anfechtbar, weil umgekehrt die X-Stämme nicht vom Typhusserum agglutiniert werden (Weil und Felix); mußten doch auch Werner und Leoneanu, die eine ähnliche Erklärung wählen, zugeben, daß der Widal im Fleckfieber in 53%, der Weil-Felix im Typhus höchstens in 5% positiv ist. Allein auch die Ansicht, daß unser Widal in einer supponierten polyagglutinatorischen Fähigkeit des Fleckfieberblutes (Weltmann) oder in seiner stärkeren koagglutinatorischen Kraft (Werner und Leoneanu) begründet sei, steht auf keinem sicheren Grund. Auf diese Frage wird später einzugehen sein. Hier nur, daß in jener Voraussetzung unverständlich wäre, warum das Fleckfieberserum bei Nichtgeimpften und Typhusverschonten sowie bei Kindern seine agglutinatorischen Kräfte gegenüber den Eberth-Bazillen einbüßte.

## X.

Das zweite Problem, für das zum Zwecke der Erklärung des Zustandekommens der Weil-Felix-Reaktion experimentelle Unterlagen zu schaffen versucht wurde, ergibt sich aus der Frage, ob sich noch **andere Keime** finden ließen, die in gleicher, zumindest in ähnlicher Weise **durch Fleckfieberserum agglutiniert** werden. Dabei ist freilich übersehen worden, daß schon die also gestellte Frage keinen entscheidenden Beitrag zu der notwendigen Lösung liefern konnte. Denn nicht dieses ist das Problem, ob es auch andere Bakterien gibt, die vom Fleckfieberblut verklumpt werden. Sondern ob auch andere Bakterien nur und ausschließlich, d. h. also spezifisch vom Fleckfieber verklumpt werden. Denn diese Erscheinung allein ist nicht nur das Wesentliche, sondern das — Überraschende an der Weil-Felix-Reaktion. Dabei sind mancherlei Kontroversen schon aus dem Rein-Begrifflichen von „Spezifität“ gestiegen. Spezifisch — wurde gesagt — könne die Reaktion schon deswegen nicht sein, weil spezifische Reaktionen nur von einem spezifischen Keim ausgelöst werden könnten. Indem aber spezifisch gleich ätiologisch anschuldbar gesetzt würde und die ätiologischen Beziehungen der X-Stämme zum exanthemischen Prozeß teils nur mit imperatorischer Geste, teils in ernsthaft strebenden Bemühungen abgelehnt wurden, gewann hier das Spezifische die Bedeutung von Unspezifischem oder nur von Spezifisch-Ähnlichem, Spezifität Vortäuschendem. Die Frage nach der ätiologischen Bedeutung der X-Stämme muß nach dem heutigen Stand der Wissenschaft mit jener nach der Spezifität der Weil-Felix-Reaktion nicht grundsätzlich verknüpft werden. Entscheidend ist, ob wir in der Erscheinung der Weil-Felix-Reaktion echte Antigen-spezifität vor uns haben. Daß dem so ist, kann nach den vorliegenden Untersuchungen (Weil und Felix, Hamburger und Bauch, Friedberger) nicht mehr zweifelhaft sein.

Wenn nach unseren heutigen Kenntnissen Virulenz, Pathogenität, kulturbiologische Eigenschaften vorübergehend oder dauernd verloren gehen können, also variable Größen sind, wenn weiterhin die serologischen Reaktionen, (weil sie die Stetigkeit und Unabänderlichkeit des spezifischen Chemismus zur Voraussetzung haben, erweisen und benutzen), in der Artbestimmung die erste Stelle einnehmen, wenn weiterhin hier die quantitativen Abstufungen entscheidend

werden, so sind auch die noch in Serumverdünnungen von 1 : 50 000 erkennbaren Agglutinine spezifische Körper und unsere Agglutination ein spezifischer immunbiologischer Vorgang. Dabei kann — wenn man nicht unnötig durch Begriffsverschiebung Mißverständnisse gedeihen lassen will — die prinzipielle Frage nach dem Zustandekommen der Agglutinationserscheinung vollkommen zur Seite treten.

Indes noch ein weiterer Faktor ist nicht zu vernachlässigen. Wenn es auch generell gelten muß, daß Saprophyten (oder selbst Infektionserreger in einem Zustande saprophytischen Lebens) aus dem Grunde keine Antikörperbildung anregen, weil sie nur in einer lockeren, der Resorption ihrer Leibessubstanz nicht förderbaren Beziehung zu den Körperzellen stehen, so bleiben in jedem Einzelfalle die Art der vorhandenen Beziehungen und das Ausmaß der gegenseitigen Beeinflussungen undeutlich. Und es will so scheinen, als ob gerade unter der Einwirkung von pathologischen Prozessen in einem elektiven Verfahren einzelne saprophytische Stämme befähigt werden, Antikörper zu bilden. Ob sich so ein Teil der „Normalagglutination“ von Kontrollseren gegenüber den X-Stämmen erklären läßt, etwa in der Art, daß diese in 10—12% der Fälle nur bei stärksten Konzentrationen auftretenden Agglutinationen durch die Anwesenheit von *Proteus vulgaris*-Keimen im Organismus zustande kommen, steht dahin. Jedenfalls bleiben diese Erkenntnisse für die Bewertung von Kontrollseren wesentlich. Zur Prüfung eines Saprophyten, der scheinbar regelmäßig mit Fleckfieberserum Agglutinationen gibt, genügt es nicht, wahllos von Gesunden, chirurgischen Fällen und leicht Fieberhaften Sera zu verwenden. Vielmehr müssen solche Blutproben weiter verwandt werden, die bei den ersten Versuchen gewisse agglutinatorische Beziehungen aufwiesen. Erkennt man z. B., daß ein für das Fleckfieber „spezifischer“ Saprophyt in den ersten Versuchen regelmäßig durch Rekurrensserum nicht verklumpt wurde, dagegen bis zu einem noch so niederen Titer bei Paratyphus, so müssen die Kontrollen gerade Sera aus der Gruppe der Typhus-Koli-Gruppen heranziehen. Wenn demgegenüber den Agglutinationen der X-Stämme bei Fleckfieber eine Spezifität zugeschrieben wird, so wird damit ausgedrückt, daß die Reaktion regelmäßig nur bei Fleckfieber und nie (in einer verwertbaren Titerhöhe) bei irgend einer anderen Krankheit auftritt.

Nach diesen Vorbemerkungen erledigen sich die als Konkurrenten angegebenen Bakterien leicht. Ein koliartiger Stamm, der als spezifisch agglutinabel empfohlen worden war, zeigte in der Tat zwar bei einer sehr großen Anzahl von F.-S. agglutinable Eigenschaften, gelegentlich auch bei stärkerer Serumverdünnung (1 : 200; 1 : 500), aber er wurde in 37 Kontrollen 32mal auch von Paratyphus A und B., Tuberkulose, Darmkatarrhen u. a. verklumpt (oft 1 : 200), denen gegenüber die X-Stämme nur einmal einen Titer von 1 : 25 erreichten (Felix). In etwa 20% sah Paneth einen nicht aus dem Darm eines Exanthematikers stammenden Kolistamm mit einem meist sehr deutlich gegen die Entfieberung ansteigenden Titer positiv. Nicht ebenso hoch, deutlich aber reagierte der Stamm auch bei Blutproben Gesunder und Nichtfieberkranker. Daß ein wilder Kolistamm, der ohne jegliche Beziehung zum exanthematischen Prozeß steht, irgendwie beitragen könnte, die strenge Gesetzmäßigkeit der Weil-Felix-Reaktion zu erklären, war a priori nicht anzunehmen. Immerhin mußte versucht werden, die Verhältnisse an einem aus den Abscheidungen eines Fleckfieber-

kranken gewonnenen Saprophyten zu studieren. Als geeignet erwies sich ein *Pyocyaneus*-stamm, der in unserem Laboratorium gezüchtet und mit den X-Keimen verglichen werden konnte (Neukirch und Kreuscher). Es ergab sich zunächst in bezug auf die erreichten Titerhöhen zahlenmäßig eine Überlegenheit des *Pyocyaneus* gegenüber  $X_2$ , dagegen die immer stärker werdende Unmöglichkeit eines Vergleiches mit  $X_{19}$ . Während z. B. bei einem im Rahmen der Normalagglutination liegenden Titer von 1 : 50  $X_{19}$  in 97%,  $X_2$  in 59,7%, Z (*Pyocyaneus*) in 83,5% der Fleckfieberfälle verklumpt wurde, war dieses Verhältnis bei einem Titer von 1 : 400 bei  $X_{19}$  88%, bei  $X_2$  7,4%, bei Z 15%. In gleicher Weise sank die Prozentnorm der Fälle, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Fieberkurve Schwankungen aufwiesen (von negativ zu 1 : 25; von 1 : 25 zu 1 : 50) zu denen, die größere Schwankungen zeigten (1 : 25 zu 1 : 200; 1 : 50 zu 1 : 400) in der Weise, daß an der ersten Gruppe  $X_{19}$  mit 97%,  $X_2$  mit 80,6% Z mit 88%, dagegen in der letzten Gruppe  $X_{19}$  mit 91%,  $X_2$  mit 35,8%, Z mit 38,8% beteiligt waren. In 106 Kontrollen erwiesen sich als positiv (Addition der positiven Fälle von 1 : 25; 1 : 50; 1 : 100)  $X_{19}$  in 13,1%,  $X_2$  in 4%; Z in 49,7%. Es ist klar ersichtlich, daß hier prinzipielle Differenzen obwalten. Trotz der vollkommen verschobenen Vergleichsbasis konnte immerhin versucht werden die Tatsache zu benutzen, daß ein aus dem Fleckfieberorganismus gezüchteter *Pyocyaneus* (im Gegensatz zu wilden *Pyocyaneus*-stämmen) in einem gewissen Prozentsatz der Fälle gewisse dem exanthematischen Prozeß entsprechende Schwankungen des Titers aufwies. Aus Bindungsversuchen ergab sich, daß Z und  $X_{19}$  aus Patientenserum mehr oder weniger stark wechselseitig Agglutinin binden. Dieses in Beziehung zu der Erscheinung, daß  $X_{19}$ -Immunserum nicht Z und Z-Immunserum nicht  $X_{19}$  agglutiniert, ließ die Autoren annehmen, daß sie zwar völlig verschiedene Rezeptoren der Leibes substanz, aber nahe verwandte sekundäre Rezeptoren gegenüber Fleckfieber serum haben. Damit werden freilich die in 50% positiven Kontrollfälle nicht erklärt, in denen gewisse Krankheiten vorherrschen (unter 7 Dysenterien 5 positive!), während andererseits sich der  $X_2$  trotz seiner erheblich „schwereren Agglutinabilität“ als besonders spezifisch für Fleckfieber zeigt.

Eine gewisse Skepsis scheint den Proteusstämmen entgegengebracht werden zu müssen, die (aus dem Blute von Nichtfleckfieberkranken gezüchtet) die agglutinablen Eigenschaften der X-Stämme besitzen sollen. Es handelt sich entweder um unspezifische Stämme als die sich die von Hamburger und Bauch gefundenen erwiesen haben oder um Verunreinigungen mit Laboratoriums-X-Stämmen.

## XI.

Wie erklärt sich nun das Zustandekommen der Weil-Felix-Reaktion, d. h. der Erscheinung, daß eine Gruppe von Proteuskeimen allerorten vom Fleckfieber serum — und nur von diesem! — in beweislicher Titerhöhe, sehr häufig bis zu Verdünnungen von 1 : 50 000 und in einer durchaus charakteristischen Immunitätskurve etwa von der Mitte der 1. Krankheitswoche und Wochen und Monate nach der Entfieberung agglutiniert werden? Die Antwort ist vielfach, aber nicht nur vielfach, sondern fast immer widerspruchsvoll gegeben worden.

### a) Das polyagglutinatorische Verhalten des Fleckfieberserums.

Der Ausdruck (von Weltmann geprägt) umschreibt die Vorstellungsguppe klar. Wir müßten es also mit einer Besonderheit des Fleckfieberblutes zu tun haben, deren Ursachen und Wesenhaftigkeit zunächst außer acht bleibe, deren Wirkung aber die wäre: die heterogensten Keime, auch solche, die einer ätiologischen Beziehung zum Fleckfieber gewißlich entraten, agglutinieren zu können. Daß nicht alle überhaupt agglutinablen Keime in Frage kommen, wird nicht behauptet. Es gibt Einschränkungen, von denen wohl die überraschendste sein muß, daß innerhalb einer kulturell nahezu einheitlichen Gruppe, wie es die Proteuskeime sind, nur die X-Stämme verklumpt werden! Weiterhin fällt auf, daß die meisten der als Fleckfiebererreger angesprochenen (z. B. wie der Czernelsche wundersam gestaltungsreiche) Keime, obwohl sie aus Ausscheidungen oder dem Blut von Exanthematikern gezüchtet mit dem kranken Organismus, vielleicht sogar mit sekundären Infektionen in Beziehung standen, die serologischen Reaktionen entweder nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle oder unspezifisch boten, d. h. auch mit den verschiedensten Seren. Der Mikroccoccus Melitensis, dessen Agglutinabilität durch Fleckfieber von Nicolle behauptet, vielfach nachgesprochen, mehrmals bestritten wurde, besitzt nach den Feststellung in unserem Lazarett — also auch an Mittelmeerbewohnern — diese ihm nachgesagte Qualität nicht (Felix). Der Plotz-Baehr-Olitzki-Bazillus wird nach seinen Entdeckern erst einige Tage nach der Entfieberung agglutiniert. Untersuchungen eines Patienten über eine längere Zeit hinaus liegen nicht vor, so daß ein Vergleich der Agglutinationskurve mit der des Widal und Weil-Felix nicht gezogen werden kann und ihre Gesetzmäßigkeit im Sinne einer Immunitätskurve sich nicht der Prüfung stellt. Dietrich engt das Prozentverhältnis dieser Agglutination (von Olitzki auf 97% errechnet) auf 30% ein. Kolle und Schloßberger halten ihn wegen der auch (von Olitzki erwähnten) Neigung zu Spontanagglutination für derartige Methoden für ungeeignet. Das wesentlichste Beweismittel aber für den polyagglutinatorischen Charakter des Fleckfieberserums war die Verklumpungsfähigkeit für die Bakterien der Typhus-Koli-Gruppe, die zuerst auffallen mußte, da vor Einführung des Weil-Felix füglich besonders mit diesen Keimen diagnostische Erfolge versucht wurden (Croner). Daß hier identische Vorgänge nicht vorlägen, erkannte schon Weltmann, der gegenüber den Paratyphen nur inkomplette Agglutinationen niederen Titers erheben konnte. Der Widal im Fleckfieber, ebenso der Paratyphenwidal sind jetzt als geklärt zu betrachten. Daß ihnen gegenüber das Fleckfieberblut keine Sonderstellung einnimmt, sondern daß es hierbei nur ein Analogon zu anderen Infektionskrankheiten bietet, kann als erwiesen gelten. Es ist auch anzunehmen, daß gegenüber saprophytischen Keimen keine Sonderstellung besteht; wiewohl diese Art der Mitagglutination — durch die besonderen die Forschungsrichtung bestimmenden Umstände — eben nur im Fleckfieber näher untersucht worden ist. Es ist nicht wahrscheinlich, aber möglich, daß es quantitative Unterschiede gibt. Es liegt eben zur Beurteilung, ob dem Fleckfieberserum hier besondere Qualitäten eignen, auch nicht annähernd ein genügendes Vergleichsmaterial aus anderen Infektionskrankheiten vor.

Von der Polyagglutination bleibt nach Richtigstellung älterer Angaben, unter Berücksichtigung der „anamnestischen Agglutination“ und der nur inkompletten

und uncharakteristischen Verballung von Saprophyten, tatsächlich für die prinzipiell andersgeartete und in ihrer Erscheinung bezeichnende Weil-Felix-Reaktion kein Eintrag für die Deutung; denn die Grundanschauung, daß während des Immunisierungsprozesses im F.-S. phasenweise Partialagglutinine auftreten, von denen die gegen die X-Stämme gerichteten eine größere Konstanz haben, hängt in der Luft.

#### b) Die physikalisch-chemische Veränderung des Fleckfieberblutes

ist vielfach behauptet und experimentell zu stützen versucht worden (Weltmann, Elias, Mauthner, Epstein). Sie gab die Grundlage für eine differentialdiagnostische Methode (Weltmannsche Trübungsreaktion), die sich aber keine Geltung verschaffen konnte und somit auch nur selten nachgeprüft wurde. Sie geht von der Tatsache aus, daß einzelne Sera, mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers verdünnt, eine intensive Trübung zeigen. Diese Reaktion träte von einer besonderen Stärke an ausschließlich bei Fleckfieber auf. Die Reaktion wird gemessen an dem Grade der Trübung einer Milch-emulsion (0,2 ccm gekocht. Vollmilch in 10 ccm Aqu. dest. — Trübung 6 —, die weiteren Verdünnungen: 1 ccm der ersten mit 1 ccm Aqu. dest. usf.), die durchscheint und Schrift von 1 mm Größe lesen läßt oder nicht mehr lesen läßt oder vollends undurchscheinbar ist. Trübung 4—6 sind für Fleckfieber bezeichnend. Später wurde die Verdünnung von 1,0 Serum zu 5,0 destillierten Wassers empfohlen und statt der ursprünglichen Wartezeit von 15 Minuten nur eine solche von 2 Minuten gefordert. Diese Trübungsreaktion hat einen sehr engen Aktionsradius: sie tritt gegen Ende der zweiten Krankheitswoche auf, ist immer ein bis zwei Tage nach der Entfieberung anzutreffen und verschwindet eine bis zwei Wochen nach der Entfieberung (Weltmann). Daß sie in dieser Enge als Hilfsdiagnostikum (etwa in den Fällen, in denen die Weil-Felix-Reaktion spät und nur in niedrigen Titern auftritt) verwendbar sein wird, wäre möglich und durch Nachprüfungen zu entscheiden. Es soll — dieses ist bemerkenswert — frisches Serum verwendet werden. Auf 62° erhitztes verliert seine Ausflockbarkeit. Weltmann gibt Fehldiagnosen zu. Die Nachprüfung von Epstein und Morawetz zeitigte einmal bei Nephritis (bei 18 nicht fieberhaften Kranken), dreimal nach abgelaufenem Bauchtyphus (von 16 Fällen) positives Ergebnis. 26 Seren Hochfiebernder wurden immer negativ befunden. Bei Fleckfieber blieben trotz langer Beobachtungsdauer 16% der Fälle immer negativ, wobei nicht eingerechnet sind 6% frühe Todesfälle und 20% abgelaufene; in 38% war die erste Untersuchung (meist zwischen 2. und 9. Krankheitstag, aber auch am 10., 13. und 15. Tage) negativ; in 56% im Verlauf einer Beobachtungsdauer, die sich bis maximal zehn Wochen erstreckte, mindestens einmal positiv (in der Regel zwischen 10. und 20. Tage. Mehrmals erst zwischen 30. und 40. Tag!). Es fiel auf, daß die Höchstwerte mit denen des Weil-Felix-Titers gleichzeitig erreicht wurden, daß aber die absolute Höhe schwankte in der Art, daß trotz hohen Trübungsgrades der Weil-Felix 1 : 6000 und auch 1 : 40 000 zeigte; andererseits war mit frühzeitig hohen Weil-Felix ein frühzeitiges Auftreten der Trübungsreaktion zu bemerken. In 8% der Fälle hielt die Trübung durch mehrere Wochen.

Um die physikalisch-chemische Sonderstellung des X-Stammes zu erweisen, benützte Mauthner konzentrierten Methyl- und Äthylalkohol. Er zeigte,

daß bei Verwendung von 70<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igem, deutlicher noch bei 60<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igem Alkohol Typhus-Paratyphus-, Koli-, Cholera- und Dysenteriekeime erst in Stunden, während die X-Stämme (ebenso der Plotzsche „*Bacillus typhi exanthematici*“) schon in Sekunden agglutiniert wurden — noch schneller als die gewöhnlichen *Proteus vulgaris*-Stämme.

Epstein erweiterte die Erklärungsbasis, indem er als wahrscheinlich hinstellt 1. daß die Klausnersche Luesreaktion (0,2 Serum zu 0,6 Wasser, nach Stunden ablesbar) einen gegenüber der „Trübungsreaktion“ verschiedenen „Mechanismus“ der Globulinausfüllung anzeigt, 2. daß die Agglutinine des Fleckfieberserums an die Globuline gebunden sind, 3. daß, da die Stickstoffwerte für die Albumine bei Normalseren 50—60<sup>0</sup>/<sub>0</sub> betragen, während sie bei Fleckfieber auf 30—40<sup>0</sup>/<sub>0</sub> herabsinken können, die Globuline im Fleckfieber eine gesteigerte, in den verschiedenen Zuständen der Krankheit wechselnd intensive Labilität als Anzeichen eines besonderen chemisch-physikalischen Verhaltens besitzen. Dies kann zutreffen und kann bei Berücksichtigung jener spezifischen Krankheiten nicht verwundern, die sich im Gebiet der Gefäße abspielen. (Sehr gesteigerte Durchlässigkeit der Gefäße, wie außer den pathologisch-anatomischen Befunden die in fast 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub> festgestellte Weil-Kaffkasche Reaktion im Liquor zeigt (Felix, Starkenstein, Weil, Soucek). Diese Zustandsänderung, als Ursache der leichteren Ausflockbarkeit des F.-S. erkläre somit die Trübungsreaktion und den Weil-Felix, wobei die X-Stämme durch eine im Fleckfieberorganismus erworbene konstant vererbte Affinität ihres Protoplasmas zu Stoffen des Fleckfieberserums den Anstoß zur Ausflockung des Serums gäben. Der Vorgang sei so zu denken, daß die X-Stämme mit den Serumstoffen komplexe Verbindungen eingehen, wobei der labile kolloidale Gleichgewichtszustand total aufgehoben wird. Es kommt zu einer zartesten nicht erkennbaren Ausflockung, die als Agglutination der suspendierten Bakterienleiber in die Erscheinung tritt. Die Grundbedingung der physikalisch-chemischen Zustandsänderung werde weiterhin erwiesen durch die Ausflockung auch anderer bei Fleckfieber nachgewiesenen Bakterienstämme, des oftmals gefundenen, mit den Weil-Felix-Höchsttitern parallel auftretenden vorübergehend positiven Wassermanns.

Man wird zunächst alle auf dem sogenannten polyagglutinatorischen Charakter des Fleckfieberserums aufgebauten Argumente ablehnen müssen. Ebenso belanglos ist die Frage, ob die Immunkörperreaktionen überhaupt in die Gruppe der Kolloidreaktionen gehören. Sie sind es; aber damit ist für unsere Problemstellung nichts gewonnen. Die Trübungsreaktion mit der Weil-Felix-Reaktion zusammenbringen, heißt zwei durchaus verschiedene Vorgänge miteinander vergleichen. Die erste besagt, daß bei Zusatz von Wasser die nicht wasserlöslichen Globuline des Serums mehr oder weniger dicht ausgefällt werden. Und wenn selbst der veränderte Ablauf gegenüber der auch veränderten Versuchsanordnung Klausners einen veränderten Mechanismus der Ausflockung anzeigte, so handelt es sich im Wesen doch bei dieser Luesreaktion (die auch bei Typhuspneumonie beobachtet werden kann!) und der Trübungsreaktion im Fleckfieber um die absolut gleichen Tatsachen! Die letzte, daß — wie die mannigfachen Experimente zeigen — mit der als eine Kolloidreaktion erscheinenden eigentlichen Agglutination eine rein biologische Bindung von Agglutinin mit der agglutinablen Bakteriensubstanz einhergeht. Wie deutlich gezeigt wurde, haben

wir es mit echten Agglutininen zu tun, für deren Echtheit außer den direkten Prüfungen auch der Nachweis von Agglutinoiden (Braun und Salomon) spricht. Allein wieviele grobe, durchaus unspekulative Tatsachen bleiben dabei unberücksichtigt! Etwa die nur um die Entfieberungszeit auftretende Trübungsreaktion gegenüber einer regelmäßigen Agglutination, die von der Mitte der ersten Woche bis viele Monate in der Rekonvaleszenz in durchaus charakteristischer Kurvenführung erscheint zu einer Zeit, wo die physikalisch-chemische Zustandsänderung des Blutes nicht mehr oder noch nicht nachweisbar. Vollkommen unerklärlich wäre auch die zu einer Theorie des Zustandekommens der Weil-Felix-Reaktion weiterentwickelte Tatsache, daß bei Verwendung großer Normalserummengen in jedem Normalserum Agglutinine gegen die X-Stämme gefunden werden können. Weiterhin, daß in den allerschwersten Fällen, die diese Zustandsänderung des Serums doch am deutlichsten zeigen müßten, der Titer gegen die X-Stämme niedrig bleibt. Wie wenig führt der gewaltsame Vergleich weiter, daß die hohen Weil-Felix-Titer nur eine erhöhte Aufflockbarkeit wie die Dissoziation der Lösungen der Krystalloide in hohen Verdünnungen ist, wenn man dagegenhält, daß  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  aller Fleckfieberseren immer nur in mäßigen Verdünnungen agglutinierend wirken und der X<sub>2</sub>-Stamm immer schwer agglutinabel bleibt! Wenn das F.-S. wirklich auch bei Nichtgeimpften und Bauchtyphusverschonten kraft seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften einen positiven Widal entstehen ließe, wenn die für die Agglutination ausschlaggebenden Bedingungen in der physikalisch-chemischen Zustandsänderung des Blutserums zu suchen wären, die in gleicher Weise für den Weltmann und den Weil-Felix verantwortlich zu machen ist, ist nicht einzusehen, warum Epstein die Proteusstämmen überdies auch noch sich erst auf sehr umständlichen Wegen spezifizieren läßt, um Affinitäten des Protoplasmas zu gewissen Stoffen des Serums herzustellen. (Das ist doch eine unnötige Bemühung der Proteusstämmen!) Und warum gerade der dominante O-Rezeptor der Proteuskeime gegenüber den labilen H-Rezeptoren sich umwandeln und verloren gehen muß und sekundär zum dominanten, den serologischen Bau bestimmenden Rezeptor der X-Stämme würde.

Selbst wenn in den Kontroversen Mißverständnisse aus dem Generalisieren periodisch auftretender, gelegentlicher oder aus der Verkoppelung verschiedenartiger Erscheinungen beseitigt wären, so ist schon jetzt ersichtlich, daß mit der Ausdeutung der Weil-Felix-Reaktion auch aus physikalisch-chemischen Zustandsänderungen des Serums der Weg zu prinzipiell neuen, bisher unbekanntem sero-biologischen Erscheinungsformen aufgemacht wäre, oder daß unsere bisherigen immunbiologischen Grundbegriffe prinzipiell erschüttert sind.

In diesem Zusammenhang erscheint es darum wesentlich, die Forschungsergebnisse auch jener serologischen Methoden aufzuführen, die nicht unmittelbar mit dem Agglutinationsphänomen zusammenhängen. Die bedeutendsten Tatsachen ergeben die **Komplementsbindungsversuche**.

Schon vor der Einführung der Weil-Felix-Reaktion gab es dahinzielende Bemühungen, die um so intensiver betrieben wurden, als man glaubte hoffen zu können, diese Methode in differentialdiagnostischem Sinne zu verwerten. In diesem Belang sind keine Ergebnisse erreicht worden. Entscheidend für diesen Ausfall war nicht nur die Verwendung von aktivem oder inaktiviertem Serum (bei dem letzten ist sie selbst mit einem brauchbaren Antigen meist negativ).

Vielmehr, daß sie nicht als spezifisch zu bezeichnen war, da sie ebenso gut und noch besser mit Lues-Antigen auftritt und auch damit die gleichen zeitlichen Abhängigkeiten erkennen läßt — dergestalt, daß sie in den ersten Tagen des Fleckfiebers negativ ist, um während der Entfieberungszeit, längstens drei Wochen später wieder zu verschwinden. Im einzelnen weichen die Angaben stark voneinander ab. Allein selbst wenn die Ansicht von Papamarku nicht bestritten würde, daß die Wassermann-Reaktion mit aktivem Serum bei Bauchtyphus immer negativ bleibt und daß je nach der Anwendung von stärker wirkendem Luesextrakt und dem weniger wirksamen Fleckfieberextrakt gewisse quantitative Verschiedenheiten bei Lues und Fleckfieber gefunden und somit verwendbar würden, so ist doch von einer Spezifität der Reaktion nicht zu sprechen, und es bleibt fraglich, ob man ohne weiteres ohne Exanthem verlaufende Fälle aus anfänglich positiver und später wieder negativ werdender Komplementbindung gegen Typhus mit einiger Sicherheit abgrenzen kann. Gottschlich übernimmt die Anschauung von Weltmann, daß die Ähnlichkeiten und zeitlichen Verbundenheiten der Komplementbildung bei Lues und Fleckfieber, ebenso wie die Trübungsreaktion auf bestimmt nicht spezifische Eiweißkörper zurückführten, die mit der Rückbildung der für beide Krankheiten charakteristischen Gefäßläsionen in Beziehung stehen.

War somit für die Praxis auf diesem Wege ein Fortschritt nicht zu machen und in theoretischem Belang die Erkenntnis gewonnen, daß es sich auch bei den positiven Resultaten um unspezifische Reaktionen handelte, um so mehr Aufschluß mußten die gleichgerichteten Versuche mit  $X_{19}$  geben. Dietrich gab an, daß sie stets negativ verliefen und er folgerte daraus, daß die Feststellung zugleich die  $X_{19}$ -Agglutination aus der Reihe jener „rein spezifischen Reaktionen im ätiologischen Sinne“ entferne. Indes wir gehen an dieser Forderung vorüber, weil es sich in diesem Zusammenhange nicht um die ätiologischen Beziehungen der X-Stämme handelt. Nur dieses ist gewiß: die Feststellungen von Dietrich, dem neuerdings Steiner beipflichtet, haben sich nicht behaupten können. Aus dem gleichen Institut wurde in der Folge gezeigt, daß bei Verwendung von Extrakten aus  $X_{19}$ -Kulturen nur mit den Seren von Fleckfieber, nicht aber mit denen von Luikern nicht regelmäßig, etwa wie die Weil-Felix-Reaktion, aber sehr häufig positive Resultate kamen, zumal wenn das Antigen aus nicht abgetöteten Bakterien mit Phenolzusatz hergestellt wurde. Der Extrakt wird als „anscheinend spezifisch“ bezeichnet (Papamarku).

Mit rikettsienhaltigen Läusen — also an Fleckfieberkranken experimentell infizierten — waren einheitliche Ergebnisse nicht zu erlangen, insofern als ein Extrakt wenig brauchbar war, ein anderer eine anscheinend spezifische Bindung ergab, die dadurch gewonnen wurde, daß die Titerbasis herabgesetzt wurde, da eine etwas höhere auch bei Typhus abdominalis, Wassermann-positiven und -negativen Seren positive Reaktion gab. Wesentlich ist, daß auch normale Läuse positive Ausschläge brachten. Daß auf so schwankendem Grunde keine weiteren Schlüsse aufgebaut werden können, erkennt man leicht.

Eindeutigere Ergebnisse als jene von Papamarku wurden in der Folge mehrfach erhoben. In 19 von 24 untersuchten Fällen hatten Kollé und Schloßberger positive Resultate parallel dem positiven Ausfall der Agglutinationsreaktion. Dagegen versagte die Komplementbindung mehrmals, wo die Weil-Felix-Reaktion positiv war. Auf Grund der Tatsache, daß noch 6 Monate nach

einem schweren Fleckfieber, wo Weil-Felix bereits negativ war, die Komplementbindung positiv und ebenso im frühesten Beginn der Erkrankung, wo Weil-Felix noch keine beweisliche Höhe erreicht hatte, könnte somit diese Methode diagnostisch als eine Erweiterung des Verwendungsradius der  $X_{19}$ -Stämme betrachtet werden. Mit lebenden unveränderten Bazillen erzielte Wagner regelmäßig Erfolg; wobei er für den Extrakt fordert, daß er in der doppelten Gebrauchsdosis noch nicht eingehemmt, und dennoch in der halben mit positivem Serum hemmt. Auch er bestätigt die Parallelität der Bindung und der Agglutination. Es müssen somit außer den Agglutininen im Körper des Fleckfieberkranken auch  $X_{19}$ -Antigen bindende Ambozeptoren vorhanden sein, deren Menge in den verschiedenen Flüssigkeiten unabhängig von der Menge des Agglutinins verschieden ist. Die Reaktion ist so stark, wie sonst nur bei sehr hochwertigen künstlich erzeugten Immunsereen. Soweit die Komplementbindung überhaupt als ein Index der Spezifität anzuerkennen ist, ist der mit  $X_{19}$ -Extrakten erreichte spezifisch; da der Wassermann (für den sich unter Umständen auch Bakterien als Antigen eignen) in allen von Reichenstein mit  $X_{19}$ -Extrakt positiv befundenen Fällen negativ war! Es wirkt also der  $X_{19}$ -Extrakt nicht im Sinne eines Antigens für die Wassermann-Reaktion! (Friedberger) Sachs und Schloßberger konnten mit Hilfe der Komplementbindungsmethode eine quantitative Differenzierung der  $X_2$  und  $X_{19}$ -Bazillen zeigen.

Besonders bemerkt werden muß, daß bei gleicher Versuchsanordnung auch Kaninchenimmenserum positive Resultate zeigte (Friedberger), während die Kontrollen sowohl bei F.-S., I.-S. und Normalseren negativ ausfielen.

Kündigten sich schon in dem Vorhandensein der komplementbindenden Ambozeptoren bakterizide Stoffe gegenüber den  $X_{19}$ -Stämmen an, so erbrachte der Pfeiffersche Versuch vollends den Beweis. 0,01 Rekonvaleszentenserum mit 2 Ösen  $X_{19}$  schützte: nach 30 Minuten waren im Bauchhöhlenexsudat nur noch vereinzelte unbewegliche Bakterien, sowie reichlich Granula. 0,02 Normalserum schützte nicht (Kolle und Schloßberger). Dieser Schutz ist um so höher zu bewerten, als er sich gegenüber 2 Ösen Kultur auswirkte, weil die Virulenz der X-Stämme nach Friedberger als sehr erheblich zu bezeichnen ist. Auch ohne Tierpassagen war eine konstante Virulenz ( $1/10$ — $1/5$  Öse) zu erkennen. Beim Pfeifferschen Versuch ergab sich, daß der Serumtiter in der Rekonvaleszenz ganz langsam, oft sehr zögernd heruntergeht, daß er aber mit etwa 1 mg während der Beobachtung annähernd konstant blieb (Friedberger).

Außer diesen exakten Nachweisen von Bakteriolytinen konnte Friedberger auch Präzipitine im Serum gegen  $X_{19}$  deutlich zeigen. (Das Vorhandensein von Fleckfieberantigen im Organismus von Exanthematikern nachzuweisen gelang Friedberg und Joachimoglu in der Richtung der Untersuchungen von Ascoli.)

Es geht also nicht an, ausschließlich die Bildung von Agglutininen auf die durch das Fleckfieber angeblich bewirkte chemisch-physikalische Zustandsänderung des Organismus zurückzuführen. Auch die konstante Anwesenheit von komplementbindenden bakteriolytischen Ambozeptoren und Präzipitinen bliebe dann noch zu erklären. Allein wenn wir generell nicht gelten ließen, daß die verschiedenen Antikörper wirklich sind und annahmen, daß sie alle nur verschiedene, zum Teil nur durch die Methodik künstlich sichtbar gemachte

Antikörperfunktionen oder seine verschiedenen Erscheinungsformen sind — wie Friedberger lehrt — dergestalt, daß gegenüber einem Erreger sich nur ein Antikörper bildet, so müßte der Beweis erbracht werden, daß der gegenüber den X-Stämmen auftretende Antikörper — obwohl er alle Kriterien eines solchen besitzt — in der Tat kein Antikörper ist und sich nur als solcher gebildet. Da er sich aber in den gemeinhin für Antikörper beweislichen Techniken offenbart, so bliebe für die X-Stämme nur eine Sonderstellung unbekannter Art anzunehmen oder das Fundament der modernen Serologie prinzipiell zu bestreiten.

### e) Die Paragglutination.

Sie ist am häufigsten zur Deutung der Weil-Felix-Reaktion in die Debatte geworfen worden (Dietrich). Kuhn und Woithe haben zuerst auf die eigenartige Erscheinung aufmerksam gemacht, daß aus Chronisch-Ruhrkranken gewonnene Koli und Kokken bei Kaninchen die Bildung von Agglutininen auslösen, die zunächst gegen sie und in geringerem Maße gegen die echten Ruhrstämmen gerichtet sind. Spezifisch aber ist die Reaktion nicht, da z. B. der Kolistamm bis zur Titergrenze von einem Typhuskaninchen Serum und bis 1 : 1000 von einem Paratyphus A-Kaninchen-I.-S. (Titer 1 : 3000) agglutiniert wurde! Sie nehmen an, daß die heterologen Mikroorganismen im Körper des Ruhrkranken oder durch das Zusammenleben in der Kultur Eigenschaften angenommen haben, wie wir sie sonst nur bei Ruhrbazillen finden; ihnen sind also Rezeptoren für die Ruhrserumagglutinine angezüchtet worden. Es bleibt dahingestellt, ob also umerzogene Bakterien, in denen sich das Pathogenwertne von Saprophyten vollziehen könnte, nicht auch neue Krankheiten entstehen lassen könnten. Diesen unspezifischen Agglutinationsvorgang bezeichnen Kuhn und Woithe als Paragglutination. Baerthlein benutzte diese Erscheinung, um durch die paragglutinablen Bakterien auf die dominante Krankheit geleitet zu werden (Leitbakterien). Die Paragglutinität verliert sich aber allmählich bei längerer Fortzucht in den späteren Generationen (Kuhn und Ebeling). Inwieweit ist nun das hier aufgedeckte Problem mit den Tatsachen der Weil-Felix-Reaktion zu verbinden? Zunächst stellen wir prinzipiell (mit Öttinger) fest, daß die ganze Diskussion sich auf dem schlüpfrigen Boden der Hypothese bewegen muß, da sich alle Paragglutinationsprobleme orientierten an einwandfrei erwiesenen Erregern (Koli etwa von Dysenterie Shiga oder Bacillus Eberth). Der Erreger des Fleckfiebers ist aber mitsamt seinen Qualitäten als unbekannt zu setzen. Weiterhin ist einzusetzen, daß die paragglutinablen Koli von Typhus- und den Paratyphenseren oft in ziemlich hohen Verdünnungen agglutiniert wurden, während die X-Stämme ihre Spezifität gegenüber allen angewandten heterogenen Immunsereen bei höherer Verdünnung aufrecht hielten. Die weitere Voraussetzung Dietrichs, daß die Agglutinität der X-Stämme nachlasse, hat sich als falsch erwiesen und ist auf die Unkenntnis ihrer Zuchtbedingungen, also auf technische Fehler zurückgeführt worden. Wenn Kuhn aus dem Versagen der Verklebbarkeit eines fortgezüchteten Stammes folgert, „damit ist das Vorliegen von Paragglutination bewiesen“, so ist dieser „Beweis“ um so dürftiger, als es durch Anwendung angepaßter Böden gelingt, die Agglutinität wieder herzustellen (Schiff u. a.). Überraschend bliebe dann auch die Titerhöhe, zu der die Weil-Felix-Reaktion führen kann und die Erfahrungen, daß selbst Passagen durch den Meerschweinchen-

körper eine Veränderung und Herabsetzung der Agglutinabilität nicht zur Folge haben (Kolle und Schloßberger). Diese Konstanz wäre um so seltener, als der X-Keim nicht wie die Koli Kuhns und Woithes bei einer chronischen Krankheit gefunden wurden, sondern daß er am 4. Fleckfieberkrankheitstag, also doch im frühen Beginn der ohnehin kurzfristigen Krankheit gezüchtete Eigenschaften erworben hätte, die er dann außerhalb des Organismus dauernd behält (Weil). Es versteht sich leicht, daß damit die kurzfristig gewonnene Paragglutinabilität aus gemeinsamer Schrägagarkultur nicht ohne weiteres verglichen werden kann. Auch nach ihren Entdeckern ist die Paragglutination kein häufiger, vollends kein regelmäßiger Fall. Aber es bleibt unerklärt, warum die zahlreichen in den Ausscheidungen, Flüssigkeiten und Geweben Fleckfieberkranker gefundenen Bakterien, selbst Proteuskeime niemals vom Fleckfieberserum spezifisch agglutiniert werden und warum in den seltenen Fällen, da solches geschah, diese Qualität schon nach wenigen Umzüchtungen verloren ging. Warum alle Versuche fehlgeschlagen sind, Proteusstämmen der Gruppe II (Braun) durch wochenlange Züchtung im Fleckfieberblut die agglutinatorischen Eigenschaften der X-Stämme anzuzüchten. Ja es konnte gezeigt werden (Braun und Salomon), daß den X-Stämmen überhaupt eine besondere Adaptionsfähigkeit, anderer Erreger (Shiga-Kruse u. a.) Agglutinogen anzunehmen, nicht eignet. Es fehlt ihnen prinzipiell eine dezidierte Bereitschaft zur Paragglutination. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Joetten; auch die Versuche von Salus endeten resultatlos, obwohl er nicht nur mit spezifischen festen Nährböden, die mit sterilisierter Typhus- und Y-Bouillon hergestellt waren, arbeitete, sondern auch mit der Symbiose von Protei zusammen mit pathogenen Stämmen in flüssigen Nährsubstraten. Allgemein gehaltene Versuchsreihen (mit Coli faec. alkalig.) zeigten, daß weder die längere Dauer der Symbiose, noch der Gehalt des Serums an Immunkörpern für das Entstehen der Paragglutination in Frage kommt, sondern daß er sich hierbei um die Fähigkeiten einzelner Individuen, nicht der ganzen Spezies handelt, wie auch Öttinger annimmt. Ob die mehr oder weniger schnelle Vergänglichkeit ein charakteristisches Merkmal der Paragglutination ist, wird von Flatzek angezweifelt. Immerhin gibt es hier Abstufungen, die auf individuelle Anlagen zurückführen und es will so scheinen, als verlören manche paragglutinable Stämme mit einer Agglutinabilität auf verschiedene Sera (etwa Flexner im Typhus) diese Fähigkeiten gegenüber den einzelnen Seris in verschiedener Zeit (Gieszczykiewiz). Die ursprüngliche Auffassung von Kuhn und Woithe (bei Papamarku) von der Vergänglichkeit der Paragglutination wird auch durch die Versuche von Salus nicht erschüttert; wenn auch ihre Allgemeingültigkeit gewisse Einschränkungen in der Richtung besonderer Hartnäckigkeit im Festhalten der erworbenen Eigenschaft erfahren dürfte. Inwieweit — gegebenenfalls — die auf dem Umwege über die durch die Paragglutinabilität angezeigten Veränderungen des Protoplasmas (und des Rezeptorenapparates) zu pathogenen Fähigkeiten im Sinne quantitativ anwachsender Spezifität werden können, inwieweit also innerhalb gewisser (besonders dysenterieähnlicher) Krankheiten Etappen dieses Mutationsprozesses zu erkennen sind, läßt sich noch nicht übersehen. Indes schließt das Kriegsmaterial (mit seinen überaus zahlreichen negativen Befunden an echten Dysenteriekeimen und dem Vordrängen von Coli und Proteus) derlei Entwicklungen nicht aus. Freilich ist nicht zu übersehen, daß

fast alle bisherigen Erkenntnisse zum Paragglutinationsproblem aus der Bereitschaft einzelner Koliindividuen stiegen und daß die Proteusgruppe in diesem Belang nicht in einem Wettbewerb bestehen kann. Weiterhin aber ist in aller Variationsbreite das Fleckfieber kaum als eine im Werdegang begriffene Erkrankung anzusehen.

Die zur Stütze der Dietrichschen Behauptung unternommenen Versuche von Papamarku genügen für eine so schwere theoretische Belastung nicht. Im Gegensatz zu Braun und Salomon, Salus, Joetten gibt er an, es sei ihm (wie zuvor Öttinger) gelungen, durch Beimpfungen von inaktivem mit Bouillon versetzten Fleckfieberserum gewöhnliche Proteusstämmen so umzuzüchten, daß sie, die vorher gegenüber Fleckfieberserum negativ blieben, eine Agglutination in mäßiger Titerhöhe zeigten. Um einen Rückgang in der Agglutinabilität zu vermeiden, wurden Passagekulturen unmittelbar auf Bouillon weitergeimpft, denen agglutinierende Sera in zunehmender Verdünnung zugefügt wurden. Das Ergebnis dieser der Fadenreaktion entsprechenden Prüfung wurde nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank mikroskopisch im hängenden Tropfen festgestellt. Es versteht sich leicht, daß dabei eine erhebliche Verschiebung der Vergleichsbasis hergestellt wird. Sieht man indes davon ab, daß diese Veränderungen minimalsten Grades nur in einigen Fällen geglückt sind, so sind gegen diese Untersuchung schwerste methodologische Bedenken zu erheben. Wir sehen dabei ab, daß die  $\pm$  Vorzeichen vorherrschen; daß die Zwischenstufen von 1 : 25 + und 1 : 400  $\pm$  nicht genannt werden! Aber konnte es genügen bei der Ausgangskultur nur in Verdünnung von 1 : 25 zu prüfen? Konnte hier nicht eine Hemmung vorliegen, dergestalt, daß bei 1 : 50 oder 1 : 100 die Reaktion positiv war? Vor allem aber; es fehlen die absolut notwendigen Kontrollen! Es wäre denkbar, daß auch heterologe Sera eine Veränderung im gleichen Sinne hervorrufen, wie Fleckfieberserum (behauptet doch Braun, daß in jedem Serum Normalagglutinine gegen die X-Stämme vorhanden sind) und weiterhin, daß der im Fleckfieberserum gezüchtete Proteus mit Normalserum oder heterologen Krankenserum in gleicher Weise agglutinabel würde. Die Berechtigung zu diesen methodologischen Forderungen wird aus dem Versuchsprotokoll von Grütz (Tab. I) mit aller Deutlichkeit ersichtlich. Von den 20 Stämmen seines Ausgangsmateriales gelang „die Erzielung einer ausgesprochenen Agglutinabilität gegenüber Fleckfieberserum“ bei 8 Stämmen. Wie die Tabelle ergibt, war es nur ein Stamm, der die Agglutinabilität bis zu auffallend hohen Verdünnungen annahm. Die Rubrik, in der die Agglutination dieses in 9 verschiedenen Fleckfieberseren gezüchteten Stammes mit (leider nur) einem Normalserum dargestellt ist, zeigt, worin die Ursache der mit 2 Fleckfieberseren (Rubr. 3 und 4) erzielten hohen Agglutination zu suchen ist: sieben Behandlungen dieses Stammes veränderten ihn gleichzeitig derart, daß seine vorher absolut negative Normalagglutination dreimal auf 1 : 80, zweimal auf 1 : 40, einmal auf 1 : 20 stieg (einmal wird sie als fraglich, einmal mit 1 : 20 negativ bezeichnet; 1 : 10 ist nicht ausgeführt). Mit anderen Worten: die Stabilität war durch die Behandlung prinzipiell verändert worden, dergestalt, daß mit dem einen verwendeten Normalserum bereits deutliche Agglutination erzielt wurde. Da sich die X-Stämme von den anderen Keimen der Proteusrassen durch ihre dominanten unveränderlichen, wesenhaften O-Rezeptoren unterscheiden, bliebe es doppelt unverständ-

lich, daß gerade sie, und nur sie in paragglutinatorischer Richtung umgezüchtet würden. Aus diesem Grunde muß nach dem Stande der Forschung die Angabe schmerzlich vermißt werden, ob die agglutinabel gewordenen Vulgarisstämme zur Gruppe III oder I gehören.

Wenn weiterhin die von den Leitbakterien übernommenen paragglutinablen Stoffe antigen wirken, so müßte zwischen den X-Stämmen und den anderen ätiologisch oder im Sinne von Mischinfektion mit dem Fleckfieber verbundenen Keimen, eine agglutinatorische Beziehung obwalten (Weil). Dieses ist nicht der Fall. So verklumpt ein mit dem Plotz-Bähr hergestelltes Kaninchenimmunerum weder die X-Keime, noch das entsprechende X-Immunerum den Plotz-Bazillus und ähnliche „Erreger“. Dieser paragglutinable, agglutinogene Stoff kann füglich nur als ein einheitlicher gedacht werden, womit wieder nicht im Einklang steht, daß Bindungsversuche eine Verschiedenheit der gegen  $X_2$  und andererseits gegen  $X_{10}$  gerichteten Agglutinine erkennen lassen (Weil und Felix, Braun und Salomon, Sachs); es handelt sich also nicht um einen verschiedenen Grad der Verklebbarkeit;  $X_2$  und  $X_{10}$  haben nicht einen sekundären, sondern einen fixen Rezeptorenapparat. Diese Ansicht kann Friedberger weiterhin stützen durch Bindungsversuche mit Patientenserum und  $X_{10}$ -Immunerum. Da dieses alle Agglutinine aufweist (Stammrezeptoren und sekundäre), so müßte der mit den sekundären Agglutininen beladene  $X_{10}$ -Keim dem Immunerum noch die Stammrezeptoren entziehen; was nicht geschieht. Öttinger versuchte die Beziehung zur Paragglutination experimentell herzustellen, indem er — wie andere vor ihm — aus den Dejekta und Körperflüssigkeiten von Fleckfieberkranken Kolistämme züchtete, unter denen einige — im Gegensatz zu irgendwo sonst gefundenen Koli — eine allgemein erhöhte Agglutinierbarkeit gegenüber Fleckfieberserum zeigten, ohne prinzipiell eine erhöhte Agglutinierbarkeit für menschliche Sera zu besitzen. Diese Kolistämme verloren aber schon nach mehreren Überimpfungen diese Eigenschaft. Darin sieht aber Öttinger nicht das Wesentlichste der Erscheinung, einmal weil einzelne ruhr- und choleraagglutinablen Kolistämme ungeschwächt ihre Agglutinabilität durch Jahre erhielten, dann aber weil die Paragglutination als eine genotypische (nicht als phänotypische) im Sinne einer Mutation aufzufassen sei. Genotypisch sei aber eine Veränderung, wenn sie überhaupt erblich würde, erblich also auch ohne absolute Konstanz. Das Entscheidende sei, ob die Agglutination artgemäß oder artwidrig sei. Artgemäß (also Gruppen- oder Mitagglutination) sei sie nicht, weil keinerlei Anhalt vorliegt für eine Verwandtschaft zwischen dem (unbekannten) Fleckfiebererreger und dem Proteus, dann weil die Agglutination durch Fleckfieberserum keineswegs ein Artmerkmal des Proteus ist. Proteusstämme, die diese Eigenschaften haben — die X-Stämme stellen einen neuen Biotypus dar. Wie dieser neue Biotypus entsteht oder entstanden ist, sei irrelevant. Selbst die Hypothese, daß er durch den Aufenthalt in einem fleckfieberkranken Organismus seine Sonderart gewonnen habe, ist für das Wesen der Paragglutination unnötig. Diese ist gegeben durch das Entstehen eines neuen Biotypus innerhalb einer einheitlichen Spezies. Da aber die X-Stämme einen solchen darstellen, ist die Weil-Felix-Reaktion Paragglutination. Diese Begriffssetzung, die eine Begriffsumbiegung gegenüber den anderen Autoren ist, hält zugleich die Basis der Diskussion auf, wobei nicht zu verkennen ist, daß hier ein Akt einer gewissen Willkür vorliegt. Mit welchem Recht wird

die fleckfieberspezifische Reaktion der X-Stämme artwidrig genannt? Für sie ist die Fleckspezifität — wenn sie nur Verwandte der *Proteus vulgaris* sind — so artgemäß wie die spezifischen Reaktionen von Paratyphus A und B. Zudem fehlt jeder serologische Zusammenhang mit den übrigen *Proteus*-Keimen, so daß von einer auch serologisch einheitlichen Spezies *Proteus* nicht die Rede sein kann (Schiff). Entzieht man aber die gemeinsame Terminologie, so restiert, daß der Weil-Felix die fleckfieberspezifische Reaktion eines (fleckfieberspezifischen) neuen Biotypus der *Proteus*-rasse ist. Das ist aber nicht eine Erklärung der Reaktion, sondern nur eine Umschreibung des Tatsächlichen der Reaktion. Führt also nicht weiter! Denn die Paragglutination ist ein serologischer Vorgang, für den das Wie, Wann, Warum — Fragen, die Öttinger ablehnt — bestimmend sind.

#### d) Mischinfektion.

In diesen Rahmen lassen sich mancherlei Beweisgründe spannen, die bereits in den früheren Kapiteln gestreift worden sind. Da die Mehrzahl der Autoren nicht von den spezifischen X-Stämmen ausgehen kann (oder mag), so ist diese Mischinfektion auf die unspezifischen Keime zu beziehen; und es bleibt in diesem Gleis dann die Notwendigkeit der Umwandlung der *Proteus-vulgaris*-Rassen auf mehr, selten weniger umständliche Art zu erweisen, wenn anders es nicht vorgezogen wird, mit Hilfe des (abgelehnten) polyagglutinatorischen Charakters des Fleckfieberserums überhaupt die Besonderheit der Reaktion zu verneinen. Dabei bleiben als Voraussetzungen, daß einmal der *Proteus vulgaris* überhaupt ein recht vulgivarer Keim ist und dann, daß er sich wohl auch vorzugsweise bei Fleckfieberkranken aufhalte. Die starke Anregung, welche die Weil-Felix-Reaktion der *Proteus*-forschung gebracht hat, hat nun zunächst die Ansicht angegriffen von der Häufigkeit dieser Saprophyten im menschlichen Organismus. So fand Engel ihn nur in etwa 10% im Stuhl von Normalen, Pollak und Müller bei 157 Gesunden sogar nur in 3,2%. Bei Beginn der Kälte verschwinden sie ganz! Dagegen scheinen die Dysenterie (und sonstige Darmkatarrhe) eine erhebliche Vermehrung dieser Keime, um das drei- bis fünffache, vorzubereiten, so zwar, daß der Verdacht ausgesprochen wurde, das Mißlingen der Kultur der spezifischen Ruhrstämmen führe auf die Überwucherung durch *Proteus vulgaris* zurück (Engel), nachdem die Ruhrbazillen ihm durch Läsionen der Darmwände günstige Lebensbedingungen gesetzt haben.

Die vergleichsweise Seltenheit seines Vorkommens ist auch eine Erfahrung im Fleckfieber. Auch hier gelingt es nicht häufig, ihn aus dem Stuhl zu züchten (Öttinger); und auch hier scheint seine Häufigkeit an gewisse Jahreszeiten gebunden zu sein (Weil). Die überraschende Häufigkeit von *Vulgaris*-stämmen in Fleckfieberharnen, die Wolff erhebt, verliert ihre Bedeutung, da die Harnen weder steril gewonnen, noch sofort verarbeitet wurden. Da nur diese (seltenen) Darmproteine mit den homologen (Fleckfieber-) Serum höchstens bis 1 : 25 agglutinieren, also im eigentlichen Sinne nicht agglutinogen wirken, nehmen nun einzelne Autoren aprioristisch an, daß diese *Proteus*-stämmen unter gewissen uns unbekanntem Umständen die Darmwand durchwandernd in den Kreislauf gelangen und von dort her die Möglichkeit finden, sich in den parenchymatösen Geweben niederzulassen. In diesem Zusammenhange bleibt die Tatsache wiederum unverständlich, warum dieser *Proteus vulgaris* bei den Blutuntersuchungen

gleichfalls so selten gefunden wurde, und es wird auch für ihn anzunehmen sein, daß er zumeist der Bakterizidie des Blutes erliegt; denn die für die X-Stämme erkannten Ursachen für die Seltenheit seiner Auffindung — Empfindlichkeit gegen Säure und Mediumwechsel — bestehen für den *Vulgaris* nicht in gleicher Weise und in gleichem Ausmaß. In den Fleckfieberfällen aber, in denen *Proteus vulgaris* im Blut gefunden wurde, war entweder seine Agglutinabilität uncharakteristisch oder sie bestand nur gegenüber dem eigenen Fleckfieberserum; nicht aber gegen das anderer (Starkenstein). Mit Vorliebe werden für diesen ganzen Wandervorgang die angeblich analogen Verhältnisse bei der Schweinepest herangezogen, bei der in 40% der Fälle der gemeinhin im Darm schmarotzende *Bacillus suipestifer* nun in den Organen gezüchtet werden kann. Es ist bei diesem Vergleich schwierig das *Tertium comparationis* zu finden. Die Durchwanderung des Darmes ist für den *Proteus* durchaus hypothetisch; vielleicht, daß beide Keime vergleichsweise selten gefunden werden? Das *Tertium* wäre höchstens dieses, daß sowohl der *Suipestifer* wie der *Proteus vulgaris* nicht auf Schweinepestserum und andererseits nicht auf Fleckfieberserum agglutinieren! Auf Fleckfieberserum reagieren die X-Stämme, die aber außerhalb des fleckfieberkranken Organismus, fern von ihm zu finden bisher nicht geglückt ist! Wäre indes auch die Möglichkeit zugegeben, daß der *Proteus vulgaris* die Darmwand passierte, so würde vollends unverständlich bleiben, warum er bei den Krankheiten, die wie Typhus, Dysenterie durch Läsion der Darmwände Einbruchsstätten in die Blutbahn vorbereiteten, nicht diese Gelegenheit benützt und dort Antikörperbildung anregt (Weil). Die Reaktion auf die X-Stämme müßte bei diesen Krankheiten regelmäßig sein. Und — sie fehlt konstant! Hier häufen sich die Schwierigkeiten, und sie werden nicht kleiner, wenn man sich gegenwärtig hält, daß die Agglutininbildung gegen die X-Stämme schon in der Mitte der ersten Krankheitswoche im vollen Gang ist: zu einer Zeit, wo zugleich mit dem Durchbruch des Exanthems erst irgend eine Verletzung der (ohnehin so wenig, meist gar nicht im Fleckfieber alterierten) Darmwand zu erwarten wäre. Ein Selbstversuch (bei Hamburger und Bauch) — Verschlucken von 1 ccm der gewöhnlichen *X*<sub>19</sub>-Aufschwemmung — bewirkte zwar Durchfälle und Gasbildung, aber keine Agglutininbildung im Blute. Hier war also eine innigste Verbindung von Antigen und Körper nicht gegeben.

Man erkennt leicht den engen Zusammenhang, in dem das Problem der Paragglutination mit der Mischinfektion steht. Sie bedingen einander, und in dem Belang ist es gleichgültig, ob diese Mischinfektion rein lokal ist (wie Starkenstein annimmt) oder ubiquitär, einmalig oder regelmäßig ist. Nur durch die Verknüpfung von Paragglutination und Mischinfektion entsteht der Zwang, die Besonderheiten der Weil-Felix-Reaktion durchaus aus qualitativen Um- und Anzüchtungen des *Proteus vulgaris* herauszudeuten. Hierzu reichen aber auch die Erkenntnisse aus der vorliegenden *Proteus*-forschung nicht aus. Wenn Mischinfektion in Frage kommt, so kann es nur eine sein mit den X-Stämmen — als besonderen Wesen; wobei es für diese Zwecke gleichgültig ist, wie, warum und wann sie sich in ihrem Verwandtenkreis differenziert haben. Will man dann — wie geschehen — mit Hilfe dieser Mischinfektion die Weil-Felix-Reaktion als Mit- oder Gruppenagglutination erklären, so muß man die X-Stämme in ein mehr oder wenig nahes Verhältnis zu dem „Fleckfiebererreger“ stellen. Solange wir diesen aber nicht kennen, wäre dies nur eine Flucht aus dem

Unbehagen, die X-Keime selbst als das Antigen im Fleckfieberprozeß anerkennen zu müssen.

e) Nur mit wenigen Worten ist die Erklärung der Weil-Felix-Reaktion als einer heterogenetischen Antigenfunktion zu streifen (Kolle und Schloßberger; ähnlich Hamburger und Bauch). Der Vorgang wäre so zu denken, daß die spezifischen Agglutinine und komplementbindenden Stoffe von den Körperzellen unter dem Einfluß der Infektion mit dem noch unbekanntem Erreger Rezeptoren abstoßen, die — zufällig! — auf die haptophoren Gruppen des  $X_{19}$  eingepaßt sind. Diese Erreger — so wird weiter angenommen — bilden selbst keine Antikörper, die auf ihn selbst angepaßt sind! Damit ist aber der Boden dieser heterogenetischen Antigentheorie verlassen. Vorerst kann sich diese neue Theorie weder auf Analoga, noch auf irgend ein Experiment stützen. Sie hat aber dafür den Reiz, ein vollkommenes Novum in der Immunitätstheorie darzustellen. Dafür spräche, daß Komplementbindung und Präzipitation von Fleckfieberserum mit Fleckfieberorganextrakten, in denen der Erreger enthalten sein muß, fehlen. Der Vorgang wird trotz mancher Verschiedenheiten in Beziehung gebracht zu dem Phänomen, daß gegen Rosahefe erzeugtes Immuns serum die Hefe fast unberührt läßt, dagegen Typhusbazillen noch in Verdünnung von 1 : 1000 agglutiniert; und weiterhin zu den Nachweisen von Antigenen in den Organen verschiedener Tierarten, die Hämolysinbildung gegen Hammelblut hervorrufen. Auch in diese Erklärungen spielt „der polyagglutinatorische Charakter des Fleckfieberblutes“ hinein, der als abgetan bezeichnet werden muß. Es ist nicht uninteressant, daß die Einwände gegen die Heranziehung dieser „heterogenetischen Antigenwirkung“ von denen zuerst vorgebracht wurden, die diesen Begriff eingeführt haben (Friedberger und Schiff). Zunächst konnte im Fleckfieberserum eine nennenswerte Steigerung des Gehaltes an Hammelhämolysinen nicht nachgewiesen werden. Fernerhin war nach Behandlung der Patientensera mit unspezifischen Adsorbentien wie Bolus und Hammelerythrozyten eine Abnahme des Titers der Patientensera für frisches und erhitztes Antigen nicht nachweisbar (Schiff). Ein experimenteller Beweis für die Annahme von Kolle und Schloßberger wäre nur gegeben, wenn Reinkulturen des Erregers zu den Versuchen herangezogen würden. Denn die Verwendung von Organextrakten hat — wie vorher bei der Komplementbindung gezeigt wurde — durchaus nicht so ganz einheitlich negative Resultate gezeigt. Es bleiben auch drei Tatsachen nicht zu übersehen; zunächst daß eine einmal überstandene Fleckfiebererkrankung eine dauernde, jedesfalls eine über viele Jahre hinaus währende Immunität erzeugt, was für das Vorhandensein spezifischer Antikörper spricht. Hierzu gehört, daß bei den geglückten Übertragungen des Fleckfiebers auf Meerschweinchen zugleich eine Immunität erreicht wird; ja daß diese Immunität (also der jedenfalls zeitweilige Schutz gegen eine Neuinfektion) als Beweis für die geglückte Übertragung, für die Erkrankung als Fleckfieber betrachtet wird. Nicht mit gleicher Sicherheit sind die Erfolge der aus Fleckfieberserum ermöglichten Schutzimpfungen zu verwenden. Weiterhin aber wäre überraschend, daß bei dem sogenannten Fleckfieber der Meerschweinchen (vorausgesetzt, daß es sich hierbei um identische Erkrankungen handelt) der Weil-Felix immer negativ gewesen sein soll. Man müßte dann annehmen, daß nicht die Körperzellen schlechtweg unter dem Einfluß der Fleckfieberinfektion für  $X_{19}$  zufällig angepaßte Rezeptoren abstoßen, sondern nur

die menschlichen Körperzellen. Zu dritt aber würde dem Zufall noch zugemutet werden, daß er nicht nur auf  $X_{19}$ , sondern auch auf  $X_2$  eingebaute Rezeptoren aus den Körperzellen entstehen läßt.

f) Eines Zufalls kann auch die von Braun und Salomon angebotene Erklärung nicht entraten. Sie gehen von der Tatsache aus, daß zwischen Fleckfieberserum und künstlichem Infektionsserum außer prägnanten gemeinsamen Eigenschaften auch Verschiedenheiten bestehen. Sie halten fest, daß die Thermolabilität, die ein Hauptcharakteristikum des F.-S. ist, sich vielfach bei den normalen Agglutininen findet. Daß ferner unter Verwendung großer Serum-mengen in keinem normalen Serum spezifische Agglutinine gegen  $X_2$  und  $X_{19}$  Bazillen fehlten. Wesentlich erscheint ihnen auch, daß der Fleckfieberprozeß zu einer starken Vermehrung der Typhusagglutinine führt. Sie bilden sich diese Theorie: wenn im Normalserum überhaupt „zufällig“ Agglutinine gegen besondere Bakterienarten (z. B. im Rinderserum gegen Cholera vibriolen) vorkommen; wenn — da die Proteusstämme nach Gegenden verschieden sind — die an sich durchaus als Sondertypus anzusehenden X-Stämme „zufällige“ Befunde sind; wenn weiterhin der Fleckfieberprozeß — weil der Erreger in den weißen Blutkörperchen sitzt — dort als in der vermutlichen Bildungsstätte der Antikörper auf die Bildung von Normalagglutininen anreizend wirkt; wenn schließlich eine starke Vermehrung der Normal- und Immunantikörper beim Fleckfieber auftritt, so stellt sich die „sicher spezifische Weil-Felix-Reaktion“ dar als eine unter dem Einfluß der Fleckfieberinfektion erfolgte starke Vermehrung normaler, gegen besondere Proteusstämme zufällig gerichteter Agglutinine dar.

Man wird in diesen Zusammenhang die Ergebnisse von Zlocisti einhaken, daß wir in der Normalagglutination keine Konstante zu sehen haben, sondern daß sie als ein Labiles in der Latenz verschwinden und durch die verschiedenen Ursachen emporsteigen kann bis zu den höchsten Titern. Und es ist vielleicht so, daß sich manche Erscheinungen in der Richtung auf die Polyagglutinationsfähigkeit des Serums, mancherlei Erfahrungen über Agglutination gegen Saprophyten darin erklären. Dabei ist es denkbar, daß auch der kurzfristige, intensive hochfieberhafte Fleckfieberprozeß irgendwie begünstigend diese Auswirkungen der Normalagglutination freimache. Daß er indes dafür eine besondere Eignung habe, läßt sich prinzipiell nicht zeigen. Ist doch z. B. die „anamnestische Agglutination“ gegen Typhus — die meist mit diesen Problemen verbunden ist — das Wiederaufflackern einer längst verschwundenen oder nur in schwachen Verdünnungen auftretenden (Normal-) Agglutination — bei den verschiedensten fieberhaften Krankheiten notiert worden. Zudem haben unsere Tabellen gezeigt, daß die in der Fleckfieberrekonvaleszenz wieder erreichten niedrigen Titer gegen die Typhusbazillen durch allerlei Nachkrankheiten (Orchitis, Pleuritis) angeregt werden.

Der Hinweis von Joetten auf die Beobachtung Händels, daß bei Immunisierungen von Eseln mit Shiga das Serum eine selbst den Shigatiter übersteigende Beeinflussung von Flexner- und Y-Bazillen aufwies, verfestigt den Zusammenhang mit unseren Fragen nicht; denn diese Beobachtung vermehrt nur das Material über die Tatsache, daß gelegentlich Mit- und Gruppenagglutination über den Titer der homologen hinaus schnellen können.

Innerhalb des Begriffes der Normalagglutination fließen wahrscheinlich die verschiedensten serologischen Erscheinungen. Und es ist nicht ausgeschlossen, daß sich hierbei nicht nur die Reste früherer Antikörperbildung, sondern auch die Reste früherer Mit- und Gruppenagglutinationen darbieten. Dabei können auch Saprophyten, über deren Umstimmbarkeit die Paragglutination uns belehrt hat, als Antigene wirksam gewesen sein. Auch in diesem Zusammenhange kann es wichtig werden, daß die gegen  $X_{19}$  gefundenen Normalagglutinationen nur zu gewissen Zeiten gefunden wurden, in denen auch *Proteus vulgaris* häufiger herausgezüchtet werden konnte (Weil). Allein so bedeutsam unsere Erkenntnisse aus der Typhus-Koli-Gruppe geworden sind und so anregend das ganze Problem der Normalagglutination überhaupt werden muß — für die X-Stämme ließ sich diese Labilität nicht nachweisen: die absinkende Weil-Felix-Kurve der Fleckfieberrekonvaleszenz wird durch hochfieberhafte Nachkrankheiten nicht wieder in die Höhe gebogen. Alsdann: es geht nicht an, den im Fleckfieber beobachteten Widal heranzuziehen. Wo Typhus oder eine Impfung nicht vorgegangen sind, wo also „Normalagglutinine“ (oder residuäre) nicht im Serum vorhanden waren — blieb (wie zuvor gezeigt) der Widal im Fleckfieber negativ! Dabei ist zu bemerken, daß wenn sich selbst in jedem Normalserum bei Verwendung größerer Serummengen  $X_{19}$  Agglutinine finden, hierin durchaus keine Besonderheit für die X-Stämme liegt; sondern daß diese Verhältnisse in gleicher Weise für alle übrigen pathogenen und apathogenen Bakterien bestehen. Es braucht ja in diesem Zusammenhang nur daran erinnert zu werden, daß nach Einführung des Widal-Gruber die Grenze für die Normalagglutination allmählich bis 1 : 75 heraufgesetzt werden mußte. Wenn aber das Fleckfieber, wie seine Beziehungen zum Widal einwandfrei zeigen, auf die Normalagglutinine ganz im allgemeinen keinen besonderen unterschiedlichen Anreiz ausübt, dann ist nicht einzusehen, warum das Fleckfieber anders als jede sonstige hochfieberhafte Krankheit auf die angeblich in jedem Menschenserum vorhandenen  $X_{19}$  Normalagglutinine einwirken sollte. Es wäre auch hier — wie beim Widal — zu erwarten, daß Pneumonien, Orchitiden usw. diese Normalagglutination hochtrieben! Dieses geschieht nicht, oder nur in geringsten Schwankungen! Die auch in dieser Theorie schlummernde Idee von der Polyagglutinationsfähigkeit des Fleckfieberserums kann also die anerkannte Spezifität der Reaktion nicht erklären. Zudem: daß sich die Fleckfiebererreger im Blute in ihrer Hauptmasse in den Leukozyten aufhalten, ist trotz Nicolle nicht als erwiesen hinzustellen. Selbst in der Voraussetzung, daß die „Rickettsien“ diese Erreger sind, ist Rocha-Lima nicht bereit, die Prowazekschen Leukoyzteneinschlüsse ohne weiteres mit den Rickettsien zu identifizieren. Man wird im weiteren Verfolg der Braunschenschen Idee die ungeheuerliche selektive Steigerung gerade der *Proteusnormalagglutinine* um so rätselhafter finden müssen.

Unser wissenschaftliches Bedürfnis nach einem Kausalnexus wird nicht befriedigt durch Begriffe wie Zufall; besonders wenn der Zufall herdenweise auftritt.

Die X-Stämme, eine zufällige Mutation, zufällig (immer nur) bei Fleckfieber gefunden; Agglutinine — seien es vermehrte Normalagglutinine, seien es solche aus heterogenetischer Antigenwirkung — zufällig gegen die zufällig bei Fleckfieber gefundenen, zufällig zu X-Stämmen mutierten *Proteus vulgaris* gerichtet.

Das sind unfruchtbare Selbstbefriedigungen. Immerhin bleibt es eine reizvolle Episode der Serologie, dieses Spiel der Deutungen in dem abwechslungsreichen

Bild der Kombinationen und Trennungen mit dem leidenschaftlichen Chassez croisez der angebotenen und abgewiesenen Argumente. Aber stehen wir, wenn das Spiel beendet, vor einem grauen Ignoramus? Läßt sich die schlichteste Deutung halten, daß das Phänomen der Weil-Felix-Reaktion nichts anderes sei als eine direkte Antikörperbildung gegen die ins Blut gelangten X-Keime? Also um die Auswirkung einer (bakteriologischen) Infektion? Die Entdecker der Reaktion haben anfänglich noch den vieldeutigen Begriff des Krankheitsreizes eingeführt, sich aber später dahin resümiert, „daß die Ursache der Fleckfieberreaktion mit den X-Stämmen **nur** in der Anwesenheit dieser Stämme im fleckfieberkranken Organismus gesucht werden kann.“ Nur wenige Autoren haben sich dieser Anschauung angeschlossen (Friedberger, Schiff, Zlocisti, Bien).

## XII.

Welche Argumente werden gegen diesen einfachen Erklärungsversuch vorgebracht? Zu ihnen soll sachlich Stellung genommen werden. Nicht Stellung kann aber genommen werden (oder nur eine wissenschaftliche, methodologische!) zu denen, die sich sofort auf den schwankenden Boden kunstvoller Hypothesen stellen, einfach aus der aprioristischen Überzeugung, daß  $X_{19}$  nicht als Erreger des Fleckfiebers in Frage kommt. Dabei wird vergessen, daß die Frage, ob das Zustandekommen der spezifischen Reaktion durch die Anwesenheit der X-Stämme im Organismus erklärt werden muß oder kann, zunächst mit der nach dem Erreger des Fleckfiebers nicht unlöslich verbunden ist. Schalten wir darum die rein ätiologischen Momente aus, so blieben folgende Gegenargumente:

a) Die X-Stämme werden im Blut und in den inneren Organen der Fleckfieberkranken und der Leichen nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle gefunden (Kolle und Schloßberger u. a.).

b) Da  $X_2$  und  $X_{19}$ , trotzdem sie beide spezifisch sind, verschiedene Agglutinogene haben (verschiedene dominante O-Rezeptoren) somit einen verschiedenen Biotypus darstellen, müßte man annehmen, daß bei der Fleckfieberinfektion zwei verschiedene Stämme einverleibt werden. Diese Annahme sei unwahrscheinlich (Braun und Salomon).

c) Zwischen Fleckfieberserum und künstlichem Infektionsserum bestehen (außer den gemeinsamen Eigenschaften) auch prägnante Unterschiedlichkeiten.

Zum ersten Punkt ist auf die vorangegangenen Ausführungen zu verweisen. Zusammenfassend können wir hier nur sagen: nachdem festgestellt ist, daß die Weil-Felix-Reaktion bereits in der Mitte der ersten Krankheitswoche nachweisbar ist und daß die Komplementbindung mit  $X_{19}$ -Antigen gelegentlich auch dann schon positiv ist, wann die Agglutination nur erst angedeutet auftritt, ist die Infektion mit den spezifischen Proteusstämmen sehr frühe anzusetzen. Bei der Bakterizidie des Blutes ist eine frühzeitige Vernichtung der Keime anzunehmen; und es ist andererseits wahrscheinlich, daß das erst allmähliche Erkennen der Lebensnotwendigkeiten der X-Stämme und die Nichtbeachtung der daraus hergeleiteten kulturellen Forderungen, zumal mit Rücksicht auf eine besondere Fahndung der O-Formen, zahlreiche Bemühungen um den Erfolg gebracht

haben. Die bisherigen Angaben sollten darum nicht allzu schweren theoretischen Belastungsproben ausgesetzt werden. Ein endgültiges Urteil wird erst die Zukunft gestatten. Die Entwicklung der Typhusdiagnose mit Hilfe des Bazillennachweises aus strömendem Blut in der Zeit vor Einführung der Gallenanreicherungsmethode und nachher sollte zur Vorsicht mahnen.

Zum zweiten Argument ist zunächst klar und deutlich zu bestätigen, daß die bis jetzt vorliegenden Tatbestände die ursprüngliche Annahme einer nur quantitativ verschiedenen Agglutinabilität der beiden Stämme aufheben und mit einer doppelten Infektion zu rechnen zu nötigen scheinen. Es bestehen zwischen den beiden Typen keine fließenden Übergänge, obwohl in bezug, besonders auf das Tempo der Ausflockung innerhalb jeden Typus Differenzen obwalten. Weil stellte sich das Verhältnis der beiden Stämme ursprünglich so vor: er nimmt mit Friedberger an, daß die Quantität der haptophoren Gruppen kein Maßstab für die Antikörperbildung ist, dergestalt, daß selbst serumfeste Stämme, die überhaupt bindende Gruppen vermissen lassen, imstande sind Antikörper zu bilden. Daraus wurde weiter gefolgert: wenn die wenig empfindlichen Stämme stets die aktiveren sind, so würden die Stämme von  $X_2$ -Typus die besonders auf den  $X_{19}$  eingestellten Agglutinine erzeugen, dagegen würden die spezifisch reizloseren  $X_{19}$ -Stämme geringe Agglutininmengen erzeugen, die nicht nur die eigenen, sondern auch die  $X_2$ -Stämme weniger agglutinieren, wenn auch gelegentlich beide in gleicher (niederer) Weise. Da (wie wir zuvor gesehen haben) die Fleckfiebersera in einem gutumschriebenen Verhältnis (etwa 3 : 1) in hohem oder nur niedrigem Titer Agglutinationswerte erreichen, da weiterhin zu denen mit niedrigem Titer die schwersten und leichtesten Fälle gehören, so wird geschlossen, daß diese Gruppe durch den  $X_{19}$  infiziert ist, während die leichtesten Fälle mit den hohen und höchsten Agglutinationswerten durch den  $X_2$  bestimmt sind. Hierfür scheint (mit allen Vorbehalten) zu sprechen, daß in den von Weil und Felix gezüchteten 22 Stämmen 19 zum  $X_2$ , 3 zum Typus  $X_{19}$  gehören und daß die letzteren aus leichteren Fällen gezüchtet wurden.

Diese Deutung, die also in der Regel nur die Infektion durch einen der beiden Stämme voraussetzt, wäre ansprechend, wenn die von  $X_2$  und  $X_{19}$  gebildeten Agglutinine wirklich qualitativ identisch wären. Man wird indes für die uns hier beschäftigende Frage versuchen müssen, ältere, aus den früheren Zusammenhängen gelöste Aussagen in eine neue Beleuchtung zu rücken. Man wird sich der Zeit erinnern müssen, als die Weil-Felix-Reaktion zuerst bekannt wurde. Es wurde nur mit dem  $X_2$ -Stamm gearbeitet. Damals wurden Stimmen für eine Ablehnung der Verwendbarkeit der Reaktion laut. Ohne auf die Methodologie einzugehen und ohne weitere Beziehung zu dem später revidierten Urteil hat Ghon (nach Untersuchungen mit Roman) einen mit  $X_2$  positiven Weil-Felix nur in 30 resp. 37,5% der Fälle finden können; Paneth mit dem gleichen Stamm in etwa 40%. In unserem Lazarett hat Felix unter Ausschaltung aller methodologischen Fehlerquellen erheben müssen, daß im Mittel über 20% keine Agglutination gegenüber  $X_2$  aufwies und daß — wenn man die schwersten Fälle allein berücksichtigt — diese Zahl bis auf 50% anstieg. Entscheidend war freilich der Charakter der Krankheit nicht in allen Teilen. Dagegen zeigte sich dieses Fehlen der Reaktion in steigendem Maße beim Fortschreiten der Epidemie. Wir haben auch in der Folge dauernd in einem nicht geringen Prozentsatz

das Versagen gegenüber den  $X_2$ -Stämmen feststellen können. Und selbst innerhalb der positiven Fälle wurden oft und nur niedere Titer (1 : 25) ohne irgend welche kurvengemäße Bewegung erreicht (vgl. dazu die Tabellen von Neukirch und Kreuzer, sowie eine Bemerkung von Öttinger).

Diese Tatsache wird um so wichtiger, wenn sie mit den Züchtungsergebnissen zusammengehalten wird. Zunächst: es sind niemals (aus strömendem Blut oder Leichenteilen) in den positiven Fällen gleichzeitig  $X_2$  und  $X_{19}$ -Stämme gezüchtet worden, sondern immer nur der eine oder der andere Typus. In Smyrna etwa: nur  $X_{19}$ , in Konstantinopel  $X_{19}$  (zweimal),  $X_2$  (einmal). In Galizien überwiegen (Weil) die  $X_2$ -Stämme. Wenn daher in den Fällen, in denen (die nicht identischen) Agglutinine gegen  $X_2$  und  $X_{19}$  in den Fleckfiebersonen gefunden wurden, eine Doppelinfektion anzunehmen ist, so schließt das konstante Fehlen von  $X_2$ -Agglutininen in zahlreichen Fällen die Doppelinfektion als generelle Folgerung immerhin aus. Für diese prinzipielle Frage ist es aber irrelevant, ob hier lokale Besonderheiten vorliegen. Damit soll nicht geleugnet werden, daß sie möglich, ja wahrscheinlich sind, wenn auch nicht in der ursprünglichen Auffassung von M. Reichenstein, daß die Weil-Felix-Reaktion überhaupt nur durch eine zufällige, rein lokale Mischinfektion zustande komme. Allein wir dürfen auch an einer anderen Erfahrung nicht achtlos vorübergehen, daß in den (leider nicht in genügender Zahl vorliegenden) vergleichenden Titerzahlen für  $X_2$  und  $X_{19}$  kein irgendwie einheitliches Verhältnis obwaltet. Es sind nicht etwa parallele Kurven; vielmehr beträgt der Unterschied oft das hundert- und tausendfache; oft nur das Doppelte; manchmal ist er ganz aufgehoben. Es bleibt zu erwägen, ob nicht vielfach zuvörderst die sehr niedrige, im Verlauf des exanthematischen Prozesses nur wenig angeregte  $X_2$ -Agglutination nichts anderes (oder doch vielfach nichts anderes) als die Hochtreibung von Normalagglutininen ist (aus Gruppenagglutininen).

Wir hätten somit drei Formen zu unterscheiden: 1. Agglutination nur mit  $X_{19}$ , 2. Agglutination mit  $X_2$  und  $X_{19}$ , 3. Agglutination mit  $X_{19}$  und Hochtreibung der aus Gruppenagglutininen entstandenen  $X_2$  Normalagglutinine, 4. Agglutination mit  $X_2$  und Hochtreibung der aus Gruppenagglutination entstandenen  $X_{19}$ -Agglutinine. Die Grenzen zwischen 2., 3., 4. sind schwer zu ziehen. Somit würde sich die Infektion ergeben 1. aus  $X_2$ , 2. aus  $X_{19}$  und 3. auch aus Doppelinfektion von  $X_2$  und  $X_{19}$ . Diese Anschauung steht gewißlich nur streckenweise auf festem Grunde; aber es ist ersichtlich, daß die Annahme der regelmäßigen Doppelinfektion nicht zwingend ist.

Das dritte Gegenargument, das sich auf die Verschiedenheiten von Fleckfiebersonen und Immunserum stützt, vergißt nicht, daß sie durchaus nicht absolut sind, sondern daß sie sich auch durch prägnante Gemeinsamkeiten auszeichnen. In Vergleich gesetzt sind dabei das aus den gewöhnlichen (d. h. H-)  $X$ -Stämmen gewonnene Immunserum und das Fleckfiebersonen. Durchaus anders aber gestalten sich die Verhältnisse, wenn wir O-Immunserum mit Fleckfiebersonen vergleichen. Lassen sich die Verschiedenheiten zwischen I.-S. und F.-S. als differentes Verhalten gegenüber Temperaturen einerseits, andererseits als differentes Verhalten gegenüber anderen Proteusstämmen zusammenfassen, so sind diese Verschiedenheiten aufgehoben, wenn O-Immunserum und F.-S. gegenübergestellt werden. Das O-Immunserum gleicht dem F.-S. durch den feinflockigen Charakter des Agglutinates, durch sein Nichtbeeinflussen der

unspezifischen Proteusstämmen und durch die Übereinstimmung gegenüber der Temperaturwirkung. Es ist dabei durchaus belanglos, ob die O-Formen „veränderte“ oder degenerierte Gebilde darstellen. Indem sie sich als solche anbieten, in denen die Gruppenantigene abgestoßen, dagegen die Individualantigene erhalten geblieben sind, wäre somit die Weil-Felix-Reaktion zu erklären als die Folge einer Antigenwirkung der O-Form der X-Stämme.

Diese Erklärung befriedigt. Sie erklärt einfach und ohne den serologischen Grunderkenntnissen Gewalt anzutun, die Reaktion; und zwingt uns nicht in die Pein, gegenüber einer so markanten, regelmäßigen und spezifischen Erscheinung mit dem Zufall zu rechnen oder vor einem Serologisch-Unbekannten zu resignieren. Die Erklärung befriedigt auch dann, wenn sie auf solche die Reaktion nicht unmittelbar berührenden Fragen, wie nach dem Modus der Infektion, nach den Beziehungen zur Laus, nach den Umwandlungen der X-Stämme in O-Formen in der Laus, kurz nach der Ätiologie des Fleckfiebers Auskunft gibt.

### XIII.

Diesen ätiologischen Zusammenhang hält in aller Schärfe und Präzision Friedberger für gegeben; und er benennt den X-Keim *Bacillus typhi exanthematici*. Die Entdecker der Reaktion bescheiden sich darin das Agglutinationsphänomen als Folge der Infektion mit X-Stämmen hinzustellen, da ihnen zu weitergehenden Schlüssen die Möglichkeiten für die entscheidenden Versuche fehlten. So entschieden sie sich aber gegen eine aprioristische oder ungenügend begründete Ablehnung eines ätiologischen Zusammenhanges wenden, so wenig angängig ist es, nun durch Interpretationen, Umdeutungen und konstruktive Schlußfolgerungen den klaren Standpunkt von Weil und Felix zu unnebeln, wie es Epstein versucht hat.

Wir müssen heute unumwunden erklären: **Die Frage nach der Ätiologie des Fleckfiebers ist noch nicht gelöst.** Diese Bescheidung setzt die bedeutsamen Untersuchungen von Rocha Lima nicht herab. Sie ist aber um so notwendiger, als die verfrühte Einstellung der *Rickettsien* als Fleckfiebererreger den geruh-samen Gang der Forschung erkennbar verlegt und durch bewußte (und oft nur unbewußte) Präokkupation die Aufhellung der vielfachen Unklarheiten in den Fleckfieberproblemen verzögert, ja verhindert hat. Von einer „zweifelsfrei“ festgestellten ätiologischen Bedeutung der *Rickettsien* in der „Kleiderlaus“ — wie Gotschlich behauptete — kann gewiß noch nicht gesprochen werden. Trotzdem bleibt es richtig, daß es Aufgabe der Forschung bleiben muß, die Beziehung zu untersuchen, in der ein jeglicher aus dem Blut gezüchteter (supponierter) „Erreger“ zu den *Rickettsien* steht. Für die X-Stämme haben Weil und Felix angegeben, daß die kleinsten, willkürlich darstellbaren Formen den Läusemikroorganismen ganz außerordentlich ähnlich sind. Diese äußere Ähnlichkeit genügt für den Vergleich gewiß nicht. Aber die Autoren haben ein Recht zu fordern, daß bei den Unstimmigkeiten über die Deutung der Weil-Felix-Reaktion, zugleich aber aus den Gründen ihrer Gesetzmäßigkeit, den X-Stämmen eine ätiologische Bedeutung nicht abgesprochen werden kann,

ehe daß die Nichtidentität mit den Mikroorganismen der infizierten Läuse sicher erwiesen ist. Dieser Beweis ist aber nirgends erbracht worden! Jedenfalls können die mißglückten Versuche mit  $X_{10}$ -Kulturen bei Meerschweinchen eine Infektion zu erzeugen, nicht als entscheidendes Beweisstück herangezogen werden. Schon die Tatsache, daß eben **nur** die Laus das Fleckfiebertivirus in einem infektiösen Zustand erhält, zeige deutlich, daß nicht ohne weiteres erwartet werden könne, außerhalb des Organismus künstlich weitergezüchtete Kultur sei infektiös! Ob also Beziehungen vorliegen und welcher Art sie sind, darüber fehlen Untersuchungen. Daß in der Laus nur außerordentlich selten X-Keime gefunden wurden, ja selbst die Angabe (Braun), wie auffallend steril die Läuse — „diese Begleiter des Schmutzes“ — sind — auch Rocha-Lima fand nur in wenigen Fällen neben den Körperchen nicht weiter untersuchte Bakterien — kann nur mit um so gesteigerter Zurückhaltung verwendet werden, als uns schon die Auffindung der O-Formen und ihre wohl sichere Bedeutung für das Zustandekommen der Weil-Felix-Reaktion zugleich die Nähe, wie die Fülle der Möglichkeiten im Mißerfolg der Fahndungen ahnen lassen. Die Frage, ob die O-Formen Degenerationserscheinungen der durchaus arteigenen X-Stämme sind, wird unerheblich gegenüber jener, ob die nach dem Saugen an fleckfieberkranken Menschen auftretenden Rickettsien nicht mit den im Kampfe mit der Bakterizidie des Blutes verstümmelten, kulturell daher variierten O-Formen identisch sind. Dabei supponieren wir, daß nach dem Saugen von Fleckfieberblut regelmäßig in den Läusen Rickettsien gefunden werden können; und wir übersehen dabei die mehrfach festgestellten Mißerfolge. Auch bei Ansetzung der Läuse zwischen 5. und 7. Krankheitstag und nach mindestens 8 bis 10 tägigem Saugen blieben noch ca. 25% Versager (Otto und Dietrich)! Schlüssig und eindeutig ist das angebotene Material nicht (kann es auch nicht sein), denn es war im Einzelfalle nicht zu zeigen, daß wirklich erst durch den Saugakt an Exanthematikern die angeschuldigten Gebilde erschienen, und daß hier ein mehrtägliches Bildungsintervall vorliegt. Solches kann nur nach der Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, denn die Untersuchungen erfassen ja nicht die einzelne Laus vor und nach dem Saugen, einen Tag nach dem Saugen und 4—5 Tage danach. Und so verhältnismäßig selten Rickettsien (oder doch gleichaussehende Gebilde) auch in normalen Läusen vorkommen (in 3—5%), für die einzelne nach dem Saugakt untersuchte Laus ist die erfolgte Veränderung (Infektion) nicht erwiesen. Wir geben zu, daß es sich hierbei um ein Moment von untergeordneter Bedeutung handelt. Es mußte indessen doch erwähnt werden. Eine weitere Komplikation hat die Auffindung ähnlicher Gebilde geschaffen. Da die einzelnen Gebilde — bei Normalen, Wolhynischem Fieber und bei der Kriegsnephritis (Töpfer) gefunden — morphologisch nicht scharf getrennt werden können, lehnt Rocha-Lima die Betrachtungen derartiger Organismen ausschließlich in Ausstrichpräparaten ab als zwar „bequemes, aber unzuverlässiges Kriterium für weitere Schlußfolgerungen“ und fordert die Anwendung der von ihm entwickelten Technik der Schnittserienuntersuchungen nach geeigneter Färbung. Die intrazelluläre Entwicklung ist ihm eine beständige und scheinbar ausschließliche Eigentümlichkeit der Rickettsia Prowazeki. Diese Erhebung konnte nur deswegen angezweifelt werden, weil bei Verwendung von Ausstrichpräparaten auf den Zellen liegende Mikroorganismen genau so aussähen, als lägen sie intrazellulär. Die im Wolhynischen Fieber und bei Läusen

gesunder Personen gefundenen Gebilde würden aber nur im Magenumen gefunden; und nur selten käme es zu einer sekundären Durchwucherung der Magenepithelien. Die Unterscheidungsmerkmale — die im Ausstrich weder beständig noch sicher sind — wären demnach so zu fassen, daß die *Rickettsia Prowazeki* sich scheinbar nur innerhalb der Epithelzellen zu vermehren vermag, daß aber die *Rickettsia pediculi* im Magenumen liegt. Zudem bestehe eine färberische Differenz derart, daß die *Rickettsia Prowazeki* sich nur mit Giemsa zu blasserem, zarterem und feinkörnigerem Aussehen, die *Rickettsia pediculi* auch mit anderen basischen Anilinfarben intensiv färben läßt. Bei der Entschiedenheit, mit der Rocha-Lima die intrazelluläre Lage als Charakteristikum der *Rickettsia Prowazeki* zeitweilig forderte, ist wohl anzunehmen, daß die gelegentliche Bemerkung, sie sei vorwiegend intrazellulär, keine prinzipielle Abschwächung bedeuten soll (wobei bei der Strittigkeit der Frage natürlich eine genaue Angabe des Prozentverhältnisses erwünscht gewesen wäre). Zudem wird man die ersten — gleichfalls aus Schnittpräparaten gewonnenen — Ergebnisse Rocha-Limas berücksichtigen müssen: „bei einigen Läusen sind die Zellen und das Lumen des Magens in gleicher Weise dicht mit den Körperchen ausgefüllt, bei anderen dagegen enthalten die Magen­zellen verhältnismäßig viel mehr Mikroorganismen als der Mageninhalt, während der umgekehrte Fall, wo die Zellen frei und das Lumen voll Körperchen sein sollte, nicht beobachtet wurde.“

Bei der (wahrscheinlichen) Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden fehlt es an einer Vergleichsbasis; und was sich literarisch als Übereinstimmung darstellt (wie die vielfachen Berufungen von Jungmann und Kuczynski auf Rocha-Lima) kann sachliche Differenz sein. Immerhin sollen die Ergebnisse von Toepfer und Jungmann-Kuczynski nicht übergangen werden. Nach den beiden zuletztgenannten Autoren vollziehen sich die Vorgänge in der Weise, daß (sowohl beim Wolhynischen wie bei Fleckfieber) schon wenige Stunden nach dem Saugakt die „Erreger“ in der den Mitteldarm füllenden Flüssigkeit nachzuweisen sind. In den nächsten Tagen findet eine Anreicherung der „Erreger“ in der Laus statt; sie dringen in die Mitteldarmepithelien ein, um sich dort profus zu vermehren, ohne zunächst die Zelle erkennbar zu schädigen. Nach 4—6 Tagen aber kommt sie zum Platzen und entleert ihren Inhalt in das Darmlumen. Diese Infektion erfolgt, wenn das Saugen nur einige Tage erfolgt, nur in einem gewissen Prozentsatz, wird aber bei 10—12tägiger Ernährung am Kranken zu einer Regel. Rocha-Lima macht darauf aufmerksam, daß die *Rickettsia Prowazeki* erst 8 Tage (selten vorher) nach dem Saugen von Krankenblut nachweisbar ist, die *Rickettsia pediculi* dagegen schon vom 4. und 5. Tag. Freilich schwanken die Angaben bei Rocha-Lima, der früher auch für die *Rickettsia Prowazeki* den 5. Tag angegeben hatte. Ob diese zeitlichen Differenzen Entscheidendes bedeuten, kann also dahingestellt bleiben. Allein unter Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse der Erregerreife und der Tatsache, daß immer nur einige Epithelzellen befallen werden und daß die Zellen sich durch Platzen und Hinausschleudern der Parasiten in das Magenumen befreien, ist zu verstehen, daß der Termin der Untersuchung nicht ganz gleichgültig ist. Jedenfalls spitzen sich die Gegensätze darauf zu, daß die *Rickettsia pediculi* niemals in den Zellen, sondern nur im Lumen liegt. Nachuntersuchungen gemäß der Methodik von Rocha-Lima sind nicht erfolgt. Es macht den Eindruck, als glaubte Kuczynski in der Folge nicht mehr recht an die Beweiskraft

seiner Befunde. Er engt in der Folge die „Regel“ auf einige Fälle ein und erkennt, daß die Erregernatur seiner Erreger die Bestimmtheit der Behauptungen schlecht verträgt. Leider haben die so hoffnungsvoll einsetzenden Untersuchungen von Nöller nicht weitergeführt. Ihm gelang es in den Schafläusen neben den trypanosomenartigen Krithidien eine Rickettsienart zu gewinnen, die sich in Traubenzucker-Pferdeblut-Agarröhrchen züchten läßt. In 14 bis 45 Tagen erscheinen kleinste runde Kolonien, die die Ausgangsform in Reinkultur geben. Es bestehen keine morphologischen Unterschiede gegenüber den Rickettsien Prowazeki. Sie siedeln in den meisten Fällen extrazellulär, doch finden sie sich — wie Schnittpräparate lehrten (Jungmann) — einwandfrei auch intrazellulär, wie „häufig“ auch in Ausstrichen, die einzelne Darmepithelzellen enthalten, gezeigt werden konnte. Sie vererben sich durch Einfeldinfektion (auch Sikora). Der „fundamentale biologische Unterschied“ ist damit gegeben, daß sie wahrscheinlich regelmäßige Bewohner des Schaflausdarmes sind, aber nicht im Schafblut vorkommen. Der Versuch (Jungmann), die anderen Rickettsienarten in ähnlicher Weise zu züchten, ist mißlungen. Rocha-Lima unterscheidet jetzt, ohne besondere Übergänge zu erkennen, drei Formen: 1. die feinste, vorwiegend intrazellulär liegende, aber nicht übermäßig dicht gedrängten Rickettsia Prowazeki, 2. größere, ausschließlich extrazellulär, hauptsächlich auf den Zellen liegende Rickettsien (überwiegende Mehrzahl der Nichtfleckfieberläuse), 3. größere, in kompakten Massen intra- und extrazellulär liegende Rickettsien (besondere Krankheiten der Laus?).

Welchen Eintrag bringen diese bisherigen Ergebnisse dem Problem der Ätiologie des Fleckfiebers? Wenn sich in den Magenzellen von Fleckfieberläusen die Gebilde finden; wenn auch in vorher (wie anzunehmen) gebildeten freien Läusen nach dem Saugen an Fleckfieberkranken die gleichen Gebilde entstehen; wenn weiterhin aus der Übertragung von Darminhalt infizierter Läuse beim Meerschweinchen ein als Fleckfieber zu bezeichnendes Krankheitsbild resultiert, so fehlte eigentlich nur ein Glied in der ätiologischen Beweiskette: der Nachweis der Rickettsien beim kranken Menschen. Jungmann und Kuczynski — die Fleckfieber und Wolhynisches Fieber durchaus in eine systematische Verwandtschaft zwingen wollen — konnten im Blute am ersten Tage des Exanthems in jedem Falle den „Erreger“ in Gestalt kleiner Gebilde finden, bestehend aus zwei polständigen, mit Giemsa sich rötlich-violett färbenden Kügelchen, die durch eine schmalere, schwächer färbare Brücke miteinander verbunden waren, aber die Hantelform sprengend auch als einzelne Granula auftreten können. Genau die gleichen Gebilde sieht man in den „intrazellulären Erregerhaufen“ des Läusedarms. Nur in seltenen Fällen fanden die Autoren (bei Fleckfieber und wohlhynischem) in den Leukozyten Körperchen, die nach Form, Größe und Färbbarkeit als Rickettsien anzusprechen wären. In den weißen Blutkörperchen ferner Einschlüsse, die mit den von Prowazek beschriebenen identisch sein könnten. Die Angabe, daß die Gebilde im dicken Tropfen nur bei Fleckfieber und wohlhynischem vorkommen, wird von Werner und Rocha-Lima bestritten. Toepfer, der sie auch unabhängig und gleichzeitig entdeckte, hat seinen Irrtum auf Fehlerquellen zurückführen können. In unserem Lazarett wurden bei gleicher Versuchsanordnung die gleichen Gebilde bei Gesunden (und zufällig) bei Dysenterikern gefunden. Warum es bisher nicht gelungen ist, das endgültig beweisende Zwischenstück für die

ätiologische Bedeutung der Rickettsien zu geben, hat Rocha-Lima klar aufgedeckt: Die Züchtung gelingt nicht und die allein anwendbare Romanowsky-Giemsa-Färbung färbt in gleicher Weise Rickettsien wie die morphologisch nicht unterscheidbaren mannigfachen Granulationen im Blute und Gewebe, sowie Kerntrümmer aus karyorrhektischen Prozessen. Aus dieser Erkenntnis heraus konnte Rocha-Lima die angeblichen Rickettsienfunde Hansers und vor allem die von Toepfer als Hemmung geruhsamen Fortschrittes der Forschung brüsk zurückweisen. Ob die Prowazekschen Körperchen in den Leukozyten das gesuchte Bindeglied darstellen, also mit den Rickettsien identisch sind, ist noch nicht erwiesen. Sterling-Okuniewski behauptet, sie in vielen Fällen des Rückfallfiebers (in den vielkörnigen) Neutrophilen gefunden zu haben, wie vorher schon Toepfer. Man wird indes nicht übersehen können, daß auf diesem schwierigen Gebiet dem persönlichen Urteil ein breiter Spielraum gegeben ist, der gestattet, die Identifizierungen anzuzweifeln. Schwierigkeiten bietet, daß die Leukozyteneinschlüsse erst vom dritten Krankheitstage an gefunden werden. Kuczynski findet darin eine Stütze seiner Vorstellung, daß die „Rickettsien“ nicht primär in den Leukozyten kreisen.

Hanser hatte die angeblichen Rickettsien in Fettzellen, die in Hautschnitten waren, aufgefunden; Toepfer glaubt sie in Blut, Milz und Leberpunktaten gesehen zu haben. Es steht dahin, in welchem Ausmaß die neuerlichen Mitteilungen von Kuczynski vom Aktionsradius der Warnungen Rocha-Limas bestrichen werden. Die Aussagen etwa, ob die von Jungmann und Kuczynski im Blut gefundenen Gebilde den Rickettsien Prowazeki entsprechen, werden je nach den Zusammenhängen mit schlichter Bestimmtheit oder erheblich verklausuliert gemacht. Sie sind zumindest nur mit allen Reserven aufzunehmen. Aber auch die weiteren Mitteilungen von Kuczynski und Jaffé bedürfen noch der Nachprüfungen, da die Deutung der neuerlichen Befunde auch von den (ungenügenden) morphologischen Ähnlichkeiten, der Zellagerung und der gleichen Färbbarkeit ausgehen. Freilich muß man festhalten, daß nur das massenhafte Auftreten in einer Zelle gegen phagozytierte Gebilde verwendet wird und daß die Färbbarkeit mit Romanowski-Giemsa nicht genügt. Ein wesentliches Moment bleibt, daß die Rickettsien sich nur mit Romanowski-Giemsa färben. Ausgehend von der Beobachtung, daß es bei Sepsis an den Kupferschen Sternzellen zu intensiven Wucherungsvorgängen kommt, hat Kuczynski das Endothelrohr der Leberkapillaren besonders genau untersucht. Er fand starken Zerfall und Phagozytose von roten und weißen Blutkörperchen in wandständigen und losgelösten Makrophagen; außerdem innerhalb einer Anzahl von meist losgelösten Endothelzellen Häufchen von Gebilden, die den Rocha-Limaschen entsprechen sollen. Sie als Kokken zu nehmen, wird abgelehnt, da Leukozytenanhäufungen und Auswanderung fehlen; histogene Mastzellen kämen wegen der intrakapillaren Lagerung und der kugligen Wachstumsform nicht in Frage; ebenso wenig Verunreinigungen. Zudem biete die intrazelluläre Wachstumsform eine Gewähr, als es sich um einen Bestandteil der Fleckfieberleber handelt. Jaffé glaubt mit aller Reserve auch in Gehirnausstrichen ähnliche Gebilde gesehen zu haben. Es muß dahingestellt bleiben, ob hier alle Fehlerquellen ausgeschaltet sind und wieweit überhaupt Mißverständnissen vorgebeugt werden kann. Das Entscheidende aber bleibt, daß die Identifizierung mit den Rickettsien nicht in einem mit aller Schärfe geführten Beweis gelingt.

Später haben Kuczynski und Jaffé sehr vereinzelte „Rickettsien“ in den Endothelzellen der Kapillarwände gefunden, die nicht als aktiv eingedrungen, sondern als phagozytär verschluckt aufzufassen sind und, ohne sich in den Zellen zu vermehren, schädlich wirken. Mit Hilfe dieser Befunde und Vorstellungen wird die mutmaßliche Entstehung der Knötchen und Nekrosen → und aus der engsten räumlichen Beziehung — der ätiologische Zusammenhang entwickelt, wobei die Annahme einer besonderen Verbundenheit der Parasiten an die Leukozyten, gewissermaßen als die Zuträger des Virus an die Endothelien, als unwahrscheinlich zurückgestellt wird. Dagegen könnten die Gebilde sekundär mit den Leukozyten in Verbindung treten.

Zusammenfassend können wir nur sagen, daß die bisherigen Angaben zwar geeignet sind, die weitere Forschung anzuregen, daß sie aber nicht genügen, das fehlende Zwischenglied in der Beweiskette nun bereits als gefunden zu erklären (Rocha-Lima, Doerr und Schnabel). Dem Unbefangenen wird nicht entgehen, daß im Grunde die morphologischen Ähnlichkeiten die Autoren auf die Bezeichnung ihrer Funde als Rickettsien führen, und daß die übrigen Eigenschaften, deren Besonderheiten auch nur als wahrscheinliche angeboten werden, sich nicht durchweg als artefiziell gewordene oder nach der psychologischen Schwäche der *petitio principii* als herausgedeutete ausschließen lassen. Aber schon das morphologische Detail zeigt die ganze Breite des subjektiven Ermessens und der Bereitschaft zur Identifizierung. Wir sehen dabei ab von dem gestaltungsreichen Keim Czernels, der selbst die Wolken des Polonius in der Kunst der Verwandlung übertrifft. Allein man vergleiche etwa die morphologische Charakteristik, die Rocha-Lima gibt mit den Gebilden, die Photogramme von Otto und Dietrich verdeutlichen. Dort: sie sind kleiner als die kleinsten Bakterien, olivenförmig, kurz elliptisch; im Moment des Entstehens fast kugelig, strecken sie sich etwas in die Länge bis zur Teilung. Sie liegen vielfach paarweise aneinander, durch eine bedeutend blasser gefärbte, sie umhüllende Substanz verbunden, wodurch die bezeichnende Biskuit- oder Hantelform entsteht. In Giemsa-Präparaten findet man Entwicklungsformen, die an polgefärbte Bazillen erinnern. Abnorm kurze oder lange Individuen sind gelegentlich zu erkennen; im Zyanochinpräparat und bei der Löfflerschen Geißelfärbungsmethode erscheinen die Körper als verhältnismäßig lange und plumpe Stäbchen. Bei Otto und Dietrich sieht man dagegen außerordentlich viel lange Fädenformen, die in „Rickettsien“formen zerfallen. Eben solche lange Fäden haben Otto und Zettnow in Organen fleckfieberkranker Menschen und Meerschweinchen gefunden, und sie folgern aus der Beobachtung, daß in den sehr lange am Fleckfieberkranken ernährten Läusen vorzugsweise die bipolar gefärbten resp. olivenförmigen Gebilde beobachtet werden: \*die Rickettsien seien Entwicklungsformen eines Mikroorganismus, der zwar kein Protozoon, aber auch kein gewöhnlicher Spaltpilz ist. Diese Folgerungen sind freischwebend. Zum mindesten ist eine andere Folgerung berechtigt, daß in den Ausstrichpräparaten Otto und Dietrichs von Rocha-Limas Rickettsien prinzipiell verschiedene Gebilde gezeitigt werden! Zudem läßt Rocha-Lima nicht gelten, daß die Rickettsien Prowaczeki „typisch“ bipolar sind (sie seien eben biskuit- oder hantelförmig!), da diese Formen, selbst wenn sie in einzelnen Läusen in der Mehrzahl auftreten, durch Quellung im Darm entstehen dürften. Daß die oft und eindringlich wiederholte Warnung Rocha-Limas vor Identifizierung

auf dem Grunde von morphologischen Merkmalen berechtigt ist, wird durch die Mitteilung von Otto und Dietrich um so weniger erschüttert, als sie auch in Kontrollläusen „öfter“ den „echten Rickettsien“ (sind das auch die langfädigen? . . .) sehr ähnliche Gebilde sahen und sogar gramnegative Kokken, die diagnostische Schwierigkeiten machten. Begründet doch Rocha-Lima mit der Erscheinung, daß die Rickettsien gramnegativ sind, seinen ablehnenden Standpunkt gegenüber den Platz-Baehr-Olitzkischen „Erreger“, was indes Popoff nicht gelten läßt, da er schon bei den anaeroben Stämmen gramnegative fand und dieses Umschlagen des färberischen Verhaltens besonders bei der Umzüchtung in aerobe Stämme eintrat.

Bei dieser Sachlage wird man die Agglutinationsversuche Ottos und Dietrichs mit der „Rickettsien“emulsion aus Läuseedärmen nur mit der allergrößten Vorsicht beurteilen dürfen, wie die beiden Forscher selbst bereits es tun wegen der Tendenz der „Rickettsien“ sich spontan zu Paaren und in Haufen zu legen. Kaninchenserum, das normalerweise die Rickettsien nicht verklumpt, agglutinierte bis zur Verdünnung von 1 : 200, wenn die Tiere mit dem Darminhalt von 1—2—4 (Infekt-) Läusen in Abständen von 3—5 Tagen intravenös beschickt wurden. Da Darminhalt von 1—2—4 Läusen nicht einfach mit Rickettsien gleichgesetzt werden kann, ist die Bedeutung der Agglutination als „spezifisch für Rickettsien“ nicht einwandfrei. Nachdenklich stimmt, daß das mit Rickettsien immunisierte Kaninchen, das die intensivste Agglutination gab, auch die Weil-Felix-Reaktion bei 1 : 50 noch  $\pm$  anzeigte. Und es ist nicht nur im praktischen Belang wesentlich, daß Fleckfieberkranken- und Rekonvaleszenten-serum Agglutinine gegen die Rickettsien in nicht prinzipiell anderem Ausmaße zeigt, wie Normalserum.

In einer zunächst überraschenden Kombination hat Kuczynski (aus einer im wesentlichen induktiven Forschungsmethode) die langfädigen Gebilde Ottos und Dietrichs mit den X-Stämmen zusammengebracht. Er impfte in einem kunstvollen Versuche Läusen  $X_{19}$ -Keime in den Mitteldarm. Es trat meist dann Wandprolaps, immer nach längstens 2—3 Tagen der Tod ein. Ein Teil der injizierten Bakterien veränderte sich im Läuseorganismus dergestalt, daß sie sich durch gewöhnliche Teilung vermehren oder zu langen Fäden auswachsen und quellen, oder erst aufquellen und dann zu langen Fäden auswachsen — ähnlich den Kulturen auf Blutagar. Er glaubt, daß die Otto- und Dietrich-Gebilde in den Formenkreis der  $X_{19}$  gehören und vermutet eine Mischinfektion etwa in der Art, daß die Rickettsien das Wachstum des  $X_{19}$  hemmen. Diesem Formenkreis weist Kuczynski auch Gebilde zu (große stäbchenförmige, bald aufgequollene, bald grobklumpige Bakterien), die er gleichfalls in den Kupferschen Sternzellen bei Fleckfieberleichen fand.

Bessau, der niemals im Blute Proteusbazillen züchten konnte, fand bipolare gramnegative Stäbchen von schlechter Färbbarkeit, die sich nur schlecht züchten ließen und bei diesen Versuchen degenerative gequollene Formen zeitigten. Sie mit den Rickettsien zu vergleichen, hält Bessau selbst nicht ohne weiteres für angängig, da die Verschiedenheiten der Größe und Färbbarkeit überwiegen und zunächst kein Grund vorliegt, in ihnen morphologische Wandlungen infolge veränderter Lebensbedingungen zu sehen. Der von Hoozenhijze gefundene Diplococcus (grampositiv, kein Sporenbildner, Indol, Säure, Gas negativ) soll dem von Rabinowitsch früher angegebenen Fund ähnlich

sein. Zu den Rickettsien führt keine Linie (Meerschweinchen bekamen nach 4—5 Tagen kürzere oder längere Zeit vorhaltendes Fieber und waren dann gegen diesen Keim (auch gegen Fleckfieberblut?!) immun.

So berechtigt die Forderung ist, alle ätiologisch angebotenen Gebilde auf ihr Verhältnis zu den Rickettsien zu prüfen, so schwierig bleiben derlei Vergleichen, solange uns die Kenntnis der systematischen Stellung der Rickettsien fehlt. In dem Belang bleiben wir in der alten Ungewißheit. Rocha-Lima, der die Verhältnisse vorurteilslos geprüft hat, konnte sich nicht entscheiden. Er lehnt es nicht ab, daß sie zu den Bakterien gehörten, verschließt sich aber den Tatsachen nicht, die daran zweifeln lassen. Die schlechte Färbbarkeit wird zwar von Toepfer bestritten. Allein alle Züchtungsversuche blieben negativ. Die Gestalt erinnert an Bakterien, ebenso sind die Gebilde als nicht filtrierbar anzusehen. Diese Angabe ist kräftig zu unterstreichen. Man kann zwar nicht ohne Weiteres die Rickettsien dem Ausgangsmaterial Nicolles gleichsetzen. Allein sie müßten, wenn es sich in beiden Fällen um den Erreger handelt, wenn also mit beiden positive Übertragungen gelingen, identische Gebilde sein.

Friedberger hat die vorliegenden Angaben geprüft. Nicolles Beweismaterial stützte sich auf einen einzigen Versuch mit filtriertem Blutserum einen Affen zu infizieren. Er verhielt sich gegen eine sechs Wochen später erfolgte Infektion mit virulentem Blut refraktär — war also „immun“. Bei der natürlichen Immunität von etwa 20% Rhesusaffen besagt dieser Ausfall wenig. Und wenn Nicolle in der Folge aus der Überzeugung, daß der Erreger in den Leukozyten sitze, mit einem umfänglichen Filtrat zerriebener Leukozyten keine Übertragungen gelangen, dagegen mit dem Sediment, so sieht Friedberger darin einen Beweis für die Nichtfiltrierbarkeit. Denn das Leukozytensediment müßte durch die Prozeduren weitgehend zerstört sein und damit zahlreiche „Erreger“ freigegeben haben — die aber durch das Filter zurückgehalten wurden. Andererseits erinnert die in gewissen Entwicklungsstadien zu beobachtende chlamydozoenähnliche Anhäufung in scharf abgegrenzten Teilen des Protoplasmas der befallenen Zellen an Strongyloplasmen bzw. Chlamydozoen. Den Vermutungen ist hier das Tor weit geöffnet, und es ist darum bequem, dem Dilemma (theoretisch!) durch die Annahme einer neuen Gattung zu entweichen. Denn trotz der bedeutsamen Forschungen Prowazeks ringen Chlamydozoen und Strongyloplasmen noch schwer um ihr wissenschaftliches Bürgerrecht; die Abgrenzung sowohl nach der Richtung der Bakterien, wie der der Reaktionsprodukte der Zelle, ist sehr schwierig. Dies müßte in gesteigertem Maße für die Rickettsien gelten. Bilden sie Zelleinschlüsse? Sie sind nicht filtrierbar, wie diese Gruppe von Mikroorganismen; und gerade die in unserem Zusammenhang besonders bedeutsame Frage bleibt offen, ob gewisse (frühe?) Entwicklungsstadien nur ein rein symbiotisches Dasein mit (oder in) der Zelle führen und ob sie etwa erst durch die Verbindung mit synergetisch wirkenden Bakterien pathogen wirken. Wobei zunächst das Abhängigkeitsverhältnis in dieser Vergesellschaftung gleichgültig ist. Es ist aber die Frage, ob die X-Stämme, die durchaus virulent werden können, etwa die Rolle der Streptokokken innerhalb des skarlatinösen Prozesses beim Fleckfieber übernehmen. (Womit im übrigen eine nosologische Beziehung der „akuten Exantheme“ zum Fleckfieber nicht präjudiziert werden soll.)

Wer unbefangen an diese wichtigen Probleme herantritt, wird gestehen

müssen, daß das Fazit der bisherigen Ergebnisse der Rickettsienforschung nicht dazu angetan ist, den Mut zu apodiktischen Behauptungen zu stärken. Das Beispiel an Mäßigung und Zurückhaltung, das Rocha-Lima öfters gegeben, scheint uns — zum Schaden der Forschung! — nicht immer befolgt worden zu sein. Die Forderung von Weil und Felix, daß die Beziehungen von Rickettsien zu den X-Stämmen geklärt werden müssen, ist nicht mehr abzuweisen. Sie ist nicht durch die bisherigen Ergebnisse abgetan. In den Untersuchungen von Kuczynski liegen Anregungen; nur ist der Weg zu weiteren Erkenntnissen, ehe er gebahnt wurde, durch theoretische Barrikaden verbaut worden! Der Eifer, durchaus eine Mischinfektion zu konstruieren, wurde verhängnisvoll. Beschneiden wir einmal das theoretische Rankenwerk, was bleibt dann? Es wurden in den Läusedärmen lange Fäden gefunden, die durchaus nicht mit den Rocha-Limaschen Rickettsien zu vergleichen sind. Sie prädominieren bei Läusen, die nur geringere Zeit an Fleckfieberkranken gesaugt haben. Später finden wir die kleinen kokkenähnlichen Haufen. Otto und Dietrich vermuten, daß es sich bei den verschiedenen Formen um Entwicklungsstufen handelt. Auch Rocha-Lima sah fadenartige und netzähnliche Verbände, die er als streptokokkenähnlich bezeichnet. Gewiß genügen morphologische Vergleiche nicht. Aber wer in jedem Augenblick vor jedem Einzelproblem der ätiologischen Fleckfieberforschung die grundlegende Tatsache der Weil-Felix-Reaktion einzubeziehen sich verpflichtet hält, wird Parallelerscheinungen finden können: die fadenförmigen Gebilde der H-Formen, die allerkleinsten gramnegativen, kokkenähnlichen Stäbchen der O-Formen. Wir wissen, daß das Fleckfieberkrankenserum dem O-Immuns serum entspricht. Wir wissen, daß chemische und thermische Einflüsse die H-Formen ganz, oder auch nur unvollkommen, unterdrücken und die O-Formen zur Geltung bringen. Wir schließen, daß die O-Form als Antigen die Weil-Felix-Reaktion erzeugt. Das Problem spitzte sich also darauf zu, zu erforschen, wie im Organismus die X-Keime, oder wahrscheinlicher die mit weniger H-Anteilen ausgestatteten Zwischen-Formen zu den trägeren resistenteren O-Formen werden. Es muß ein durchaus differenter Stoff oder eine durchaus differente Kraft sein (gemessen etwa an dem Karbolsäureagar, das Braun anwendet), um die allmähliche, vielleicht niemals endgültige Unterdrückung der H-Formen zu erreichen. Ein elektiver Zellchemismus, dessen Stätte in der Laus (wahrscheinlich) bekannt, im Menschen unbekannt ist, müßte entscheidend sein. Bei vielen Züchtungen aus dem Organismus gibt es Verzögerungen und Schwierigkeiten bis zur Einstellung der Keime auf die neuen Medien. Bei den aus Leichenteilen gewonnenen X-Stämmen vollzogen sich diese Anpassungen besonders mühsam. Das Urteil Unzüchtbarkeit sagt zunächst auch dieses aus, daß wir bislang kein dem Organismus adäquates Medium besitzen. Daß im strömenden Blute so selten die Vollform der X-Stämme gefunden wurde, erscheint jetzt kaum noch überraschend: selbst wenn man von den (früher erwähnten) Fehlern der Technik absieht. Wir müssen jetzt vielmehr annehmen, daß sie — auf der Höhe der entfalteten Krankheit und in terminalen Stadien — eine Seltenheit sind, weil sie dann eine Unregelmäßigkeit sind! Auf die O-Formen (oder irgendwie variierte Zwischenformen) ist nicht gefahndet worden. Über ihre Häufigkeit, überhaupt über ihr Vorkommen wissen wir nichts. Wir wissen nur, daß auch für sie gilt, nicht gefunden werden ist dem Nichtvorhandensein nicht gleichzusetzen. Wir können jetzt nichts

darüber aussagen, ob ein einziger (jedenfalls nur ganz wenige) von den feindlichen Kräften im Blute „abgekämpfter“ Keim, den die Laus in dem Bruchteil eines Bluttröpfens aufnimmt, nicht im Magen oder Magenepithel in einigen Tagen sich wieder erholen, entwickeln, vermehren kann zu einem Rickettsienhaufen. Wir können darüber nichts aussagen. Aber es gibt kein stichhaltiges Argument, daß dieser Keim — das gesuchte Zwischenstück — nicht im Formenkreis der X-Stämme liegt. Jedenfalls handelt es sich um einen Vorgang mit Stadien, innerhalb deren die Ergebnisse des sich auswirkenden Prozesses nicht die gleichen sind, und die Befunde, zumal in den Mengenverhältnissen der einzelnen beteiligten Formen, permanent wechseln. Durch die Verhältnisse bei den protozären Krankheiten verführt (deren Analogie wegen des Zwischenträgers der Laus, stark suggestiv wirken mußte), gab man den „Entwicklungen“ innerhalb der Laus einen Sinn, für dessen Präganz sonst jeder Beweis fehlt. Wahrscheinlich konnten nur Vermehrungen oder Zerfallvorgänge gemacht werden.

Diese Ausführungen bezwecken nicht unter Benutzung der gegebenen Tatsachen einen Versuch der Erklärung der Vorgänge zu geben oder die Ätiologie der X-Stämme zu begründen. Sie wollen vielmehr nur zeigen: das vorliegende Material über die Rickettsien schließt die Möglichkeit nicht aus, daß die Rickettsien zum Formenkreis der X-Stämme gehören. Denn die Untersuchungen von Kuczynski zwingen nicht zu seinen Ausdeutungen! Was dieser Autor gegen den Selbstversuch Bauchs anführt — Verschlucken von  $X_{19}$ -Kulturen — gilt auch für seine Methodik: man kann die operative Einführung von  $X_{19}$ -Kulturen in den Mitteldarm der Laus nicht ohne weiteres mit dem natürlichen Aufnahmemodus vergleichen. Sodann berechnete zu einem Vergleich mit den Rickettsien nur die Verwendung der abgespaltenen O-Form, auch wenn nur das morphologische Vergleichsmoment getroffen werden sollte.

#### XIV.

Der Weg der Forschung war klar vorgezeichnet: sie mußte die Erreger in der Laus und in dem fleckfieberkranken Menschen suchen und die Funde in beiden Stätten miteinander in Beziehung bringen und versuchen, auf dem Wege des Tierexperiments weitere Aufschlüsse und Material für den Beweis oder die Ablehnungen zu gewinnen. Sieht man zunächst von den zuerst von Nicolle begonnenen Übertragungsversuchen von Fleckfieber auf Affen und Halbaffen ab, so ist in der Folge vorzugsweise mit Meerschweinchen gearbeitet worden, die — wie zu zeigen versucht wurde — eine besondere Empfindlichkeit für die Fleckfieberinfektion besitzen. Hier sind einige prinzipielle Vorbemerkungen angezeigt. Welches sind die Zeichen, daß diese Übertragung auf das Meerschweinchen vollzogen, geglückt ist? Rocha-Lima erklärt: „Bei Affen, wie bei Meerschweinchen stellt die Temperaturkurve das einzige, aber nicht immer genügende Kriterium zur Beurteilung des Versuchsergebnisses dar“. Halten wir uns zunächst an dieser Temperaturkurve und an dem Modus, wie ursprünglich diese Übertragung vorgenommen wurde. Der Erreger kreist im Blute des erkrankten Menschen. Wahrscheinlich in nicht geringer Menge. Denn:

Übernehmen wir die Arbeitshypothese der Rickettsien und supponieren, daß sie nach einer etwa einwöchentlichen Ernährung der Laus am Menschen (gereift, entwickelt oder angereichert) nachweisbar sind, so ist klar, daß der Erreger (in seiner prinzipiellen Form oder in einem Entwicklungsstadium) in der wenigen Blutmenge vorhanden war, welche die Laus sich in den fünfzehn- bis dreißigmaligen Saugakten zugeführt hat. Wir wissen seit dem Selbstversuch von Motschukowsky, sowie durch die Nachweise von Yersin und Vassal, daß die Verimpfung von Fleckfieberblut auf gesunde Menschen die Krankheit erzeugt. Daß dem so ist, können auch wir aus dem schaurigsten Massenexperiment, das die Geschichte unserer Wissenschaft kennt, bestätigen. Hamdi hat von diesen heimtückischen Versuchen schamhaft berichtet. Ein junger Arzt hatte zum Zwecke prophylaktischer Impfung einigen 100 Menschen defibriertes — sonst aber nicht weiter behandeltes — Fleckfieberblut, das angeblich vom 10. Krankheitstage stammte, subkutan, wahrscheinlich auch intramuskulär, eingespritzt. Beabsichtigt war die Injektion von 5 ccm. Er betrieb diese Übung trotz des heftigen Protestes der deutschen Ärzte durch mehrere Wochen; und erst unsere energischen Vorstellungen beim türkischen Sanitätsamt und schließlich der deutschen Botschaft machten dem Treiben dieses Heilkünstlers ein Ende. 76 dieser (zumeist gewaltsam „geschützten“) Opfer wurden in unserem Lazarett behandelt. Wir sahen außerdem eine Reihe hoher Offiziere und Zivilbeamten erkranken, die sich trotz aller unserer Warnungen dieser in jeglichem Verstande gründlichen aktiven Immunisierung freiwillig unterzogen. Die Wirkung war prompt: zweifelfreies echtes Fleckfieber. Also 5 ccm genühten für einen Menschen von etwa 60 kg. Für die Übertragung auf Meerschweinchen (man verwendet vorzüglich junge von 250—300 g) ist nach Otto dieser Infektionsmodus zu empfehlen: intraperitoneale Injektion; Verwendung von nicht mehr als 2,5 ccm Blut, jedenfalls von nicht weniger als 1,5 ccm; andere Forscher verwendeten 3—4, ja 5 ccm! Selbst unter der Voraussetzung, daß der Mensch und die Anthropomorphen empfänglicher sind, bedenke man den Eingriff beim Meerschweinchen! Ihm wird ca. 1% seines Gesamtgewichtes fremdes Blut eingespritzt (entsprechend [mit allen Reserven] der Einspritzung von 600 g heterologen Blutes beim Menschen). Wo ist hier — gewertet an der Temperaturkurve! — das Ende der chemischen und biologischen Wirkung der Einspritzung, wo der Anfang der spezifischen Erkrankung? Daß es zudem mit den Temperaturmessungen der Meerschweinchen eine besondere Bewandnis hat, ist bekannt. Ihre thermische Labilität gibt nicht nur bei harmlosen, äußeren Eingriffen (wie etwa nach dem Rasieren) Ausschläge. Vielmehr können schon die Tiefe, in der das Thermometer eingeführt wird, und ähnliche Technizismen das Resultat der Ablesung beeinträchtigen. Vollends erst die Einführung artfremden Serums, der gegenüber diese Tierspezies besonders empfindlich ist (Friedberger). Syrenski konnte die weitere Steigerung dieser Empfindlichkeit zeigen durch die Verwendung des Blutes von Infektionskranken, wobei (in Analogie zur Serumkrankheit) häufig die Temperaturerhebungen erst nach einer Reihe von Tagen (8—10) erfolgen. Daß da das Urteil in die psychologische Breite subjektiven Ermessens fällt, ist in aller technischen Sorgfalt nicht auszuschließen. Wir glaubten darum die Temperaturkurven als ausschließlichen Index eines positiven Ergebnisses ablehnen zu müssen, und sind auch nicht bereit, die Analyse solcher Schwankungen von 0,5—1,2° etwa im Sinne der Dif-

ferentialdiagnose (Wolhynisches Fieber — Fleckfieber [Rocha-Lima]) gelten zu lassen und nun gar den Schluß zu übernehmen, es könnten — wie Rocha-Lima möchte — etwa aus den Kurven der mit Wolhynikerrekonvaleszentenblut gespritzten Meerschweinchen Klarheit über Wesen und Epidemiologie dieser Krankheit gebreitet werden. Toepfer fand keinen Unterschied zwischen der Erkrankung der Meerschweinchen an „Fleckfieber“ und an „Wolhynischem“. Aufschwemmungen von Nebennieren erzeugten (Otto und Dietrich) öfters Fiebersteigerungen ähnlich denen des Fleckfiebers, ähnlich zumal wenn man sich (wie in den Tabellen von Loewy) aussuchen kann, wann Inkubation (39,6), wann Fieber ist (40,4). Die mannigfachen Versuche in unserem Lazarett gaben bei zahlreichen Fällen von Nichtbeeinflussung so wechselnde kleine Temperaturschwankungen, daß nur der Vergleich mit den „nicht mehr deklinierbaren“ Formen von Wolhynischem Fieber dem Eifer freigegeben ist. Vergleicht man die Angaben von Nicolle, der gleichfalls von geringen Reaktionen, zweifelhaftem Resultat, sehr schwacher thermischer Erhebung spricht, mit den von Otto und Dietrich gegebenen Kurven, vergegenwärtigt man sich weiter, daß oft überhaupt kein Fieber auftritt und daß Mischinfektionen (auch ohne kulturell nachweisbare Erreger) die Kurvenführung in der Folge stören, so muß man die (jetzt pointiertere) Reserviertheit von Otto und Dietrich anerkennen, daß „auf Grund des Fieverlaufes der sichere Beweis für die gelungene Fleckfieberinfektion der Tiere im Einzelfalle nicht möglich ist“. Nur bei Verwendung von Passagevirus soll sie ziemlich regelmäßig sein (Dörr und Pick). Auch in der Kurvenführung ist eine charakteristische Linie nicht durchweg zu erkennen. Es gibt nur rudimentär angedeutete (Ritz), solche mit einer Continua von 3 bis 5—8—10 Tagen, solche mit einer schnellen und hinausgezögerten Lysis. Ebenso ist der Anstieg meist ziemlich schroff, oft genug auch staffelförmig, in zwei oder mehr Absätzen. Der Fiebertypus bietet im einzelnen zahlreiche Unregelmäßigkeiten (Dörr und Pick). Eine annähernde Gleichmäßigkeit der Kurve wird nur durch die Verwendung gleichen Materials erreicht (Rocha-Lima). Jedenfalls muß man das Recht bestreiten von einer „charakteristischen“ Fleckfieberkurve des Meerschweinchens zu sprechen. Ergebnisse, die allein aus dieser „charakteristischen“ Kurve gezogen wurden, verlieren den Anspruch auf die Kraft bündigen Beweises und sie nähren den Zweifel, wenn allein diese charakteristische Kurve — „typisches“ Fleckfieber anzeigen soll. So verliert die Zeugenschaft der hier einzugliedernden Versuche von Möllers u. Wolff und Schürer u. Wolff ihre klärende Aufgabe. Weder gestattet das Auftreten der „charakteristischen“ Kurve nach dem 5.—21. Tag der „Inkubation“ — bei Loewy ist sie 4—42 (!) Tage — (wieviel andere Möglichkeiten zur Temperaturerhöhung gibt eine solche Zeitspanne!) zu behaupten, daß eine Immunität (etwa durch Einverleibung von  $X_{19}$ ) nicht erfolgt sei, noch gestattet das Nichtauftreten dieses Fiebers den Schluß, daß Immunität vorliegt, wobei in bezug auf dieses Nichtfiebern noch die Tatsachen bewertet werden müssen, daß je nach dem verwendeten Ausgangsmaterial und den verwendeten Meerschweinchen 47<sup>0</sup>/<sub>0</sub>—44<sup>0</sup>/<sub>0</sub> etwa der Tiere unempfindlich (natürlich oder temporär) sein sollen und Infektion auch ohne Fieber vorhanden sein kann. Wir können diesen Abschnitt mit den Worten zweier kompetenter Forscher schließen (Dörr und Pick), daß „die bloße, keinen gleichmäßigen Typus aufweisende Fieberbewegung trotz ihrer Konstanz und trotz der ziemlich regel-

mäßigen Inkubation noch immer ein recht dürftiges Kriterium der gelungenen Fleckfieberinfektion darstellt“. Im gleichen Sinne haben sich Ricketts und Wilder über die Verwertung der Temperatursteigerung als Males der gelungenen Übertragung auf Affen ausgesprochen, die zumal in der Gefangenschaft auch normalerweise erhebliche Schwankungen der Eigenwärme bieten.

Ein Parallelismus mit dem Fleckfieber des Menschen läßt sich auch nicht in den Krankheitserscheinungen aufdecken. Die meisten neueren Forscher, die experimentelle Übertragungsstudien auf Meerschweinchen hin, zum Teil an zahlreichen Tieren und in vielen Serien, unternahmen, berühren Symptomatisches überhaupt nicht, so daß *ex silentio* gefolgert werden muß: in Form und Regelmäßigkeit mehr oder weniger scharf charakterisierte Krankheitsmale sind nicht aufgefallen. Otto (und Dietrich) fanden zwar gelegentlich geringe Darmerscheinungen (Durchfälle), eine gewisse Mattigkeit, die mit einer meist deutlichen Abmagerung und mit Gewichtsverlust einhergeht. Die Tiere sind unruhig und schreien oft (Loewy). Nur ausnahmsweise tritt eine lähmungsartige Schwäche der Hinterhand auf. Indes wird auf diese Erscheinungen um so weniger Wert gelegt, da sie weder besonders markant, noch regelmäßig und vollends nicht spezifisch sind: gewisse Erscheinungen (wie die Abmagerung) melden sich auch nach der Injektion mit dem Blute Nichtfleckfieberkranker. An anderen Stellen ist überhaupt kein Eindruck einer Erkrankung gewonnen worden (Zlocisti). Symptomatologische Beziehungen zwischen dem Fleckfieber der Menschen und der Meerschweinchen sind also nicht herzustellen.

Nicht mit gleicher Deutlichkeit läßt sich über die pathologisch-anatomischen Verhältnisse aussagen. Die von Loewy beschriebenen (und von Ritz beweislich herangezogenen) roseolären Flecke auf der Innenseite der Haut sind nicht bestätigt worden (Otto und Dietrich). Die Beschreibung, die Loewy gibt, wagt keinen anderen Schluß, als daß eine „gewisse Analogie nicht zu leugnen“ ist. Sie sollen „in vielem“ histologisch der menschlichen ähneln (Loewy). Makroskopisch fehlen (wie auch bei menschlichen Fleckfieberleichen) regelmäßige und bezeichnende Veränderungen. Die Muskulatur erscheint oft trocken, das Fettgewebe ist atrophisch. Gelegentlich mäßige Schwellung und Rötung der Nebennieren, sowie kleinste hämorrhagische Infarkte in Lunge, Leber, Nieren. Milzschwellungen irgendwie erheblicheren Grades sahen Otto und Dietrich nicht, obwohl die Fleckfieberrtiere (nach Loewy) doch „stets“ Milztumoren haben sollen. Die Lymphdrüsen der Achsel und Leistengegend sind leicht aufgetrieben. Eine besondere Note ist kaum zu erkennen; und es bleibt im Einzelfalle ungewiß, welchen Anteil der Eingriff als solcher und die häufige Sekundärinfektion nehmen.

Von größerem Belang könnten die mikroskopischen Veränderungen sein. Daß Loehlein im Gehirn die typischen periarteriellen Zellanhäufungen gesehen hat, teilt Schloßberger ohne nähere Angaben mit. Sie sollen erst vom 6. Fiebertage an und nach der Entfieberung bei den entbluteten Tieren gefunden werden, dergestalt, daß also die Infektiosität des Blutes, die schon früher auftritt und vor der Deferveszenz bis zu allmählichem Erlöschen schwächer wird, nicht mit den histologischen Änderungen parallel geht. Auch Ritz berichtet über diese Untersuchungen, und er fügt hinzu, daß die periarteriellen Veränderungen noch in der sechsten Passage gesehen wurden. Das ist wesentlich! Denn es wäre zu denken, daß sich diese Alterationen, deren Angaben freilich wegen des

Mangels an spezielleren Darlegungen nicht ohne weiteres mit den charakteristischen Gefäßveränderungen bei menschlichem Fleckfieber verglichen werden können, sich in den späteren Passagen verlieren! Aber Ritz schwächt zugleich den beweislichen Wert der Löhleinschen Erhebungen ab durch den Hinweis, daß dieser Stamm eine mit dem Fleckfieber verimpfte Sekundärinfektion erfahren hat. Warum sollte das pathologisch-anatomische Bild eine einwandfreie Beurteilung gestatten, wenn Ritz in diesem Falle die entscheidende Fieberbewegung nicht verwenden will? Eingehender wird das mikroskopische Bild von Otto (und Dietrich) beschrieben. Sie sahen in den Organen massenhaft freiliegende Erythrozyten (beim Menschen soll die besonders in Milz und Leber sich abspielende Phagozytose roter Blutkörperchen wie bei keiner anderen Infektionskrankheit deutlich und abundant sein (Aschoff). Die in Nebennieren, am Boden des 4. Ventrikels, im Ammonhorn, gelegentlich in der Großhirnrinde, nie im Kleinhirn festgestellten „encephalitischen Herde“ mögen an die von Benda und Ceelen beschriebenen Bilder erinnern. Die Herde liegen zwar meist in der Nähe der Gefäßwand, manchmal jedoch weiter entfernt und scheinbar ohne unmittelbaren Zusammenhang. Pick, der diese Präparate durchmustert hat, konnte zwar regelmäßig eine diffuse Leptomeningitis nachweisen, allein die Schädigungen der Gefäßintima fehlten. Wir erinnern uns hierbei der besonders in der Genese sich widersprechenden Äußerungen der Pathologen. Indes haben die Hirnschnitte Ceelen immer feststellen lassen, daß die Knötchen Beziehungen zu den Gefäßen haben. Die Untersuchungen von Dörr und Kirschner bestätigen im allgemeinen die Ergebnisse Ottos und Dietrichs. Die Zellhaufen, die sie in 80% der Fälle im Hirn mehr oder weniger dicht fanden (regelmäßig werden sie auch beim Menschen nicht gefunden — Grzywo-Dabrowsky —), hatten eine unverkennbare Lagebeziehung zu präkapillaren und kapillaren Gefäßen. Das Lumen der Gefäße, um die sie ringförmig gelagert sind, ist dann feinkörnig oder durch hyaline Thrombusmassen verschlossen. Die Endothelien erschienen gequollen; ihre Kerne in verschiedenen Zerfallsstadien. Die Kerne in den Herden glichen in allen Einzelheiten denen der Endothelien und noch mehr den adventitiellen.

Gewiß dürfen diese histologischen Befunde beim Meerschweinchen nicht übersehen werden. Aber können wir in ihnen ein für Fleckfieberinfektion sprechendes oder gar beweisliches Sektionsergebnis anerkennen? Sehr zurückhaltend äußert sich Ritz, der zwar auch diese Knötchen im Hirn sah, aber in Deutung und Bewertung ihres Zusammenhanges mit der Fieberreaktion, so klar er sich in der großen Mehrzahl der Fälle darstellen möchte, wegen der Ausnahmen nach der einen und nach der anderen Richtung und wegen der „absoluten“ Negativität des sonstigen pathologisch-anatomischen Befundes die größte Vorsicht für geboten hält. Die Frage bedarf noch endgültiger Lösung: Treten die pathologisch-anatomischen, sowie die klinisch symptomatologischen einschließlich der thermischen Erscheinungen am infizierten Meerschweinchen als Parallelen, als Analoga oder biologische Äquivalente des menschlichen Fleckfiebers auf? An Kontrollen sahen Dörr und Kirschner diese Veränderungen nicht. Beziehungsvoll ist die Erhebung, daß die mit X<sub>19</sub>-Kulturen behandelten Meerschweinchen auch in diesem Belang negativ blieben. Jedenfalls wird hier auf der Basis, die Kuczynski weiter fundiert hat, fortzubauen sein. Sieht man hier ganz von den Bemühungen ab, die Rickettsien wieder-

zufinden, so zeigen seine klaren Abbildungen, von Hirnrinde- und Kleinhirnschnitten aus dem Passagematerial von Ritz, daß in der sehr dichten Aussaat von Knötchen verschiedener Entwicklungsstadien die Endothelnekrose die Grundlage des Gefäßprozesses ist. Außerdem wurden zellige Infiltrate der perivaskulären Lymphscheiden etwas größerer Gefäße mit Lymph- und Plasmazellen mit spärlicher Beimengung von Leukozyten beobachtet. Die Intima war tadellos. Gleiche Veränderungen hat auch Herzog bei Menschen gesehen. Sie ähneln denen bei progressiver Paralyse und Schlafkrankheit und werden nicht zuletzt wegen der nicht unbeträchtlichen Diapedesisblutungen in die perivaskulären Scheiden und die weitere Umgebung auf toxische Einwirkungen zurückgeführt. Während Dörr und Schnabel sich zunächst mit der Angabe, „mikroskopisch positiv“ begnügten, sagt Kuczynski aus, daß die Veränderungen charakteristisch und im wesentlichen beim Versuchstier und beim Menschen identisch sind. Abschließende Mitteilungen kündigt Kuczynski an. Es wird sich zeigen, ob diese pathologischen Studien das Fleckfieber des Meerschweinchens endgültig sichern.

Vorerst sind zwei weitere Momente herangezogen und experimentell verfestigt worden, die eine scharfe Abgrenzung der Fieberanfälle nach Injektion fleckfieberhafter Substanzen von denen anderer Körperfremder ermöglichen sollen: 1. die Übertragung der Krankheit auf normale Tiere der gleichen Art (**Passagen**), 2. die nach der vollzogenen **Entfieberung** eintretende **Immunität**.

Schon die französischen und englischen Initiatoren dieses Forschungsgebietes schlugen diese vorgezeichnete Richtung ein. Die ursprünglichen, umständlicheren und aus Gründen ihrer Kostspieligkeit zahlengemäß geringen Versuchsreihen mit Affen, gaben oft schon in der lückenhaften Anordnung Resultate, die weitgehende allgemeine Folgerungen nicht ohne weiteres herzuleiten gestatteten (Friedberger). Dem Grundübel wurde erst abgeholfen, als es gelang, das Meerschweinchen in den Kreis der empfänglichen Tiere zu ziehen. So war die Möglichkeit gegeben, größere Serien zu verwenden und die Wahrscheinlichkeiten an die Grenze des Gesetzmäßigen zu führen. Die Übertragungen gingen von Menschen aus und griffen dann von Meerschweinchen zu Meerschweinchen über. Dabei fiel den meisten Forschern auf, daß in den fortgeführten Passagen die Zahl der „Mischinfektionen“ zunahm. Die deutsche Literatur ist nicht reich in diesen Untersuchungen vertreten. Ritz beschreibt einen solchen Versuch: es werden zweimal je sechs Meerschweinchen mit Fleckfieberblut injiziert. Bei einer Serie zeigt keines der Tiere Krankheits- und Fiebererscheinungen. Bei der anderen gelingt das Experiment: es lassen sich bei weiteren Reihen Temperatursteigerungen nach einer 8—14tägigen Latenzperiode erreichen. Dabei fiel das Prozentverhältnis der positiven Passagen, wenn das Material nach dem 18. Krankheitstage entnommen worden war. Die mitgegebenen Kurven, die wohl als Grundformen aufzufassen sind, dokumentieren zugleich die ganze Unregelmäßigkeit, insofern als eine in der Tat der menschlichen Kurve außerordentlich ähnlich ist, eine andere aber innerhalb einer etwa 10tägigen „Inkubation“ wiederholt Temperaturen bis 39,8° aufweist; während andererseits eine (im übrigen durchaus unterschiedliche) Kurve für ein Passagetier, das als bereits immunisiert „keinerlei Reaktionserscheinungen“ zeigte, durch etwa 20 Tage Steigerungen bis 39,1 bei einer Kontinua von 38,5—39° erkennen läßt. Trotzdem Ritz erkennt, daß die Schwierigkeiten in der Beur-

teilung einerseits durch einen gewissen Prozentsatz refraktärer Tiere (wie groß ist dieser Satz?) andererseits „durch weniger deutlich ausgesprochene“ Kurven nicht zu unterschätzen sind, ist ihm der Beweis erbracht, daß das Überstehen der Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen eine Immunität gegen Reinfektion ebenso hinterläßt wie beim Menschen.

Es lag nahe, mit Hilfe dieser Methode **weitere Klärung** in das **Rickettsienproblem** zu bringen. Dabei war ein direkter Weg möglich: Injektion von rickettsienhaltigem Läusedarwinhalt; ein indirekter: Ernährung von Läusen, die nach vorherigem Saugen an fleckfieberkranken Menschen voraussichtlich rickettsienhaltig geworden waren, am Leibe der Versuchstiere. (Der direkte Weg war um so wichtiger, als hier schon mit einem Zehntausendstel an Impfmateriale gearbeitet werden konnte, als bei der Verwendung von Blut.) Otto, der den direkten Weg vorzog, fiel dabei der verhältnismäßig geringe Prozentsatz der positiven Fälle auf. Wie sehen nun diese „positiven“ Fälle aus? Von den drei mitgeteilten Kurven ist schon die Musterkurve zumindest — unregelmäßig (sehr bewegtes Latenzstadium, keine „typische“ Kontinua auf der Höhe). Die beiden anderen lassen auch nicht die Ahnung einer Spur von Andeutung! Der eine häufiger wiederkehrende „Typ des Fiebers mit fehlenden encephalitischen Herden“ erregte Zweifel. Aber er wurde unterdrückt, weil in der Nebenniere Blutungen und Extravasate mit diffusen Infiltrationen gefunden wurden. Im anderen Falle (wohl Mischinfektion mit *Staphylococcus albus*) lag „gleichzeitig Fleckfieber“ vor — weil in der Nebenniere Herde nachzuweisen waren, die sonst nur bei Fleckfieber gefunden wurden (vermutlich also die kleinen Infiltrationen). . .

Rocha-Lima und Töpfer suchten die Beweiskraft des Experimentes durch Passage zu stärken. Rocha-Lima gelang die Übertragung in 80% der Fälle. In 23 Passagen (von der 11. wurde noch ein *Macacus sinicus* erfolgreich geimpft) konnte gezeigt werden, daß die erhaltene fieberhafte Erkrankung der durch Verwendung von Fleckfieberblut in jeder Beziehung gleicht, wobei zugleich gefolgert wird, aus dem Vergleich der winzigen Menge notwendigen Läusematerials (ein Teil der Aufschwemmung einer einzigen Laus genügt) und der großen Quantität von Blut, daß die Laus nicht ein rein mechanischer Überträger des Virus ist, sondern daß in ihrem Körper eine starke Vermehrung stattfindet. Die Identität der verschiedenen Virus (Fleckfieberblut — Läuseinhalt — Passagevirus in der Lausvirus- und der Blutvirusserie) wird durch den Nachweis der Immunität gesichert. Töpfer, dessen Ergebnisse sich hiermit decken, sieht auch den Einwand, daß das Virus in der Laus unsichtbar sei, die Rickettsien aber nur Begleitbakterien, durch diese Erfahrung widerlegt, daß nur die mit parasitenhaltigen Läusen gespritzten Meerschweinchen angingen. Auch in den Fällen, die durch untypischen Fieverlauf über die erfolgte Infektion nur unbestimmt aussagen, kann dann weitere Überimpfung Gewißheit bringen. Versagten nicht einige Prozent und verwischten nicht die unvermeidlichen Mischinfektionen das Bild, so könnte diese Methode zu diagnostischen Zwecken benutzt werden (Otto und Dietrich). Die erlangte Immunität kann vollständig oder nur unvollständig sein; eine gewisse Resistenz ließe sich auch bei Mischinfektionen erheben. Dagegen ginge die Infektion mit Fleckfieberblut über das Peritoneum schlechter an, eine positive Immunität so vortäuschend,

wenn schon zuvor heterogene Stoffe intraperitoneal zugeführt worden wären (Otto und Dietrich).

Der indirekte Weg, durch Ansetzen von Fleckfieberläusen die Krankheit weiterzutragen, ist mehrfach von französischen und amerikanischen Ärzten besprochen worden. Rocha-Lima bezeichnet die erreichten Resultate als negativ oder doch als nicht ganz einwandfrei. Zumeist trat das Fieber sehr spät auf, nach 3—5 Wochen, oder die Temperatur zeigte sogar eine Senke gegenüber der im Inkubationsstadium. Allein auch in solchen Fällen glaubten die Autoren die voraufgegangene, wenn auch sehr milde, oft kaum noch angedeutete Infektion durch die später nachgewiesene Immunität als positiv erfolgt ansehen zu dürfen. Versuche, Menschenläuse an kranken Meerschweinchen zu infizieren, stießen auf Ernährungsschwierigkeiten. Die Meerschweinchenlaus eignet sich nicht. Sie ist Pelzfresser (Rocha-Lima).

Jedenfalls gewinnt man den Eindruck, daß die hier beschriebenen Experimente wegen der großen Menge an Fehlerquellen und wegen der kleinen Anzahl von Kontrollen nicht ein letztes Wort der Entscheidung gestatten. Da im Einzelfalle sich etwa ein negatives Resultat aus der Avirulenz des Ausgangsmaterials, aus der Art seiner Anwendung, aus der natürlichen Immunität herleiten konnte, da weiterhin für das Urteil das Inkubationsstadium vor der spezifischen Fieberperiode ausschlaggebend wurde (die Zeitspanne wird sehr groß angegeben), so empfahl es sich, von einem Material auszugehen, das konstantere Erscheinungen und sicheren Erfolg gewährleistete. Landsteiner und Hausmann benützten die Angabe Nicolles und Blaisots, daß sich das spezifische Virus, wie in allen Organen, so besonders im Hirn der infizierten Meerschweinchen vorfindet. Die Angabe von Nicolle, daß dieses Virus in besonders starker Konzentration in den Nebennieren aufgespeichert ist, stimmt mit den Versuchsergebnissen Rocha-Limas nicht überein. Trotzdem haben manche Forscher mit diesem Material gearbeitet, und es werden sehr gute Resultate gemeldet! Landsteiner und Hausmann verwandten einen Hirnbrei eines am 2.—3. Fiebertage entbluteten Tieres (Versetzung mit 5 ccm 1% Kochsalzlösung, Abfiltrieren der gröberen Teilchen durch Gaze). Sie erreichten durch die Injektion (von 1,0 ccm) intraperitoneal zunächst eine regelmäßigere und verkürztere Inkubationszeit (Ritz „oft abgekürzte Inkubation“), wobei sie unentschieden lassen, ob dieser Erfolg auf Steigerung der Virulenz, Keimmenge oder qualitative Unterschiede zurückführt. Sie erreichten weiterhin den Nachweis, daß in der Weiterzüchtung positive Impferfolge schon mit 0,005 ccm Blutmenge oder Hirnemulsion geschaffen werden können.

Diesen Anregungen gingen Dörr und Pick nach, um die Verhältnisse an einem größeren Material zu prüfen. Dabei ergab sich, daß die Inkubationszeit zwischen vier und acht, höchstens zehn Tagen schwankt und anscheinend weder von dem Infektionsmodus noch von der Größe der genügenden Infektionsdosis abhängig ist. Keine Versager. Abortivformen wurden durch Blut- oder Hirnübertragung auf gesunde Tiere oder durch erneute Infektion (Feststellung erfolgter aktiver Immunität) einrangiirt. Eine Steigerung der Virulenz findet durch die Passage nicht statt. Das Virus geht nicht auf die Jungen über. Es ist wie im Blut, so in sämtlichen blutleeren Organen vorhanden. Bei Infektions-Reinfektions-Immunitätsprüfungsversuchen können die einzelnen Materialien

gegeneinandergestellt, miteinander ausgewechselt werden. Die Virulenz tritt auf schon vom vierten Krankheitstage, also vor Beginn des Fiebers in der zweiten Hälfte der Inkubationszeit. Dabei muß ein gleichzeitiges Auftreten des Virus in den einzelnen Organen nicht angenommen werden. Es fiel auf, daß das spezifische Virus in den Organen sogar früher nachweisbar sein kann als im Blute! Nur bedingt solches Organvirus aus der ersten Hälfte der Inkubation weit längere Latenzzeiten, die das Blut (im Gegensatz zum Hirn) auch in der Folge braucht. Etwa am 14. Tag post infectionem hört die Virulenz auf, also oft noch vor der Entfieberung. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die erst gegen Ende der Fieberperiode nachweisbar werden, gehen der Infektiosität also nicht parallel. Latente Infektionen sind möglich. Aber es kann sich in diesen Fällen auch um Nichtangehen der Infektion und um aktive Immunisierung handeln. „Das einzige Symptom der gelungenen Infektion ist ein mehrtägiges Fieber (bis zu  $39,5^{\circ}$  bzw.  $40,5^{\circ}$ ), welches dadurch näher charakterisiert ist, daß es mit dem Blute und den Organen des fiebernden Tieres übertragen werden kann und aktive Immunität gegen eine neuerliche Fieberbewegung gleicher Ätiologie hinterläßt“.

Nachdem die Methodologie und die Verwendung von zahlreicheren Tieren die einzelnen Vorgänge genauer und in ihren Abstufungen zu verfolgen gelehrt hatten, und der Eindruck stärker werden konnte, hier vor Gesetzmäßigkeiten zu stehen, lag es nahe, nun von diesen Forschungsergebnissen her zu versuchen, ob **Beziehungen zu den X-Stämmen** vorliegen — Beziehungen, die nicht sowohl das Entstehen der Reaktion als ihre (supponierte) ätiologische Rolle, ihre Erregernatur darlegen könnten. Zunächst ist gleichmäßig festgestellt, daß die Weil-Felix-Reaktion, die sich durch Regelmäßigkeit des Auftretens, charakteristische Kurve als das einheitlichste, sicher als ein reines Kriterium des menschlichen Fleckfiebers bei den verschiedenen Menschenrassen und aller Orten erwiesen hatte — bei den durch Injektion von Fleckfieberblut, Passagenblut, Organen, und rickettsienhaltigen Aufschwemmungen erzeugten Zuständen des Meerschweinchens nicht auftritt und daß X-Stämme im Blut solcher fleckfieberkranken Meerschweinchen nicht gezüchtet werden konnten (Loewy). Im „Fleckfieber der Meerschweinchen“ werden also keine Agglutinine gegen die X-Stämme erzeugt (Schloßberger u. a.). Wenn Öttinger durch Behandlung eines Meerschweinchens mit dem auf  $50^{\circ}$ — $56^{\circ}$  erwärmten Fleckfieberblut eine (zwar niedrigere) Weil-Felix-Reaktion erhielt, so wird diese Beobachtung aus direktem Übergang von Agglutininen erklärt. Auch Rocha-Lima sah „ausnahmsweise“ eine Agglutination der X-Keime durch das Serum fleckfieberkranker Meerschweinchen. Dörr und Pick konnten diese Fehlerquelle experimentell zeigen und durch Verwendung von Fleckfieberserum aus einer Periode, in der  $X_{19}$  noch nicht, jedenfalls nicht in hoher Verdünnung ausgeflockt wurde, nur eine negative Reaktion erzielen. (Jedenfalls ist hierher zu setzen, daß Otto und Rothacker, vor allem aber Zeiß nach prophylaktischen Impfungen beim Menschen einen mehr oder weniger hohen Weil-Felix in einer veränderten Flockung sahen.)

Die zweite Versuchsreihe war dadurch gekennzeichnet, daß die Einwirkung von  $X_{19}$ -Injektionen auf das Meerschweinchen mit einer Fleckfieberinjektion zu vergleichen war. Kolle und Schloßberger hatten die Erregernatur der X-Stämme nicht nur wegen der seltenen Funde beim kranken Menschen und

in der Laus von der Hand gewiesen, sondern auch, weil es nicht gelang, mit  $X_{19}$ -Bazillen bei Meerschweinchen dem Fleckfieber ähnliche „Krankheitsbilder“ und entsprechende pathologisch-anatomische Veränderungen hervorzurufen. Daß nach intraperitonealer Einverleibung von  $X_{19}$ -Kulturen bei Meerschweinchen eine durchaus anders geartete Temperaturkurve entsteht, kann als erwiesen gelten (Ritz, Wolff u. Schürer, Landsteiner u. Hausmann). Spricht man vom Krankheitsbild, so ist das beim Menschen auftretende schlechterdings nicht vollkommen auszuschalten. Man wird auch nicht darüber hingeleiten, daß auch bei Übertragung von Rickettsien und Fleckfiebertypus beim Meerschweinchen keine „dem Fleckfieber beim Menschen ähnliche Krankheitsbilder“ erzeugt wurden. Eine Kurve — und mag sie noch typischer und eindeutiger sein, als sie in der traurigen Wirklichkeit ist — ist kein vergleichbares Krankheitsbild. (Derlei allgemeine Fassungen zeitigen nur Mißverständnisse.) Kurven solcher fiebernder X-Meerschweinchen teilt Loewy nicht mit. Mit Ausdrücken das Fieber tritt bald „nach der Injektion auf“ kommt man nicht weiter. Und warum wird, da doch die Inkubation selbst nach 42 Tagen nicht abgeschlossen ist, bei den Nichtfiebernden die Messung schon nach 24 Tagen aufgegeben? Um schlank von der Hand weisen zu können, müßten zunächst doch auch die pathologisch-anatomische Veränderungen nach Injektion kleinster Mengen von X-Kultur zum Vergleich angeboten werden. Diese methodologischen Voraussetzungen sind bisher nicht erfüllt. Es ist nicht einmal mit den O-Formen gearbeitet worden. Urteile, die mit solcher Entschiedenheit vorgetragen werden, setzen sich über die gar nicht zu übersehenden Bedenken, die auch Ritz zum Ausdruck bringt, hinweg, daß die Bedingungen der natürlichen Fleckfiebererde des Menschen und die des Experimentes nicht ohne weiteres zu vergleichen sind, und daß der Erreger möglicherweise grundlegende Umänderungen in seinem Antigenapparate bei der Läusepassage und sonstige Umgestaltungen durch die Bakterizidie erfahren könnte. Die Agarkultur von  $X_{19}$  ist innerhalb aller Möglichkeiten die unwahrscheinlichste Form, aus der sich positive Resultate über seine Erregernatur gewinnen ließen. Friedberger hat darauf hingewiesen, daß man mit dem gleichen Recht den Cholera vibrio als den Erreger der Cholera ablehnen könnte, weil bei seiner Injektion in die Bauchhöhle des Meerschweinchen nur eine tödliche, uncharakteristische Peritonitis entsteht und die Verfütterung symptomlos ertragen wird. Daß Agglutinine in keiner Phase der Meerschweinchenerkrankung auftreten, glaubt Friedberger mit dem analogen Verhältnisse bei Kaninchen vergleichen zu können, die mit Typhuskeime enthaltendem Typhusblut geimpft sind. Ritz sieht darin nur ein Zeichen dafür, daß die Bazillen zugrunde gegangen sind und eine Infektion des Kaninchens nicht stattgefunden hat, während das mit Fleckfiebermaterial infizierte Meerschweinchen eine Erkrankung durchmacht, „die unter den gegebenen Bedingungen des herangezogenen Vergleiches zur Agglutinationsbildung führen müßte.“ Gegen weitere Einwände Friedbergers wenden sich Untersuchungen von Schloßberger, dessen Resultate mit denen Hausmanns übereinstimmen. Nachdem die Fähigkeit der Meerschweinchen, überhaupt Agglutinine gegen  $X_{19}$  zu bilden, festgestellt war (Dörr und Pick), war noch der Nachweis zu erbringen, daß bei gleichzeitiger Einverleibung von  $X_{19}$ -Keimen und virulentem Fleckfieberblut die Tiere zwei verschiedene Krankheiten durchmachten und im Serum Agglutinine gegen  $X_{19}$  in entsprechender Zeit bildeten. So soll für unseren Fall ent-

kräftet werden, daß bei gleichzeitiger Injektion zweier Antigene das reichlichere die Antikörperbildung für das zweite zurückdrängt.

Unter ähnlichen Voraussetzungen ist Loewy an die Untersuchung der ätiologischen Rolle des Plotzschen Bazillus herangetreten. Die Behauptung Baehrs, daß er für Meerschweinchen infektiös sei, aber bald seine Virulenz verlöre, wird nachgeprüft und erhoben, „daß die Temperaturen bereits nach 24 Stunden auf 39° (also ohne eigentliche Inkubation!!) steigen, um dann die Form eines septischen Fiebers anzunehmen. Es gehört viel guter Wille dazu, um prinzipielle Unterschiede in den Temperaturen der „fleckfieberkranken“ Meerschweinchen und denen der „nur septisch fiebernden“ der Plotz-Meerschweinchen zu erkennen! Die Infektion mit dem Plotzbazillus schützt nicht bei späterer Infektion mit Fleckfiebersvirus. Auch das Serum von Plotzmeerschweinchen agglutiniert diese Bazillen nicht; wie sie auch in fleckfieberkranken Meerschweinchen nicht zu züchten wären, entgegen den Angaben von Plotz.

Der dritte Weg machte sich die Erfahrungen aus den Reinfektionen und der Immunität zunutze. Hier ist von allen Untersuchern gleichmäßig festgestellt worden, daß — wie zu erwarten war — sowohl X<sub>19</sub>- wie Fleckfiebersvirusinfektionen Immunitäten hinterlassen, die streng spezifisch, aber nicht wechselseitig sind. Dörr und Pick ziehen weiterhin aus der Tatsache, daß ganz oder teilweise verschwundene X<sub>19</sub>-Agglutinine durch spätere Fleckfiebersvirusinjektion nicht verstärkt oder wieder angeregt werden, den Schluß: zwischen Passagevirus und X<sub>19</sub> fehlt die Verwandtschaft der Antigene.

Indem wir auf eine kritische Zusammenfassung der mit dieser Methode gemachten Erfahrungen verzichten und die Bedenken gegenüber der allein angebotenen Deutung zurückstellen, ist als Material zu notieren, daß die Angabe Friedbergers, er habe durch die Einspritzung normalen Menschenserums bei den Kontrollen die bekannten Temperaturschwankungen in völlig gleicher Weise erfahren, auf Widerspruch gestoßen ist. Dörr und Pick injizierten 2—4,5 ccm unveränderten oder vorher defibrinierten Blutes (normaler und anders gearteter Kranker). Die meisten Versuchstiere reagierten mit sofortigem Temperatursturz. Keines zeigte das für Fleckfieber charakteristische Kurvenbild. Nur ein mit dem Blute florider Skarlatina intraperitoneal gespritztes Tier zeigte nach anfänglichem Temperatursturz eine allmählich ansteigende Steigerung bis 40,1°. Eine Verwechslung mit dem typischen Lauf war so völlig ausgeschlossen, daß sich die Prüfung durch Passage und auf aktive Immunität erübrigte. In gleicher Weise uncharakteristisch verliefen die Kurven normaler Meerschweinchen, denen Emulsionen des Hirns und anderer Organe einverleibt worden waren. Hierbei gab es transitorische Senken und (ebenso wie es Ritz fand) unmittelbare ein- und mehrtägige Steigerungen. Die 6—8tägige Inkubation aber fehlte.

## XV.

Wenn also diese beim Meerschweinchen auftretende Krankheit als eine dem exanthematischen Prozeß beim Menschen identisch genommen wird, so konnten die Sicherheit, mit der Erfolg und Mißerfolg jeder Injektion vorausbestimmt werden durfte, und die Gesetzmäßigkeit im Ablauf des Experimentes prinzipiell

den Weg für die Prophylaxe und die Therapie geebnet sehen, ohne daß vergessen würde, wie wenig in praxi der Ausfall des Tierexperimentes für die Unschädlichkeit eines Impfstoffes für den Menschen aussagt und daß in unserem Sonderfall die Unkenntnis des Erregers die übliche bakteriologische Technik unanwendbar macht. Die erste Voraussetzung für alle diese Versuche mußte natürlich sein, über die Möglichkeiten und das Ausmaß der beim Meerschweinchen zu erreichenden aktiven und passiven Immunität ins Klare zu kommen. Wir haben schon vorher darauf hingewiesen, daß zunächst galt: zur Auslösung der Meerschweinchenerkrankung — gemessen an der Länge des Inkubationsstadiums — ist die Menge des injizierten Materials unerheblich. Bei weiterer Herabsetzung der Dosis schlossen sich unvermittelt an positiv reagierende Tiere solche an, die symptomlos (d. h. fieberfrei) blieben. Die Anschauung scheint indes dahin modifiziert worden zu sein, daß mit der Verringerung der injizierten Virusmenge die Zahl der Versager kontinuierlich zunimmt (Dörr und Schnabel). Wie immer: An dieser Stelle müßten also latente Infektionen und aktive Immunität zusammenkommen. Welche Möglichkeit vorliegt, muß das einfache Experiment entscheiden. Sind die Tiere refraktär gegenüber einer Reinfektion, so sind sie aktiv immunisiert; ist das Blut der nicht fiebernden dennoch imstand, Vollreaktionen auszulösen, so liegt latente Infektion vor. Welche Faktoren derlei aktive Immunitäten (ohne vorangehende fieberhafte Erkrankungen) schaffen können, ist noch nicht erwiesen. Es sei denkbar, daß einzelne Organe wie Leber und Milz, das Virus modifiziert oder in niederer Dosis enthaltend also wirksam sein könnten. (Rocha-Lima glaubt freilich, daß nur eine ausgesprochene Erkrankung so gut wie immer eine feste Immunität erreicht.) Indes gelang vorerst die Immunisierung mit irgendwie abgeschwächtem Virus nicht.

Nicolle hatte angenommen, daß das klare Serum von Exanthematikern nicht virulent ist. Oder doch nur ein ganz klein bißchen! Denn: wenn man es mehrfach einspritzte, trat Immunität auf. Der Beweis charakterisiert die Methode: nach mehrfacher Injektion von Meerschweinchenserum wird 3 ccm Blut eines „fleckfieberkranken“ Meerschweins injiziert. Und der Mensch bekam kein exanthematisches Fieber! Daß das Blut des fleckfieberkranken Menschen durch verschiedene Prozeduren seine Infektiosität verliert, kann als sicher hingestellt werden. Im Anschluß an die vorher erwähnten verbrecherischen türkischen Experimente ist an der gleichen Stätte von drei verschiedenen Seiten versucht worden, zu einem **Schutzimpfungsverfahren** zu kommen. In unserem Lazarett arbeitete Neukirch eine Methode aus, indem er das aus dem Blut der Krankheitshöhe gewonnene, ohne besondere Vorsicht abgegossene Serum (durch Verreiben des Speckgerinnsels wurde später sein Leukozytengehalt vermehrt) 24 Stunden über Chloroform hielt. Denn wenn die Immunität (wie Kuczynski entwickelt) nur zellulärer Natur ist, kann sie durch Seruminspritzungen nicht erreicht werden. Tewfik Salim defibrierte das auf der Höhe der Krankheit entnommene Blut und inaktivierte es durch Erhitzen bei 60° durch eine Stunde. Die von der Heeressanitätsleitung (5. Mai 1917) angegebene Methode schränkt die Hitzedauer auf  $\frac{1}{2}$  Stunde ein, weitet dagegen die Entnahmezeit bis zu 4 Tagen nach dem Abfall der Temperatur aus. Die Dauer der Wirksamkeit wird auf 14 Tage angenommen. Möllers u. Wolff fügten, um die Keimfreiheit zu sichern, 0,2% Formalin hinzu. Hamdi inaktivierte durch 24—42stündiges Stehenlassen des Blutes in der Kälte (Schnee

und Eis). Welcher Grad erreicht wurde, ist nicht ersichtlich. (Es war damals — zeitweilig — mindestens  $10^{\circ}$  Kälte.) Eisschrankaufenthalt (+5!) genügte bei 30 Stunden nicht. Hamdi nimmt an, daß die Kälte die Erreger nicht in gleicher Weise verändert als Hitze und Desinfizientien.

Verimpft wurden ursprünglich 4 ccm. Später wurde die Menge des Impfstoffes auf 6 ccm erhöht, aber in steigender Dosis auf drei durch ein Intervall getrennte Tage verteilt. Dabei ging man von der Ansicht aus, daß die Wirkung der reaktionslos vertragenen Injektion durch wiederholte Impfungen gesteigert werden müßte (Hamdi, Nicolle). Daß der im Kälteverfahren gewonnene Impfstoff keine Erkrankungen hervorruft, wird von Hamdi angegeben! Welche Kältegrade nötig sind, wird nicht gesagt. (Die Flaschen lagen im Schnee; die Wintersonne gab auf dem Hochplateau Ersindjan-Erzerum (1200—1400 m üb. M.) tagsüber im Frühjahr 1915 sehr wechselnde Temperaturen.) Anderson und Goldberger sahen einen Affen erkranken, der mit gefrorenem und dann acht Tage bei  $0^{\circ}$  gehaltenem Fleckfieberblut gespritzt worden war. Bei den zahlreichen Impfungen mit dem durch Hitze und Chemikalien inaktivierten Blut sind Erkrankungen an Fleckfieber nicht die Folge gewesen. Lokale und allgemeine Reaktionen, gelegentlich in direktem Anschluß ein- oder zweitägige Temperaturerhöhungen wurden gern übersehen, verdienen aber — wie Zeiß zeigte — behutsame Beachtung. Ob, bis zu welcher Zeit und in welchem Ausmaß eine Prophylaxe wirklich erreicht wurde, läßt nur die Statistik ahnen, die sich hier willig dem Temperament und dem Bedürfnis preisgibt. Erfreue sich an ihr, wer mag! Die Wissenschaft schaut lächelnd zu: zumal, wenns dabei Streit gibt. Gewiß ist nur dieses: Die Impfung schützt nicht durchweg gegen die Infektion. Wichtige Angaben bei Otto und Rothacker. (Sie hatte oft die gute Nebenwirkung, daß die Leute sich sorgsamer hielten und dennoch nicht Opfer der bösen Typhophobie wurden.) Ob man überhaupt auf diesem Wege weiterkommen kann, ist denkbar. Nur Menschenversuche könnten Endgültiges bringen. Hamdi konnte für sie Erlaubnis erlangen. Seine Darstellung ist zart verschleiert. Aber auch die deutlich angegebenen Ergebnisse lassen die schwere Einbuße erkennen, die unsere Forschung durch das Fehlen der Kontrollen erfahren hat. Wenn Rocha-Lima aus der Errechnung Hamdis — von den mit aktivem Blut gespritzten Opfern seien nur 56% erkrankt — schließt, daß Fleckfieberblut keine gleichmäßige Virulenz hat, so hat er an sich durchaus Recht! Aber man kann aus jener Übung überhaupt keine Schlüsse ziehen: was hat jener ungehemmte „Geisteskranke“ nicht alles eingespritzt! Wir wissen jedenfalls auch nicht, ob das von Hamdi zur Prüfung der Immunität verwendete Blut wirklich virulent war. Vor allem aber ist nicht erwiesen, daß die Versuchspersonen nicht irgend wann bereits Fleckfieber durchgemacht hatten, das in Anatolien endemisch ist; auch nicht, ob sie es gar erst vor kurzer Zeit hatten oder in der Inkubation waren! Die Weil-Felix-Reaktion war damals nicht bekannt. Und der Vorbericht über die Art früherer Krankheiten ist wegen der Unwissenheit der türkischen Soldaten und auch sonst nicht zu verwenden. Das Fiasko dieser Versuche wird aber noch größer durch die Mitteilung, daß von den mit Rinderpestserum (1. Tag 5 ccm; 4. Tag 7 ccm; 10. Tag 10 ccm) geimpften Personen nur drei bei der angestellten Immunitätsprüfung erkrankten. Hamdi hatte seine Versuche wie mit thermisch so mit Chloroform inaktiviertem Fieberblut vorgenommen.

Aber auch mit thermisch inaktiviertem Rekonvaleszentenblut. War bei dem ersten Material eine aktive (und vielleicht auch passive) Immunität zu erwarten, so gab die Verwendung von Rekonvaleszentenblut (oder Serum) Hoffnung auf eine passive Immunität, wobei freilich nicht zu übersehen ist, daß prinzipiell, vor allem aber im Einzelfalle nicht gewiß ist, ob überhaupt und gegebenenfalls in welcher Menge virulizide Körper darinnen enthalten sind. (Denn wir wissen nur, daß gegen die X-Stämme gerichtete Antikörper vorgebildet sind.) Nach der Wahrscheinlichkeit müßte Blut von vielen Rekonvaleszenten gemischt werden. Wenn Otto und Rothacker (bei aller prinzipiellen Zurückhaltung) seine günstigere Wirkung für möglich halten, so können sie dafür nur statistische Gründe anführen, deren Wert die Autoren freilich selbst nicht hoch anschlagen wollen, da ein Teil der Geimpften bereits vorher mit Krankenblut behandelt worden war. Hamdi sah (da auch bei ihnen die spätere Verimpfung mit aktivem Blut keine Krankheit auslöste), einen Unterschied nicht.

Bei dem Stande der Dinge ist nur zu sagen, daß sich die aus der Not geborenen stürmischen Hoffnungen nicht klar erfüllt haben. Das große X des Erregers tritt ungelöst in allen Gleichungen wieder auf.

Man könnte der Annahme geneigt sein, daß schon die Tierversuche diese Mißerfolge wahrscheinlich machten. Auf 55° durch 55, 10, 1 Minuten erhitztes Fleckfieberblut machte weder die Versuchstiere krank, noch verhütete es durchweg eine spätere Erkrankung nach nachträglicher Impfung mit unerhitztem, virulentem Blut (bei Rocha-Lima). Die Angaben über die abschwächende Wirkung von Erhitzung auf nur 50° (25—40 Minuten) schwanken. Dörr und Pick haben eine Stunde lang auf 50° erwärmt und keine Reaktionen auslösen können. Gleiche Resultate nach mehrfacher Injektion von Blut kranker Meerschweinchen und Hirn (auch Landsteiner und Hausmann). Ebenso resultatlos verliefen Versuche mit filtrierter Hirnemulsion, die mit 1/2% Phenol versetzt 24 Stunden bei Zimmertemperatur belassen wurde und mit dem bei 6° durch eine Woche in Glycerin aufbewahrten Passagehirn. Austrocknung, langes Lagern, Karbolisierung, Erhitzung, längeres Aufbewahren in eingefrorenem Zustande nahmen (in mehr oder weniger deutlicher Weise) dem Meerschweinchenvirus die Fähigkeit, aktive Immunität zu erzeugen. Immerhin hält Rocha-Lima — das Ergebnis von Blanc, der mit erhitztem Organbrei arbeitete, anzweifelnd — weitere Versuche mit einer Aufschwemmung von Blut und Organbrei für geboten, die nicht erhitzt, mit 0,5% Phenol und durch achttägiges Stehenlassen avirulent gemacht, in steigender Menge dreimalig verimpft werden.

Eine andere Methode führt über die passive Immunität. Wie im Blute fleckfieberkranker Menschen, so sollen sich auch im Rekonvaleszentenblut durchgekommener Meerschweinchen virulizide Antikörper finden. (Daß sie beim Menschen vorhanden sind, ist wahrscheinlich, aber auf der Grundlage der Versuche Hamdis nur Vermutung). Nach den Tierversuchen ist jedenfalls nicht jedes Rekonvaleszentenserum antikörperhaltig! (Dörr und Pick, Loewy). Daß im menschlichen Harn, der noch Agglutinine gegen X<sub>19</sub> enthält (Ballner und Finger), Fleckfiebertvirus nicht ausgeschieden wird, ist Loewy aus zwei Meerschweinchenversuchen wahrscheinlich. Der Nachweis beim Tiere wurde dadurch erbracht, daß ein Gemisch von virulentem Blut oder virulenter Hirnemulsion und Rekonvaleszentenserum apathogen wirkte. Fieber soll auch dann nicht auftreten, wenn virushaltiges Blut und Antiserum gleichzeitig (oder auch

noch in 24—48stündigem Abstand), aber getrennt (an verschiedenen Körperstellen) injiziert wird. Dörr und Pick nehmen an, daß diese Antikörper zeitlich mit dem Schwinden der Infektiosität des Blutes und der Organe auftreten. Bei zeitlich getrennter Einverleibung von Virus und Antiserum sahen die Autoren indes nach längerer Inkubation niedrige Temperaturen, so zwar, daß die Vergrößerung des Intervalles zwischen den beiden Injektionen zu einer Intensivierung des Fiebers führte. Es erwiesen sich alle derart vorbehandelten Tiere in der Folge als immun (d. h. also sie fieberten nicht bei späterer virushaltiger Einspritzung). Immun waren auch (im Gegensatz zu den Angaben der französischen und amerikanischen Forscher!) die mit Virus-Antiserungemischen präparierten Tiere! „Es wäre möglich, daß die Meerschweinchen latent infiziert waren, d. h. daß das Antiserum nur die Symptome, aber nicht die Vermehrung und Ansiedelung der Erreger unterdrückt hat!“ Wenn demnach vom Meerschweinchenexperiment auf die Verhältnisse beim Menschen geschlossen werden darf, würde demgemäß eine gleichzeitige Einspritzung von Fleckfiebertivirus und virulizidem Antiserum ein brauchbares Impfverfahren abgegeben müssen. Hier fehlen Selbstversuche. . .

Auf die Möglichkeit, die Rickettsien für die Prophylaxe nutzbar zu machen, hatte Rocha-Lima gleich bei der Veröffentlichung seiner Befunde die Aufmerksamkeit gelenkt. Da wäre ein Ausgangsmaterial geboten, das zwar für Massenimpfungen kaum in Betracht kommt, das sich aber kulturenähnlich gewinnen ließe, konzentriert und wahrscheinlich in gleichmäßiger Beschaffenheit vorlag und an weniger Eiweiß und Gewebsbestandteile gebunden ist. Man weiß zwar nicht, ob hier mit dem Erreger gearbeitet wird. Und wenn auch der Lausedarm im wesentlichen als steril bezeichnet werden muß — es fehlen freilich auch Angaben über dort vorhandene Keime nicht! — so sind bei der Verarbeitung der ganzen Laus die an ihrer Oberfläche haftenden Keime nicht zu umgehen. Da die Herauspräparierung der Därme zur Gewinnung des Rickettsien ein sehr umständliches Verfahren ist, so hält Rocha-Lima eine vorherige Desinfektion der im ganzen zu verreibenden Läuse mit Sublimat und Alkohol für notwendig. Die Aufschwemmung wird mit 0,5% Phenol versetzt. Wird der Impfstoff (analog dem Meerschweinchenvirus) durch diese Vorbehandlungen entscheidend verändert? Die Versuche zeigten, daß nach Injektion von 4 Wochen alten aus 10—40 Läusen gewonnenen Impfstoffes Immunität nicht erzeugt wird. Eine nach 22 Tagen erneute Impfung mit Blutvirus (4. Passage) erzeugt wieder Fieber (3[!]-5 Tage Inkubation; 6—12 Fiebertage). „Einmalige Impfung ist also unzulänglich.“ Der zweite Versuch bringt zweimalige Injektion in Abständen von 5 Tagen. 8 Tage nach der 2. Impfung (waren die Tiere krank geworden, noch krank, fieberten sie nicht mehr?). Immunitätsprüfung: 4 Tiere immun, 1 fiebert noch. 2 Kontrollen fiebern (Inkubationszeit 10—13, Fieber 3—6 Tage). Beim dritten Versuch dreimalige Impfung mit Läusevirus innerhalb 7 Tage; Prüfung zwei Monate später mit Niere-Nebenniere-Milz-Emulsion (aus 11. Blutviruspassage). In allen 4 Fällen Immunität. (Keine Kontrollen!) Dreimalige Impfung mit 60° erhitztem Krankenschwammblut (2; 2; 4 ccm) Immunitätsprüfung: 2 immun, 5 fiebern (4—9 Inkubationstage, 5—6 Fiebertage); 3 Kontrollen: 1 „immun“, 3 fiebern (6—7 Inkubationstage, 6—7 Fiebertage). Viertes Versuch; dreimalige Impfung mit 2 Wochen und 3 Monate altem Impfstoff. Immunitätsprüfung mit Organemulsion: 6 im-

mun, 1 fiebert (11 Inkubations-, 5 Fiebertage). Dreimalige Impfung mit Organemulsion, Immunitätsprüfung mit Organemulsion: 2 immun, 3 fiebern (6 bis 10 Inkubations-, 4—11 Fiebertage). Alle Kontrollen (4) fiebern (6—7 Inkubations- 8—10 Fiebertage). Nach der Wirkung steht also an erster Stelle der Läuse-, an zweiter der Organ-, an dritter der „Blutimpfstoff (wohl schon ohne Schutz). Für Menschen ist der Läuseimpfstoff ungefährlich. Die Impfung gefährdeter Menschen müsse nach den unzweideutigen Versuchen an Tiere aussichtsreich sein. Eine Fortentwicklung hält Rocha-Lima für gegeben, wenn man Lausimpfstoff mit dem durch Vorbehandlung von Pferden mit Läusen gewonnenen Serum kombiniert. Martini hat diesen Impfstoff versucht, anscheinend in einer einzeitigen Injektion. Sie wurde zwar beschwerdelos vertragen. Über den Erfolg kann aber nur eine allervageste Wahrscheinlichkeitsrechnung aussagen, die — wie Martini selbst hervorhebt — wegen der verschiedenen Mängel unverwendbar ist.

Indessen bleibt es ungewiß, ob Erfolge auf diesem und ähnlichem Wege überhaupt zu erwarten sind. Dörr u. Schnabel sind trotz vielfach variierten Versuchsbedingungen — verwendet wurden sowohl virulente Meerschweinchenorgane, wie Läuseinhalte, bei denen durch Phenol-Zusatz, rasches Trocknen oder längeres Stehenlassen die Erreger abgetötet wurden — zu Ergebnissen gekommen, die denen von Rocha-Lima diametral entgegengesetzt sind. Sie haben sich freilich bei ihren Versuchen davon leiten lassen, daß die Prüfung der etwa erzeugten Immunität durch massive Dosen von Infektionsmaterial vorgenommen werden muß. Denn durch Versuche an Menschen, die durch Überstehen von Fleckfieber eine als absolut zu setzende Immunität erlangt haben, ließ sich zeigen, daß sie imstande sind, selbst von Meerschweinchenpassagehirn eine hundertfache Dosis dessen zu paralysieren, was für die Infektion eines gesunden Tieres genügt. Ein Impfschutz mit einem irgendwie veränderten Fleckfiebertier beim Meerschweinchen ist also nicht zu erreichen! So zerstören Dörr u. Schnabel die junge Blüte der Hoffnungen. Aber sie zerstören zugleich damit alle jene Theorien, die die Erregernatur der X-Stämme beweislich damit ablehnten, daß die Vorbehandlung mit abgetöteten X-Kulturen das Angehen der Infektion mit Blut- und Organvirus nicht verhinderte.

Im Abschluß dieses Kapitels erwähnen wir noch die prophylaktischen Bemühungen, welche die Idee einer ätiologischen oder doch aus einer konstanten Mischinfektion hergeleiteten Beziehung der X-Stämme auswirken. Hilgermann und Arnold (die über einen nicht recht beweislichen Fall therapeutischer Beeinflussung durch intravenöse Injektion von X<sub>10</sub>-Aufschwemmung berichten), haben Versuche mit einer Vakzine gemacht, deren Erfolg sie nicht weiter verfolgen konnten. Unabhängig davon sind Werner u. Leoneanu der Frage nachgegangen. Ein Meerschweinchen, das eine Öse lebender Kulturaufschwemmung nach intraperitonealer Injektion überstanden hatte, wurde mit 1,0 defibrierten Fleckfieberblutes nach 16 Tagen behandelt, ohne die typische Fieberbewegung zu zeigen, wie das mit dem gleichen Blute gespritzte Kontrolltier!! Diese X<sub>10</sub>-Vakzination wurde dann bei gesunden Menschen angewandt (bei 60° durch dreiviertel Stunden erhitzte Kultur in steigender Dosis bei dreimaliger Injektion). Geringe lokale Erscheinungen. Erst bei den größeren Dosen geringe Temperaturerhöhung. Allgemeinere Schlüsse werden aus der Tatsache nicht

abgeleitet, daß die 12 Geimpften im Gegensatz zu den unter gleichen Verhältnissen Lebenden am Fleckfieber nicht erkrankten.

Das Meerschweinchenfleckfieber ist mit besonderer Leidenschaft von Friedberger bekämpft worden. Man hat sich aber im allgemeinen darauf beschränkt, ihm „den grünen Tisch“ an den Kopf zu werfen. Die Zahl seiner Impfungen — das trifft zu — ist nur eine vergleichsweise geringe; aber es geht nicht an, die Tatsache, daß es weder Friedberger, noch in unserem Lazarett gelang, die Male des Meerschweinchenfiebers zu entdecken, einfach zu übersehen. Allein so entscheidend in diesen Fragen nur das Experiment werden muß, so mußte die gedankliche Analyse der vorliegenden Tatbestände versuchen, Klarheit über die Deutungen zu breiten. Jedem, der die Arbeiten studiert, fällt dabei auf, daß die Übereinstimmungen zu einem erheblichen Teil rein terminologischer Natur sind! Analysiert man aber die einzelnen Mitteilungen — und das ist das Verdienst Friedbergers! — so begegnet man fast nur Inkongruenzen und Widersprüchen. Die „charakteristische“ Fieberkurve erscheint bei dieser Analyse so ungefähr als das uncharakteristischste, was auszudenken ist. Wobei die Fülle der Bedingungen, die bei einer langausgezogenen Messungsperiode bei Meerschweinchen zu beachten sind, gewißlich nicht einheitlich durchgeführt wurden. Es liegen weiterhin nur spärlich pathologisch-anatomische Befunde vor, und auch da muß sich die Identität mit den menschlichen Veränderungen, Einschränkungen wie „in vielen“, „im wesentlichen“ gefallen lassen. Gerade die Herausarbeitung der Verschiedenheiten aber kann erst die Erkenntnisse anbahnen, zu denen vorzudringen Pflicht und Freudigkeit des Forschers sind.

Durch die neuerliche Angabe von Dörr u. Schnabel, daß die Wahrscheinlichkeit der Infizierung doch durch die Dosis des Impfmateri als wächst, ist ganz prinzipiell für viele Fälle der Eintritt der Immunität (die auch nur in der Regel aus den „charakteristischen“ Fieberkurven erhoben wurde), wieder zweifelhaft geworden. Nicht nur bei den Erhebungen über etwa erreichten prophylaktischen Impfschutz, sondern ganz allgemein mußte die Immunität mit einer massigen Dosis nachgeprüft werden.

Wenn wir die Deutungen zahlreicher Impfergebnisse als „das Fleckfieber der Meerschweinchen“ anzweifeln müssen, so lehnen wir die Möglichkeit der Übertragung durchaus nicht ab. Wir lehnen nur ab, daß alles vorgebrachte Material mit seinem Widerspruch und in seiner quälerischen Uneinheitlichkeit bereits diesen Beweis restlos erbracht hat. Geglückte und wahrscheinlich, ja sicher mißglückte Übertragungen marschieren in gleichem Schritt und Tritt auf. Hier werden wohl Versuche am Menschen letzthin Endgültiges zeitigen. Gewisse Ansätze sind gemacht (Hamdi, Dörr u. Starkenstein). Gelingt es, mit Blut und Organen infizierter Meerschweinchen Menschen fleckfieberkrank zu machen, dann werden auch die Probleme der Weil-Felix-Reaktion in ein neues Stadium treten. Es wäre durchaus denkbar, daß, auch wenn das kranke Meerschweinchen in der Regel keine Agglutinine gegen die X-Stämme bildet, solche Antikörper in dem also künstlich infizierten Menschen auftreten.

Bis zu diesem Zeitpunkt wird man sich darauf beschränken müssen, die Anschauung von Friedberger zu registrieren, daß die X-Stämme die Erreger des Fleckfiebers seien, auch wenn bisher die Grundforderungen für die Anerkennung der Erregernatur eines Keimes noch nicht in vollem Umfange erfüllt sind.

Wenn die bisherige Fleckfieberforschung drei tragfähige Fundamente der Erkenntnis gelegt hat: Die Bedeutung der Laus für die Fleckfieberübertragung, die Besonderheit der anatomischen Struktur der erkrankten Gefäße und die Weil-Felix-Reaktion, so konnten die Rickettsienfunde und die Übertragungsversuche der Arbeit eine Richtung geben, die verspricht, auf verschiedenem Wege schlagkräftig zum einheitlichen Ziele zu führen. Und es will so scheinen, daß die Entdeckung der O- und H-Formen ganz allgemein den Mutationsproblemen neue Perspektiven eröffnen wird.

#### Literatur.

1. Anders, Beitrag zur Frage der Spezifität der Weil-Felixschen Reaktion. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infek.* 88, H. 2.
2. Arkwright, Bacot und Duncan, The association of Rickettsia with Trench Fever. *Journ of Hyg.* Vol. 18, Nr. 1.
3. Arneht, Über Fleckfieber und Entlausung. *Berl. klin. Wochenschr.* 1916. Nr. 44.
4. Arnstein, Zur Bewertung der Weil-Felixschen Fleckfieber-Reaktion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 13.
5. Aschoff, Über anatomische Befunde bei Fleckfieber. *Med. Klin.* 1915. Nr. 29.
6. Baerthlein und Seiffert, Entlausung mit Tetrachlorkohlenstoffgas. *Münch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 9.
7. Bail und Cancic, Ungezieferbekämpfung mit Blausäuredämpfen. *Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I.* 1918. 81, H. 1—2.
8. Bardachzi und Barabas, Über rudimentär ausgebildetes Fleckfieber. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 27.
9. Baumgarten, Über ein neues Entseuchungs- und Entlausungsverfahren. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 13.
10. Berger, Zur klinischen Fleckfieberdiagnose und der Serumdiagnose nach Weil-Felix. *Med. Klin.* 1917. Nr. 33.
11. Bessau, Bakteriologische Befunde bei Fleckfieber. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 13.
12. Bien, Alkohol-Fleckfieber-Diagnostikum mit *Bacillus typhi exanth.* Weil-Felix und zur Erklärung der Reaktion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 5.
13. — und Sontag, Herstellung eines haltbaren Fleckfieberdiagnostikums. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 43.
14. Blaß, Die sanitäts-polizeiliche Bekämpfung des Fleckfiebers im Felde. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 33.
15. Bofinger, Transportabler behelfsmäßiger Entlausungs- und Desinfektionsapparat. *Münch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 13.
16. Braun, Das Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. *Berl. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 27.
17. — und Salomon, Ein Beitrag zum Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918. Nr. 3.
18. — — Über den Fleckfieber-Proteus-Bazillus (Weil-Felix). *Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I.* 1918. H. 1—2.
19. — — Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen (Weil-Felix). *Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I.* 1918. H. 3—4.
20. — und Schaeffer, Zur Biologie der Fleckfieber-Proteusbazillen. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 18.
21. Brester, Zwei kleine diagnostische Fingerzeige. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918. Nr. 5.
22. Brohn, Fleckfieber ohne Exanthem. *Münch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 43.
23. Camerer, Zur Läusebekämpfung. *Münch. med. Wochenschr.* 1919. Nr. 6.

Literaturverzeichnis (und Darstellung) setzen die Arbeit von Gotschlich im Bd. II dieser „Ergebnisse der Hygiene und Infektionskrankheiten“ voraus. Auf die dort behandelten Studien wird nur Bedacht genommen, soweit die Zusammenhänge es forderten oder die Tatsachen von einer anderen Seite her beleuchtet werden mußten.

24. Cancio, Das Vorkommen der Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber vom Balkankriegsschauplatz. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 49.
25. Ceelen, Histologische Befunde bei Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 20.
26. — Über die mikroskopische Pathologie des Fleckfiebers. Zeitschr. f. klin. Med. 82, H. 5—6.
27. Chiari, Klinik des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 18.
28. Craig und Fairley, Typhus Fever, observation on a serological test (Weil-Felix-Reaktion). Lancet 1918. 385. (Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23, H. 15.)
29. Croner, Laboratoriumsergebnisse von Serumreaktion bei Fleckfiebererkrankungen unter der polnischen Zivilbevölkerung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 86, H. 1.
30. Csépai, Ein Fleckfieberdiagnostikum. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 26.
31. — Die Weil-Felixsche Reaktion mit Dauersuspension und Beitrag zur klinischen Verwendbarkeit derselben. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 38.
32. — Beitrag zur Erläuterung der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 40.
33. — Fleckfieberdiagnostikum oder frische Emulsion. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4.
34. Czernel, Über eine anaphylaktische Reaktion bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 8.
35. — Die Proteusagglutination bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 38.
36. Curschmann, Fleckfieber. v. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther. 2, 4. Teil. Leipzig 1888.
37. Dadej und Krahelska, Die Kurve der Weil-Felixschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 42 u. 43.
38. Diehl, Beitrag zur Fleckfieberdiagnostik. Med. Klin. 1918. Nr. 37.
39. Dienes, Über Züchtung und Vorkommen der Weil-Felixschen Bakterien. Feldärztl. Bl. K. K. 2. Armee 1916. Nr. 11.
40. — Das Weil-Felixsche Bakterium. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 15.
41. — Die abnormen Serumreaktionen bei Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 17.
42. — Über das Vorkommen des Weil-Felixschen Bakteriums. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 1.
43. Dietrich, Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 51.
44. Dikshoorn, Hemmung bei Agglutinationsproben mit frischen Sera. Tijdschr. v. Geneesk. 1919 (15. März).
45. Doerr und Pick, Experimentelle Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 30.
46. — und Schnabel, Experimentelle Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Fleckfieber. 2. Mitteilung. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 20.
47. — — Experimentelle Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Fleckfieber. 3. Mitteilung. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 36.
48. — und Kirschner, Beitrag zur Diagnose der Fleckfieberinfektion beim Meer-schweinchen. Med. Klin. 1919. Nr. 36.
49. Dreist, Beitrag zur Fleckfieberdiagnose. Med. Klin. 1917. Nr. 40.
50. Elias, Zur Theorie der serologischen Reaktion auf Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 11.
51. Elkeles, Vergleichende Untersuchungen am Blute von Fleckfieberkranken. Zentralbl. f. Bacteriol. Abtl. I. 79, H. 5.
52. — Über den Wert der Agglutinationsreaktionen bei der Diagnosestellung der Typhus-, Paratyphus- und Fleckfiebererkrankungen. (Zugleich als Entgegnung auf die gleichbetiteltete Arbeit Prof. Popoffs (Med. Klin. 1918. Nr. 31). Med. Klin. 1919. Nr. 18.
53. Engel, Über Bacterium Proteus und Ruhr. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 45.
54. Epstein, Zur Frage der Spezifität der X-Stämme und der Weil-Felixschen Agglutination bei Fleckfieber. Wien. med. Wochenschr. 1918. Nr. 36.
55. — und Morawetz, Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 13.

56. Falk und Siebenrock, Über Fleckfieber. *Feldärztl. Bl. K. K. 2. Armee* 1916. Nr. 18.
57. Feig, Ein Fall von Kombination eines Bauchtyphus mit Fleckfieber. *Med. Klin.* 1916. Nr. 21.
58. Felix, Serologische Untersuchungen an Fleckfieberkontaktpersonen. *Feldärztl. Bl. K. K. 2. Armee* 1916. Nr. 11.
59. — Die Serodiagnostik des Fleckfiebers. *Wien. klin. Wochenschr.* 1916. Nr. 28.
60. — Serologische Untersuchungen am Fleckfieberkranken in der asiatischen Türkei. *Zentralbl. f. Immunitätsforschung* 1917. H. 6.
61. — Über die Permeabilität der Meningen bei Fleckfieber. *Med. Klin.* 1917. Nr. 18.
62. — Über die Züchtung der speziellen Proteus-(X)Stämme bei Fleckfieber. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 39.
63. — Über die angeblichen polyagglutinatorischen Eigenschaften des Serums Fleckfieberkranker. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 1.
64. Felix und Mitzenmacher, Weitere Untersuchungen über den Nachweis der O- und H-Rezeptoren bei den Proteusstämmen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 36.
65. Finger und Kollert, Beitrag zur Klärung des Wesens der Weil-Felixschen Reaktion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 10.
66. Flügge, Schutzkleidung gegen Flecktyphusübertragung. *Med. Klin.* 1915. Nr. 15.
67. Fonyó, Zur Epidemiologie und Prophylaxe des Fleckfiebers. *Wien. klin. Wochenschr.* 1916. Nr. 42—44.
68. Foster, Endemic typh. fever in the Philippine Islands. *Ann. of int. Med.* V. 16. 1915. p. 363.
69. Fränkel, Protokoll des Ärzte-Vereins in Hamburg. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 19.
70. — Über Fleckfieberroseolen. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 40.
71. — Protokoll des Ärztevereins in Hamburg. *Deutsche med. Wochenschr.* 1919. Nr. 17.
72. Friedberger, Fleckfieber epidemien in Pommern. *Zeitschr. f. Hyg. und Infekt.* 87.
73. — Kritische Bemerkungen zur Ätiologie des Fleckfiebers. *Berl. klin. Wochenschr.* 1916. Nr. 32.
74. — Über Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. Nr. 42—44.
75. — Über Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918. Nr. 20.
76. — und Joachimoglu, Über einen Nährboden zur Züchtung des *Bacillus typhi exanthematici* (*Bacillus Proteus X Weil-Felix*). *Münch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 30.
77. — und van der Reis, Eigentümliches Verhalten der Haut Fleckfieberkranker. *Med. Verein Greifswald. Sitzung vom 20. Juni 1914.* (Ref. in der *Deutsch. med. Wochenschr.* 1919. Nr. 37.) *Münch. med. Wochenschr.* 1919. Nr. 38.
78. Friedemann, Über die Kreislaufstörungen bei Infektionskrankheiten und ihre Behandlung. *Therapie der Gegenw.* 1918. Aug.
79. Fuchs, Erfahrungen mit der Weil-Felixschen Flecktyphusreaktion. *Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee* 1916. Nr. 16 und 18.
80. — Über den Flecktyphus ohne Exanthem. *Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee* 1916. Nr. 11.
81. Fühner, Die Blausäurevergiftung und ihre Behandlung. *Deutsche med. Wochenschr.* 1919. Nr. 31.
82. Fürst, Agglutination von Influenzabazillen durch Krankenserum. *Münch. med. Wochenschr.* 1919. Nr. 3.
83. Gergely, Untersuchungsergebnisse mit der Weil-Felixschen Fleckfieberagglutination. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 40.
84. Gerhardt, Fleckfiebergefahr in Franken. *Münch. med. Wochenschr.* 1919. Nr. 16.
85. Ghon, Über die neuen diagnostischen Hilfsmittel bei Flecktyphus. *Prager med. Wochenschr.* 1915. Nr. 1.
86. — Serodiagnose nach Weil-Felix. *Mitteil. d. Deutsch-österr. Staatsamtes f. Volksgesundheit* 1919. 6. Stück.

87. Ghon und Roman, Verhandlungen der außerordentlichen Tagung des deutschen Kongresses für innere Medizin in Warschau 1916. S. 172.
88. — — Bericht und die Tätigkeit der öffentlichen bakteriologisch-diagnostischen Untersuchungsstelle am Pathologisch-anatomischen Institut der K. K. Deutschen Universität in Prag. Deutsch-österr. Sanitätsw. 1916. Nr. 13—17.
89. Galli-Valerio, Biologie und Bekämpfung der Kleiderlaus. Schweiz. Korr.-Bl. 1918. Nr. 40.
90. Gotschlich, Über Fleckfieber. Med. Klin. 1915. Nr. 13.
91. — Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. *Ergebn. d. Hyg.* 2, Berlin 1916.
92. — Schürmann und Bloch, Über Serumreaktionen beim Fleckfieber. Med. Klin. 1915. Nr. 48.
93. Grünwald, Beobachtungen von Ohrerkrankungen bei Fleckfieberkranken. *Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. f. d. Krankh. d. Luftwege.* 74, H. 2.
94. Grütz, Über künstlich erzeugte Agglutinabilität gewöhnlicher Proteusstämmen gegenüber Fleckfieberkrankenserum. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.* 88.
95. Hamburger und Bauch, Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. Nr. 36 und 39.
96. Hamdi, Über die Ergebnisse der Immunisierungsversuche gegen Typhus exanthematicus. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.* 1916. 82.
97. Hase, A., Neue Beobachtungen und Versuche über die Lebensfähigkeit der Kleiderläuse. *Zentralbl. f. Bakteriol. Abtl. I.* 82, H. 6.
98. — Beitrag zu einer Biologie der Kleiderlaus. *Flugschr. d. deutsch. Gesellsch. f. angew. Entomol.* H. 1. Berlin 1915.
99. Hegler, Bakteriologie am Krankenbett. (Referierabend der . . . Militärärzte in Jerusalem). Protokoll in d. *Wien. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 36.
100. Heilig, Über Liquorbefunde bei Fleckfieber und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. *Münch. med. Wochenschr.* 1918. Nr. 51.
101. Herderschie, Flecktyphus in Amsterdam. *Tijdschr. v. Geneesk.* 1919 (19. April).
102. Herzog, Zur Pathologie des Fleckfiebers. *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie.* 29, Nr. 4.
103. Hetsch, Der heutige Stand unserer Kenntnisse vom Fleckfieber. *Therap. d. Gegenw.* 1917. Sept.—Okt.
104. Heymann, Die Bekämpfung der Kleiderläuse. *Berl. klin. Wochenschr.* 1915. Nr. 10.
105. — Beitrag zur Frage von der Beteiligung der Kopflaus an der Fleckfieverbreitung. *Med. Klin.* 1916. Nr. 18—19.
106. Hilgermann und Arnoldi, Behandlung und Schutzimpfung bei Fleckfieber mittels Vakzinierung mit *Proteus X<sub>19</sub>*. *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. Nr. 51.
107. Hillenberg, Epidemiologische, klinische und serologische Beobachtungen beim Fleckfieber. *Veröffentl. a. d. Geb. d. Med. Verwalt.* 7, H. 10. Berlin 1918.
108. — Hygienische Erfahrungen des Führers eines Seuchentrupps, insbesondere hinsichtlich Ruhr, Typhus und Fleckfieber. *Veröffentl. a. d. Geb. d. Med. Verwaltung.* 6, H. 4.
109. Hitzig, Über Fleckfieber. *Korr.-Bl. d. Schweizer Ärzte* 1918. Nr. 29.
110. van Hoogenhuijze, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. *Zentralbl. f. Bakteriol. Abtl. I.* 82, H. 3 und 4.
111. Horvath, Zur *X<sub>19</sub>*-Frage. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. Nr. 38.
112. Jacobitz, Beobachtungen über Fleckfieber und über die Weil-Felixsche Reaktion. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 49.
113. — Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion mit dem Bazillus *X<sub>19</sub>*. *Zentralbl. f. Bakteriol. Abtlg. I.* 1918. H. 4—5.
114. Jacobsthal, Eine Anregung zur Anstellung von Kutisreaktionen bei Fleckfieber. *Deutsche med. Wochenschr.* 1916. Nr. 36.
115. Jaffé, Zur pathologischen Anatomie des Fleckfiebers. *Med. Klin.* 1918. Nr. 9, 22, 23, 49.
116. Jeanneret-Minkine, *Le typhus exanthématique.* Paris (Payot & Co.) 1915.
117. Joetten, Vergleichende Untersuchungen über das kulturelle und serologische Verhalten gewöhnlicher und Fleckfieber X-Proteusstämmen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Abspaltungsvarietäten. *Berl. klin. Wochenschr.* 1919. Nr. 12.

118. Jungmann, Untersuchungen über Schaflausrickettsien. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 49.
119. — und Kuczynski, Zur Ätiologie und Pathogenese des Wolhyn. Fiebers und des Fleckfiebers. Zeitschr. f. klin. Med. 85, H. 3 und 4.
120. Kolle und Schloßberger, Serologische Untersuchungen bei Fleckfieber. Med. Klin. 1917. Nr. 10.
121. Kollert und Finger, Fleckfieberstudien. Beitr. z. Klin. d. Infekt. 6.
122. König, Saehrendt und Hayo Bruns, Epidemiologische und serologische Beobachtungen bei einigen in Deutschland aufgetretenen Erkrankungen an Fleckfieber. Veröffentl. a. d. Geb. d. Med. Verw. 1918. 8, H. 8.
123. Kramer, Weil-Felixsche Reaktion. Tijdsch. v. Geneesk. 1919. 22. März.
124. Krause, Kriegserfahrungen über das Fleckfieber. Niederrheinische Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 20. (Diskussionsbemerkungen von Kempf und Kindborg.)
125. Kreuzscher, Gibt es außer den Weil-Felixschen Proteusstämmen andere durch Fleckfieberblut spezifische agglutinable Bakterien? Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 16.
126. Kuczynski, Bacterium proteus X<sub>10</sub> (Weil-Felix) in der Kleiderlaus. Arch. f. Protistenkunde. 1918. 38, H. 3.
127. — Über histologisch-bakteriologische Befunde bei Fleckfieber. Zentralbl. f. allg. Path. 1918. 29, Nr. 10.
128. — Weitere histologisch-bakteriologische Befunde bei Fleckfieber. Zentralbl. f. allg. Path. 1919. 30, Nr. 2.
129. — und Jaffé, Weitere histologisch-bakteriologische Befunde beim Fleckfieber. Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anatomie. 30.
130. Kuhn, Fragen der Paragglutination. Zentralbl. f. Bakteriologie. Orig. Bd. 80.
131. — und Woithe, Über eigenartige bakteriologische Befunde bei Ruhrkranken. Med. Klin. 1909. Nr. 45.
132. Landsteiner und Hausmann, Einige Beobachtungen über das Fleckfiebertyphus. Med. Klin. 1918. Nr. 21.
133. Lehmann, Die Erkrankungen des Gehörorgans bei Typhus exanthematicus. Arch. f. Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde. 103, H. 2—3.
134. Lenz, Der phylogenetische Haarverlust des Menschen. Arch. f. Rass.- u. Gesellsch.-Biol. 1916/17. H. 3—4.
135. Levy, Über Fleckfieber. Beitr. z. Klin. d. Infek.-Krankh. 4, H. 4.
136. Lipschütz, Zur Kenntnis der Klinik des Flecktyphus. Wien. med. Klin. 1915. Nr. 32.
137. — Klinische und mikroskopische Untersuchungen über Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 18.
138. — Klinik des Fleckfieberexanthems. Arch. f. Derm. u. Syph. 126, H. 1.
139. Loewy, Hautveränderungen beim Meerschweinchenflecktyphus. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 19.
140. — Experimentelle und klinische Beiträge zum Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 18.
141. — Zu Weils Bemerkungen . . . . Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 31.
142. v. Loghem, Bacterium (Proteus) Anindologenes beim gesunden und kranken Säugling. Zentralbl. f. Bakteriologie. 82, H. 4.
143. Lorenz, Beobachtungen bei der Fleckfieberbekämpfung in Rumänien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23, Nr. 9.
144. Luger, Die Bedeutung des morphologischen Blutbildes für die Klinik der Kriegsepidemien. Med. Feldbl. d. X. Armee 1917. Nr. 20.
145. Martini, Über die Isolierungszeit bei Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 46.
146. — Fleckfiebersterblichkeit einer christlichen und jüdischen Bevölkerung. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 47.
147. — Bewertung der Weil-Felixschen Reaktion in der Seuchenpraxis. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 9.
148. — Das Fleckfieber der Kinder. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 6.

149. Martini, Körperentlausung durch Enthaarungspulver zur Fleckfieberbekämpfung. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 15.
150. — Impfung gegen Fleckfieber mit sensibilisiertem Impfstoff nach da Rocha-Lima. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 24.
151. Mautner, Die physikalisch-chemische Sonderstellung des  $X_{19}$  von Weil und Felix. Wien. med. Wochenschr. 1918. Nr. 9.
152. Möllers und Wolff, Die bisher mit der Fleckfieberschutzimpfung gemachten Erfahrungen. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 25. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 88.
153. — Experimentelle Fleckfieberuntersuchungen. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 13.
154. Munk, Das Fleckfieber (Zusammenfassung). Schmidts Jahrb. d. ges. Med. 1917. 325.
155. — Klinische Studien beim Fleckfieber. Zeitschr. f. klin. Med. 82, H. 5/6.
156. — und Rocha-Lima, Klinik und Ätiologie des sogenannten „Wolhynischen Fiebers“. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 42 und 44.
157. Mühlens und Stojanoff, Beitrag zur Weil-Felixschen Reaktion. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917. 21.
158. Müller, Zur Naturgeschichte der Kleiderlaus. Österr. Sanitätswesen 1915. Nr. 36, 38, 47—49.
159. — H., Das Verhalten des Liquor cerebrospinalis beim Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 25.
160. Neukirch, Über Versuche prophylaktischer Impfung gegen Fleckfieber. I. Mitteilung. Med. Klin. 1917. Nr. 11.
161. — Über Versuche prophylaktischer Impfung gegen Fleckfieber. II. Mitteilung. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 16.
162. — Zur Wienerschen Farbenreaktion des Fleckfieberharns. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 22.
163. — und Kreuscher, Beiträge zur Deutung der Weil-Felixschen Reaktion. Beitr. z. Klin. d. Infekt.-Krankh. und Immunitätsforschung. 8, H. 2.
164. — und Zlocisti, Epidemiologische und klinische Erfahrungen beim Fleckfieber in Ostanatolien. Med. Klin. 1916. Nr. 10. (Scharf zensuriert!)
165. Neumann, Über Blausäurevergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 35.
166. Nicol, Pathologisch-anatomische Studie bei Fleckfieber. Zieglers Beitr. 65, H. 1.
167. Nöller, Beitrag zur Flecktyphusübertragung durch Läuse. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 28.
168. — Blut- und Insektenflagellatenzüchtung auf Platten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917. 21.
169. Öttinger, Zur Praxis und Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. 1918. 80, H. 6.
170. Otto, Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 46.
171. — Über den augenblicklichen Stand der mikrobiologischen Fleckfieberdiagnose. Med. Klin. 1916. Nr. 44.
172. — Über Immunitätsreaktion mit dem Bazillus Weil-Felix. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 7.
173. — Die Proteus X-Bazillen und die Weil-Felixsche Reaktion beim Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 30.
174. — und Dietrich, Beiträge zur „Rickettsien“-Frage. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 19.
175. — — Beitrag zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Infekt. Abt. I. 1918. H. 5.
176. — und Rothacker, Zur Fleckfieberschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 3.
177. Paneth und Schwarz, Agglutinationsstudien bei Fleckfieber. Arch. f. Hyg. 86.
178. Papamarku, Beitrag zur Frage der Weil-Felixschen Reaktion und der Paragglutination. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 87.
179. — Beitrag zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. 77, H. 2.

180. Papamarku, Weitere Beiträge zur Komplementbindungsreaktion bei Fleckfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 27.
181. Perls, Zur Frühdiagnose des Fleckfiebers. Therap. d. Gegenw. 1917. Nov.
182. Pichler, Die Bedeutungslosigkeit des Brauerschen Radiergummizeichens. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 27.
183. Pfeiffer, Über die Isolierungszeit bei Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 52.
184. Philippsthal, Epidemiologische und hygienische Mitteilungen über eine Fleckfieberepidemie (in Focsani). Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 87.
185. Plotz, Oltitzky und Baehr, Die Ätiologie des Fleckfiebers. Berlin, Urban und Schwarzenberg. 1917.
186. Popoff, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Med. Klin. 1917. Nr. 14.
187. — Über den Wert der Agglutinationsreaktionen bei der Diagnosestellung der Typhus-, Paratyphus- und Fleckfiebererkrankungen. Med. Klin. 1918. Nr. 31.
188. Popper, Über Fleckfieber ohne Exantheme. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 44.
189. Reder, Das Fleckfieber nach dem heutigen Stande seiner Lehre. Leipzig und Wien. 1918.
190. Reichenstein, J., Über Komplementverbindung bei Fleckfieber mit X<sub>19</sub>. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 18.
191. — und Silbiger, Die Agglutinationskurve der typhösen Erkrankungen und des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 23.
192. — M., Fleckfieber und Widalsche Reaktion. Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee 1916. Nr. 11.
193. Reinhardt, Über Venenveränderungen und Blutungen im Unterhautfettgewebe bei Fleckfieber. Zentralbl. f. allg. Path. u. Path. Anat. 1917. Nr. 23.
194. — L., Diagnose des Fleckfiebers mittels der Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 35.
195. Reis, van der, Agglutinabilität des Weil-Felix-Bazillus. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 38.
196. Ries, Antiseptische Militärkleiderstoffe. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 18.
197. Ritz, Zur Frage der experimentellen Fleckfieberinfektion. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 21.
198. Rocha-Lima, Beobachtungen bei Flecktyphusläusen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1916. 20.
199. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
200. — Ergebnisse der Fleckfieberforschung. Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee. 1916. Nr. 21.
201. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Zentralbl. f. allg. Path. 1916. 27.
202. — Untersuchungen über Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 39.
203. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 44.
204. — Zum Nachweis der Rickettsia Prowazeki bei Fleckfieberkranken. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 1.
205. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 2.
206. — Die Schutzimpfung gegen Fleckfieber. Med. Klin. 1917. Nr. 43.
207. — Schutzimpfung gegen Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 52.
208. — Die Übertragung des Rückfallfiebers und des Fleckfiebers. Bemerkungen zur Rickettsia-Frage. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 27.
209. — Die Ätiologie des Fleckfiebers. (Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere.) 19. Jahrg. I. Abt. 1919.
210. Romanofski, Ein Beitrag zur Farbenreaktion des Harnes nach Wiener. Med. Klin. 1918. Nr. 23.
211. Rondke, Die Fleckfieberepidemie im Görlitzer Kriegsgefangenenlazarett. Med. Klin. 1915. Nr. 42.
212. Rosenberg, Symptomlos verlaufende Fleckfieberfälle. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 35.
213. Rostowsky, Das Stauungsphänomen bei Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 11.

214. Rothacker, Nachprüfung der von Wiener angegebenen Fleckfieberreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 50.
215. Sachs, Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 31.
216. — Zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 17.
217. — und Schloßberger, Untersuchungen über die thermostabilen Rezeptoren der X-Stämme, mit Beiträgen zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Arbeiten aus dem Inst. f. exper. Ther. 1919. Nr. 6.
218. Salpeter, M. und Schmitz, Zeitschr. f. Hyg. 85, 157.
219. Salus, Zur Paragglutination. Zentralbl. f. Bakteriol. Abtlg. I. 1917. 80.
220. Schaeffer, Ein Hilfsmittel zur bakteriellen Untersuchung proteushaltigen Materials. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 5.
221. Schiff, Zur Agglutinabilität der Weil-Felixschen Bazillen. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 6.
222. — Ein haltbares Präparat zur Fleckfieberreaktion nach Weil-Felix. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 41.
223. — Das Blutbild bei Fleckfieber und seine praktische Bedeutung. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 38—39.
224. — Zur Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1919.
225. Schilling, Über die diagnostische Verwertung des Blutbildes bei Flecktyphus und Pappataciefieber. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 22.
226. — Das Zusammenwirken von Blutbild und Weil-Felix-Reaktion bei der Laboratoriumsdiagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 18.
227. Schloßberger, Über die Beziehungen des Bazillus Weil-Felix X<sub>19</sub> zum Fleckfieber. Med. Klin. 1918. Nr. 51.
228. Schoene, Klinische Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 36.
229. Schürer, Frühdiagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 52.
230. — und Wolff, Über die Bedeutung der Proteus-Bazillen bei Fleckfieber. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Infekt. 1919. 82, H. 7.
231. Seyfarth, C., Weil-Felix-Reaktion bei Malaria und Rekurrenz und Mischinfektionen dieser Krankheiten mit Fleckfieber. Med. Klin. 1918. Nr. 45.
232. Sikora, Beitrag zur Biologie von *Pediculus vestimenti*. Zentralbl. f. Bakteriol. 1915. 76, H. 7.
233. — Beitrag zur Anatomie, Physiologie und Biologie der Kleiderlaus. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1916. 20.
234. — Zur Kleiderlaus-Kopflausfrage. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1917. 21.
235. — Zur Kopflaus-Kleiderlausfrage. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1919. 23, Nr. 3.
236. — Über Anpassung der Läuse an ihre Umgebung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 21, 172.
237. — Beiträge zur Kenntnis der Rickettsien. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 22, 442.
238. Soucek, Zur klinischen und serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 51.
239. — Über das Fleckfieber im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 48.
240. Spät, Zur Frage des Flecktyphus auf dem galizischen Kriegsschauplatz. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 41 und 49.
241. Starkenstein, Fleckfieberstudien. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 5.
242. — und Zitterbart, Beitrag zur Therapie des Fleckfiebers. Med. Klin. 1917. Nr. 29.
243. — — Experimentelle und klinische Versuche über das Verhalten gleichzeitig anwesender Antigene und Antikörper. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50.
244. Steiner, W., Über die Komplementbindung von Fleckfiebersera mit Extrakten von *Proteus* X<sub>19</sub>. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 41.
245. Steiner und Vitecek, Zur Frage der klinischen und serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Arch. f. klin. Med. 1916. 120.
246. Stedel, Fraktionierte Entlausung. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 42.

247. Sterling, St. und K., Beitrag zur Weil-Felixschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 31.
248. Sterling, St. und K., Die Stauungsreaktion als differential-diagnostisches Hilfs-symptom beim Fleckfieber. Beitr. Zeitschr. d. Infekt.- u. zur Immunitäts-Forschung. 6.
249. Sterling-Okuniewski, Der Blutdruck im Verlauf des Fleckfiebers. Beitr. z. Klin. d. Infekt. 7, 3—4.
250. Sternberg, Serologische und bakteriologische Befunde bei Fleckfieberkranken. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 38.
251. Stocklów, Ein Beitrag zum Fleckfieber. Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee. 1916. Nr. 11.
252. Synwoldt, Zur Kritik der Farbenreaktion des Harns als Fleckfieberdiagnostikum. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 32.
253. Teichmann, Entlausung durch Zyanwasserstoff. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 10.
254. — Zyanwasserstoff als Mittel zur Entlausung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1917. 83.
255. — Ein neues Mittel zur Bekämpfung der Stechmücken. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 32.
256. — Die Bekämpfung der Fliegenplage. Zeitschr. f. angew. Entomol. 4.
257. — Bekämpfung der Stechmücken durch Blausäure. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 85—86.
258. Tschawoff, Verhandlungen der außerordentlichen Tagung des deutschen Kongresses für innere Medizin in Warschau 1916. p. 184.
259. Viticek, Wien. klin. Wochenschr. 1917. 967.
260. Wagner, Über Komplementbindung mit Proteusantigen bei Flecktyphus. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 24.
261. Waldow, Kurzer Bericht über die Entlausung durch Sand. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1916.
262. Weil, Fr., Aus der Praxis der Fleckfieberbekämpfung. Med. Klin. 1917. Nr. 25.
263. — E., Bemerkungen zu der Arbeit von O. Loewy in Wien. klin. Wochenschr. Nr. 18 (1919). Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 31.
264. Weil und Felix, Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 2.
265. — — Serologische Fleckfieberdiagnose. Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee 1916. Nr. 5.
266. — — Die Kurve der Fleckfieberagglutination und ihre praktische Verwertung. Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee 1916. Nr. 11.
267. — — Erfahrungen mit der Weil-Felixschen Flecktyphusreaktion. Entgegnung an Fuchs. Feldärztl. Bl. d. K. K. 2. Armee 1916. Nr. 17.
268. — — Über die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 31.
269. — — Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieber-Agglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 13 und 48.
270. — — Merkblatt zur serologischen Fleckfieberdiagnose nach Weil-Felix. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 1.
271. — — Untersuchungen über die gewöhnlichen Proteusstämmen und ihre Beziehungen zu den X-Stämmen. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 23.
272. — — Über die Doppelnatur der Rezeptoren beim Paratyphus B. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 36.
273. — — Zur Frage der Spezifität der X-Stämme und der Weil-Felixschen Agglutination beim Fleckfieber (Entgegnung an Epstein). Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 43.
274. — Felix und Mitzenmacher, Über die Doppelnatur der Rezeptoren in der Typhus-Paratyphus-Gruppe. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 46.
275. — und Soucek, Die zerebralen Erscheinungen und die meningeale Permeabilität beim Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 30.
276. Weiß und Hanfland, Veränderungen der Hautkapillaren bei Exanthenen. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 23.

277. Weltmann, Die Trübungsreaktion nebst Beobachtungen über die Widal- und Weilsche Reaktion bei Fleckfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 19.
  278. — Weiterer Beitrag zur serologischen Fleckfieberdiagnose. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 13.
  279. — und Seufferheld, Die Erhöhung der Empfindlichkeit der Weil-Felix-Reaktion durch Züchtung des  $X_{19}$  auf Traubenzuckeragar. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 52.
  280. — und Molitor, Über die Serumreaktionen bei einem Fall  $X_{19}$ -Infektion (Mischinfektion mit Paratyphus A) in Beziehung zur Weil-Felixschen Fleckfieberreaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 25.
  281. Werner-Leoneanu, Zur Serologie des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 22.
  282. — Zur Serologie des Fleckfiebers, insbesondere über Immunisierung mit Proteus  $X_{19}$  (2. Mitteilung). Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
  283. Wiener, Beitrag zur Fleckfieberdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 21.
  284. Wiese, Körperentlausung durch Enthaarungspulver. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 25.
  285. Wilenko, Zur Diagnostik des Fleckfiebers. Med. Klin. 1918. Nr. 5.
  286. Willheim, Einige Kriegsbeobachtungen über Fleckfieber und Cholera. Med. Klin. 1916. Nr. 15.
  287. — und Frisch, Zum Krankheitsbilde des Fleckfiebers und seiner Behandlung. Med. Klin. 1917. Nr. 5.
  288. Wolff, Zur Ätiologie der Weil-Felixschen Reaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 48.
  289. — Fehlerquellen der Weil-Felix-Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 19.
  290. — Zur Kenntnis von der Verbreitung agglutinabler Proteusstämmes des Typhus X 19 (Weil und Felix). Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 21.
  291. Zacharias, Ein Beitrag zur Bewertung des Blutbildes des Fleckfiebers. Beitr. z. Klin. d. Infekt. 7, 3—4.
  292. Zeiß, Die Züchtung des speziellen Proteusstammes  $X_{19}$  bei Fleckfieber. Arch. f. Hyg. 1918. H. 5 und 6.
  293. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 39.
  294. — Beitrag zur Fleckfieberschutzimpfung mit defibriertem Blute. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23.
  295. Zlocisti, Die Weil-Felix-Fleckfieberreaktion und ihre klinische Bedeutung. Zeitschr. f. klin. Med. 85, H. 3 und 4.
  296. — Die Beziehungen des Widal-Gruber zum Fleckfieber und zur Weil-Felix-Reaktion. Beihefte zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 22, Beiheft 3.
  297. — Zur Epidemiologie des Fleckfiebers (nach Erfahrungen in der Türkei). Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1919. 89.
  298. Zuelzer, Zur Pathologie und Therapie des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 33.
  299. — Exanthem bei Fleckfieber und Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 50.
-

## IV. Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen.

(Pappataci und Rekurrens.)

Von

Th. Fürst-München.

---

### Malaria.

Es war eine natürliche Folge der Ausbreitung des Krieges auf weit entlegene Kriegsschauplätze, daß deutsche Ärzte während des Krieges sich mit Erkrankungen zu beschäftigen hatten, über welche für sie vor dem Krieg keine Gelegenheit bestanden hatte, praktische Erfahrungen zu sammeln. Zu diesen gehört in erster Linie die Malaria. Wenn im folgenden der Versuch gemacht ist, die während des Krieges außerordentlich angewachsene Literatur über Malaria und malariaähnliche Erkrankungen zusammenzustellen, so erscheint zwar eine gewisse Kritik insofern am Platz, als von verschiedenen Malaria-spezialforschern, so z. B. von Külz, manchen Kriegsautoren der Vorwurf gemacht wird, sie hätten ihre Studien ohne Rücksicht auf die einschlägige Fachliteratur in die Öffentlichkeit gebracht. Andererseits ergibt sich gerade aus diesem Einwand wiederum das Bedürfnis, durch eine übersichtliche Zusammenstellung der während des Krieges erfolgten Veröffentlichungen eine Auslese der wichtigsten praktischen Erfahrungen zu treffen, zumal da die Malaria zum Teil — namentlich in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht — nach dem Krieg noch eine Zeitlang Ärzte und Hygieniker zu beschäftigen haben wird. Was die ausländische Literatur anlangt, so war es zur Zeit der Abfassung der Zusammenstellung noch nicht möglich, sie so zu berücksichtigen, wie dies wünschenswert gewesen wäre. Dagegen wurde in der dem Referat vorausgeschickten Literaturübersicht der Versuch gemacht, die aus verschiedenen Kriegsschauplätzen stammenden Arbeiten nach dem Beobachtungsgebiet zusammenzustellen, da es möglicherweise für spätere Zwecke wünschenswert erscheinen kann, auf örtlichen Beobachtungen weiterzubauen.

Wohl bei keiner anderen Infektionskrankheit ist eine Abhängigkeit von klimatischen und geographischen Faktoren so ausgesprochen wie bei der Malaria. Wenn sie auch hinsichtlich der Schwere des Krankheitsverlaufs nach Süden hin fortschreitend zunimmt, so lehrt uns doch ein Blick auf die Karte über

die geographische Verbreitung der Malaria in dem während des Krieges erschienenen Malarialehrbuch von Ziemann (1), daß die nördliche Verbreitungsgrenze in Europa bis zum 63., in Asien etwa bis zum 62. Breitengrad reicht, im Gegensatz zu Amerika, wo sie nur bis zum 45. Breitengrad sich erstreckt. Noch wichtiger als die geographischen sind die hydrographischen Verhältnisse. Sümpfe und Seen mit schilfbewachsenen Ufern bilden die besten Brutstätten für Anopheles und sind daher in erster Linie von Einfluß für die Verbreitung der Malaria im westlichen und auch im nördlichen Rußland. Sie ist aber auch zeitlichen, mit allgemein hygienischen Veränderungen einhergehenden Schwankungen unterworfen. So wissen wir aus der historischen Übersicht Trautmanns (8) über die Verbreitung der einheimischen Malaria vor dem Krieg, daß die Malaria in Deutschland eine bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts ziemlich häufige endemische Seuche war, die sich in den Niederungen großer Flüsse, entlang des Rheins, der Weichsel und Oder, an der Nordseeküste und auch entlang der kleineren Flußgebiete Thüringens festgesetzt hatte. Für die Abnahme der Malaria sind offenbar nicht allein Verbesserung der Bodenverhältnisse durch Trockenlegung maßgebend gewesen. Außer der Sumpfdurchsetzung eines Landes kommen für die Ausbreitung der Anophelinen auch mangelhafte Wohnungsverhältnisse in Betracht. Gerade die Erfahrungen während des Krieges auf den östlichen Kriegsschauplätzen haben gelehrt, daß mangelnde Unterkellerung, Strohbedachung und Niedrigkeit der Häuser Hauptfaktoren für die Verbreitung der Stechmücken sind. In Deutschland ist mit der Verbesserung der Wohnungen die Anopheles immer mehr aus den Häusern verschwunden und Bewohner der Ställe geworden, was von Mühlens und Prell auf Grund früherer Untersuchungen festgestellt worden ist. Tänzer und Osterwald berichten auf Grund neuerdings hierüber angestellter Untersuchungen, daß sich Anopheles in unseren Stallungen, in den dunklen Ecken und Spinnweben sitzend, um so zahlreicher finde, je schmutziger und dumpfer die Stallungen sind. In hohen, hellen Ställen, die sauber gehalten waren und gut gelüftet wurden, war Anopheles weniger zahlreich oder fehlte ganz. Der Schluß der oben genannten Autoren, daß sich die Verbreitung der Anophelen durch Einrichtung heller, gut lüftbarer Stallungen noch weiter einschränken lassen werde, erscheint daher berechtigt. Namentlich in den landwirtschaftlichen Betrieben in der Umgebung größerer Städte ist diese Forderung besonders von Wichtigkeit.

Man hat während des Krieges häufig auf die Einschleppungsgefahr der Malaria durch zurückkehrende Malariakeimträger hingewiesen. Es war deshalb während des Krieges die Bemühung der Hygieniker dahin gerichtet gewesen, die Malariakranken erst nach Heilung bzw. Ablauf einer genügenden Behandlungszeit in die Heimat zurückkehren und nach Verlassen des Malariagebietes die Chininprophylaxe noch 6—8 Wochen durchführen zu lassen. Schon während des Krieges haben sich aber der Durchführung dieser theoretischen Forderung praktische Schwierigkeiten entgegengestellt. Es liegen auch vereinzelte Berichte über sicher in Deutschland erfolgte Mischinfektionen an Malaria tertiana während des Krieges vor, so z. B. in Oberschlesien (Keller [5]), Ostpreußen (Schlegel [48], Kißkalt [52] und Retzlaff [6a]), Pommern (Morawitz [3]), auch in Berlin und Halle (150) sind solche Frischinfektionen vorgekommen (Stadelmann [4] und Meyer [6]), ebenso wie dies aus der Umgebung von Paris

(Roubaud [10]), in Vannes und Rennes bekannt geworden ist<sup>1)</sup>. Bei der Beendigung des Krieges und dem plötzlichen Umschwung der Verhältnisse bei uns in Deutschland auch auf sanitärem und sanitätspolizeilichem Gebiet konnte die Überwachung der Nachbehandlung der malariainfizierten Kriegsteilnehmer nicht in der Weise mehr durchgeführt werden, wie es wünschenswert gewesen wäre. Ein weiterer Übelstand ist der, daß ein großer Teil von Malariainfizierten bei ihrer Rückkehr in ihre Heimdörfer von Ärzten behandelt werden, die das Malariabild während der Kriegsjahre nicht kennen gelernt haben, so daß die Diagnose von latenten oder rezidivierenden Fällen nicht rechtzeitig gestellt und die Nachbehandlung nicht lange genug durchgeführt wird. Namentlich in sumpfigen Gegenden und warmen Flußniederungen, wo mit einem stärkeren Vorkommen von *Anopheles* zu rechnen ist, kann durch längeres Verweilen von unbeaufsichtigten, nicht in Behandlung stehenden Malariakeimträgern der eine oder andere Infektionsherd wieder geschaffen werden.

Wenn trotzdem die Einschleppungsgefahr der Malaria bis jetzt noch nicht zu einem Wiederendemischwerden in größerem Stiel geführt hat, so ist dies einerseits dem Umstand zuzuschreiben, daß die zur Gattung *Anopheles* gehörenden Stechmücken zwar auch in Deutschland verstreut vorkommen, aber niemals in solchen Schwärmen, daß sie zur Entstehung größerer Herde Anlaß geben können. Ebenso setzen sich der Entwicklung der Malariaparasiten in den Mücken die in unseren Breiten herrschenden Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnisse hindernd entgegen. Ganz besonders ist dies der Fall bezüglich der Ausbreitung der Perniziosparasiten. Wenn auch der in Deutschland als Vertreter der Gattung *Anopheles* hauptsächlich in Betracht kommende *A. maculipennis* durchaus nicht etwa nur Malaria tertiana zu übertragen imstande ist, sondern in südlichen Gegenden für alle 3 Malariaformen als Überträger in Betracht kommt, so sind doch die Entwicklungsbedingungen der Perniziosparasiten im Mückenorganismus unter den deutschen Temperaturverhältnissen deshalb ungünstig, weil die Oozysten der Perniziosparasiten eine besonders hohe Temperaturempfindlichkeit besitzen. Tatsächlich finden sich auch in der gesamten bisherigen Literatur nur wenige Angaben über Neuinfektionen der Zivilbevölkerung mit Tropica in Zentraleuropa, Materna [7] in Ostschlesien und Schlegel in Ostpreußen. 1915 hat allerdings Riegel auch in Nordpolen bei 54° n. Br. erworbene Tropicainfektion beschrieben (zit. aus Mühlens [13]).

Die geographische Lage spielt für die Verteilung der einzelnen Malariaformen untereinander die Hauptrolle. Ganz besonders deutlich läßt sich die Abhängigkeit der klimatisch-geographischen Lage aus der Verteilung der Malaria auf dem Balkan erkennen. Hier bildet die Donau in klimatischer Zone eine scharfe Grenze und dementsprechend nimmt jenseits der Donau, wie aus dem Vergleich einer von Regendanz (32) während des Krieges und einer aus dem Jahre 1908 stammenden Statistik von Mollow (23) hervorgeht, die Tropica im südlichen Bulgarien in ausgesprochener Weise zu.

<sup>1)</sup> Nach Mühlens (14) sollen in England im Jahre 1917 178 einheimische und in Frankreich im selben Jahre 258 eingeschleppte Infektionen durch Parasitenträger vorgekommen sein.

	Tertiana	Quartana	Tropica	Gemischte Formen
Rumänien (Regendanz)	90 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	2 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	8 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—
Bulgarien (Mollow)	50—55 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5—6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	35—37 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Eine während des Krieges in den Mittelmeerländern allgemein wieder-gefundene Beobachtung ergab, daß aber auch in den südlichen Gegenden mit starker Verbreitung der tropischen Form der Malaria die Malariasaison eingeleitet wird durch ein während der Frühjahrsmonate anhaltendes Vorwiegen der Tertianafälle, während die Tropica erst im Juli und August steigt. Gerade die schwersten Formen der Malaria mit Hirnsymptomen oder mit Kollaps einhergehenden Formen der Tropica pfl egten z. B. an der Küste des ägäischen Meeres erst im Spätherbst aufzutreten (Seyfarth).

Diese Abhängigkeit der Malaria von klimatischen und jahreszeitlichen Schwankungen war schon von französischen Malariaforschern (Laveran und Thiroux) als Hauptgrund für die Annahme herangezogen worden, daß die einzelnen Malariiformen nicht durch von vorneherein voneinander getrennte Plasmodienarten hervorgerufen würden, sondern nur verschiedene Ausdrucksformen ein und derselben Parasiten seien. Es ist daher nichts Neues, wenn Seyfarth (57) in einer am Ende des Kriegs erschienenen Arbeit über die Umwandlungstheorie der Malariaparasiten auf Grund seiner ausgedehnten, am ägäischen Meere während zweier Jahre gemachten Beobachtungen auf die klimatischen und jahreszeitlichen Einflüsse in der Verteilung der Malariiformen hinweist. Nach seiner Auffassung kann aus der Tropica im Frühjahr Tertiana, im Winter Quartana hervorgehen. Er konnte bei über 220 Tropica-fällen, die im Herbst und Winter noch genügend behandelt waren, im Frühjahr Tertiana feststellen. Auch in einer Reihe von anderen deutschen Kriegsarbeiten wird auf die klinische Umwandlung ursprünglich als Tropica verlaufener Fälle in Tertiana hingewiesen (Forschbach und Pyszkowski, Verzar [44], Mietens [29] u. a.), auch in dem Referat einer Sitzung der Pariser Akademie vom Jahre 1917 findet sich erwähnt, daß in 116 anfänglich als Tropica verlaufenen Fällen später sich der Tertianatypus einstellte. Auch auf den Übergang des an und für sich seltenen Quartanatypus in Tertiana wurde ebenfalls durch klinische Beobachter hingewiesen (May). So verlockend auch derartige klinische Beobachtungen für die Annahme einer Umwandlung der Plasmodien erscheinen mögen, als Beweis können sie so lange nicht gelten, als nicht in jedem einzelnen Falle mit Sicherheit eine Mischinfektion ausgeschlossen werden kann. Verzar hebt zwar mit Recht hervor, daß es außerordentlich schwer gelingt, Tropica- und Tertianaparasiten gleichzeitig im Blut nachzuweisen, was an und für sich gegen die Häufigkeit von Mischinfektionen zu sprechen scheint. Dagegen weist W örner (56) auf einen epidemiologisch sehr wichtigen Punkt hin: Nur solche Patienten erkrankten im Frühjahr an Tertianafällen, nachdem sie vorher an Tropica krank gewesen waren, die auch in der Tertianazeit des Vorjahres in der Malariagegend gewesen waren. Personen, die erst später dorthin gekommen waren und noch mit Tropica infiziert wurden, erkrankten im nächsten Frühjahr nie an Tertiana. Was das so außerordentlich seltene gleichzeitige Vorkommen von Tertiana- und Tropicaparasiten im Blut anlangt, so erscheint die von W örner hierfür gegebene Erklärung am wahrscheinlichsten. Diese Erklärung geht dahin, daß die Tropicaparasiten prophylaktischen Chinindosen einen größeren Widerstand entgegensetzen als die schwächeren

Tertianaparasiten. Der Erfolg ist der, daß bei Mischinfektionen die Tropica sich klinisch und mikroskopisch äußert, während die Tertianaparasiten sich vorerst noch in den Organen versteckt halten. Eine Ausschwemmung wird durch die Chininwirkung verhindert. Beide Parasitenarten können auch gleichzeitig ein latentes Dasein in den inneren Organen führen, während noch unbekannte Einflüsse das gleichzeitige Vorkommen beider Arten im peripheren Blut verhindern. Die von Wörner gegebene Hypothese des verschiedenen Verhaltens der Parasitenarten gegenüber prophylaktischen Chinindosen gewinnt an Wahrscheinlichkeit dadurch, daß auch gegenüber therapeutisch angewandten Chemikalien Verschiedenheiten in der Widerstandskraft der einzelnen Plasmodienarten bestehen. So hebt Werner den Unterschied in der Beeinflußbarkeit der Parasiten durch Salvarsan hervor, das auf Perniciosaparasiten weniger stark und energisch wirkt wie auf die Parasiten der Tertianana. Nach einer unlängst von Neumann gegebenen Mitteilung verhält sich übrigens das Neosalvarsan nicht nur gegenüber Tropica, sondern auch gegen Quartanaparasiten unwirksam, während es gegenüber Tertianana nie versagt. Nach Plehn (25) macht sich allerdings dieser Unterschied in der Wirkung weniger gegenüber der Art der Plasmodien bemerkbar als gegenüber dem Entwicklungsstadium der Parasiten. Nach ihm wirkt Salvarsan speziell auf die erwachsenen oder annähernd erwachsenen Plasmodien, während die jungen Bläschenformen sowohl der Tertianana wie der Quartana am besten durch Chinin zerstört werden. Wenn demnach auch ein wirklich stichhaltiger Beweis über einwandfreie Differenzen in der chemotherapeutischen Beeinflußbarkeit, die ohne weiteres zu einer biologischen Trennung der Malaria parasitenformen genügen könnten, nicht zu Recht besteht, so muß andererseits betont werden, daß ein morphologischer Beweis für die Umwandlungstheorie nicht erbracht ist. Vielmehr sprechen alle morphologischen Kriterien, die Verschiedenheit der geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Formen, die Differenzen in der Entwicklungszeit für die Berechtigung der nach zoologischen Gesichtspunkten getroffenen Trennung in die 3 Arten:

1. Tertianaplasmodien (Grassi und Feletti) = *Plasmodium vivax*.

2. Quartanaplasmodien (Laveran) = *Plasmodium quartanae*.

3. Tropica- oder Perniciosaplasmodien (Grassi und Feletti) = *Plasmodium immaculatum*, syn. *Plasm. praecox*, *Plasm. falciparum*.

während die von Ziemann, Stephens u. a. versuchte Einteilung von Unterabteilungen innerhalb der Gruppe der Tropicaparasiten, die auch in dem neuesten Lehrbuch von Ziemann sich wiederfindet, nicht allgemein anerkannt ist. Nach Nocht handelt es sich bei diesen je nach den Fundorten in verschiedenen tropischen Gegenden, Westafrika (*Laverana perniciosa*), Indien (*Plasmodium tenue* Stephens), am roten Meer (*Varietas minuta*), Kaukasus (*Plasmodium caucasicum*) als Spezies aufgeführten Formen nur um Varietäten der drittgenannten Art.

Eine Möglichkeit, der Frage der Umwandlungsmöglichkeit experimentell näherzutreten, müßte, falls die während des Krieges seitens der französischen Akademie der Wissenschaften gemachte Mitteilung gelungener Übertragung von Malaria auf den Schimpansen sich bestätigen sollte, durch den Tierversuch geboten sein. Wie weit hierzu das von Baß und Johns angegebene Verfahren künstlicher Kulturen benützt werden könnte, um das Impfmateri-

auf Artreinheit zu prüfen, müßte erst weiteren Untersuchungen überlassen bleiben, um zu entscheiden, ob wirklich durch das Kulturverfahren nicht nur eine Weiterentwicklung, sondern auch neue Generationen gewonnen werden können. Nach Ziemann ist letzteres möglich. Auf jeden Fall ist die Frage noch nicht entschieden, ob selbst im Falle der Möglichkeit der Züchtung der Parasiten auf künstlichen Nährböden dabei nicht eine derartige Abschwächung eintritt, daß sie zu Impfungen nicht mehr verwendet werden können. Analog den Erfahrungen mit Kulturflagellaten wäre an die Möglichkeit einer Abschwächung der Kulturplasmidien zu denken (Verhandlungen der mikrobiologischen Gesellschaft 1913).

Zusammenfassend läßt sich über die während des Krieges erschienenen Arbeiten, die sich mit der Unitariertheorie beschäftigen, sagen, daß die jahreszeitliche Abhängigkeit in dem prozentualen Auftreten der 3 Malariaformen noch keinen Beweis für die Umwandlungsfähigkeit darstellen. Eine Erklärung, welche Einflüsse bei den jahreszeitlichen Schwankungen an ein und demselben Ort in letzter Linie eine Rolle spielen, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden.

Anders dagegen ist es mit der Erklärung des verschiedenen Verlaufs der Kurven in nördlichen und südlichen Gegenden. Hierbei handelt es sich nicht etwa nur um quantitative Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Gipfelpunkts und der Länge der Kurve, wie sie schon bei einem Vergleich zwischen Festland und Küste auffallen können, worauf Schlegel (48) aufmerksam macht, insofern als es an der Küste infolge der wärmereregulierenden Einflüsse der See länger und gleichmäßiger warm bleibt als auf dem Festland und dementsprechend auch die Lebensbedingungen für die Mücken auch noch gegen Ende des Jahres gute sind. Anders als die quantitativen Unterschiede in Höhe und Länge der Kurve je nach der geographischen Lage sind die qualitativen Unterschiede der Kurvenform in nördlichen und südlichen Gegenden, insofern als in ersteren die Malariakurve schon sehr früh, in einigen Gegenden schon im Monat März und April beginnt. In der Arbeit von Schlegel über die Epidemiologie der Malaria finden sich derartige Kurven aus nördlichen Gegenden aus früheren Zeiten wiedergegeben. Wie von Mink (47) während des Krieges in Wolhynien und Polen beobachtet worden ist und wie auch ähnliche Beobachtungen in Kurland ergeben haben, zeigt die Jahreskurve manchmal eine deutliche Spaltung. Der eine niedere Gipfelpunkt liegt schon in den Frühjahrsmonaten und erst nach einem kurzen Intervall kommt es im Sommer zum eigentlichen Ansteigen. Wie ist nun diese paradox erscheinende Tatsache zu erklären, daß die Malariakurve nördlicher Gegenden im Vergleich zu südlichen Gegenden schon früher beginnt?

Sehr häufig läßt sich bei den Morbiditätskurven eine Trennung von Rezidiven und Neuerkrankungen nicht immer exakt durchführen. Bekanntlich wurde zur Erklärung der nach klinisch-anamnestischen Gesichtspunkten als Neuerkrankungen aufzufassenden Frühjahrsfälle, die auf Monate fallen, wo in nördlichen Gegenden die Außentemperatur zu niedrig ist, um einerseits das Schwärmen und Stechen der Anophelinen zu gewährleisten, besonders aber um eine Entwicklung der Oozysten zu ermöglichen, nach der von Koch aufgestellten Theorie die Möglichkeit herangezogen, daß diese Erstlingsfieber durch infizierte Anophelinen hervorgerufen würden, die in den warmen Häusern überwintert hätten. Der Unterschied der Malariakurven nördlicher und südlicher Gegenden wäre demnach nach der Kochschen Theorie lediglich auf

den Umstand zurückzuführen, daß die Menschen im Norden ihre Wohnungen heizen, im Süden nicht. Schaudinn und auch Doflein hatten früher diese Kochsche Theorie durch die Annahme zu erweitern gesucht, daß die Malariakeime ähnlich anderen, durch Insekten übertragenen Krankheitskeimen, wie bei Spirochäten, Hämoproteus, Leukozytozoen und Babesien auch auf die junge Brut übergehen würden, eine Annahme, die allerdings durch die oben erwähnte Kälteempfindlichkeit der Malariaoozysten an Wahrscheinlichkeit einbüßt. Doflein (148) gibt auch in einem während des Krieges erschienenen Aufsatz zu, daß ein Beweis für die Infektiosität überwinterner Anophelinenweibchen bis jetzt noch nicht gelungen ist. Unter vielen Hunderten von Anophelesweibchen, die Doflein im Winter in Mazedonien untersuchte, konnte kein einziges infiziertes festgestellt werden. Auch nach den in Nordamerika von Mitzmain (58) angestellten Untersuchungen hören die Mücken im Winter auf, infektiös zu sein.

In die auffällige Erscheinung des frühen Auftretens der Malariakurve in nördlichen Klimaten wird durch die neueren Arbeiten, die sich mit der Verlängerung der Inkubation oder, wie sich Maliwa<sup>1)</sup> (60) ausdrückt, mit Latenz der Infektion“ beschäftigen, mehr Licht gebracht. Bekanntlich wird die Inkubation im Durchschnitt auf 10 bis 11 Tage angegeben. Während des Krieges sind aber eine Reihe von Arbeiten erschienen, welche das späte Auftreten von Malaria nach monatelanger Latenz beschreiben. Fälle mit besonders langen Latenzzeiten erwähnt Bilke (56) mit 6½monatlicher Dauer. Nocht und Meyer (2) berichten sogar über eine Verzögerung bis zu 18 Monaten. Gerade während des Krieges sind derartige Fälle besonders häufig beschrieben worden, weil bei den Soldaten die ersten leicht verlaufenen Anfälle oft nicht zur Krankmeldung führten, bis erst äußere Einflüsse, Erkältung, Verwundung, interkurrente Erkrankungen den ersten klinisch deutlichen Malariaanfall auslösten. Auch französischerseits ist auf diesen Umstand hingewiesen worden. So erwähnt Garin (61), daß bei Durchuntersuchungen angeblich gesunder Soldaten in 60—80% Plasmodien gefunden wurden. Bei manchen Frühjahrsgipfeln von Malariakurven nördlicher Gegend handelt es sich demnach nicht um Neuinfektionen, sondern um Fälle mit abnorm langer Latenz. In einwandfreier Weise hat z. B. Kirschbaum [51] dies für eine unter den Belagerungstruppen einer russischen Festung beobachtete Epidemie verfolgen können. Die hier im Frühjahr 1916 aufgetretenen gehäuften Malariafälle mußten sich nach den epidemiologischen Feststellungen schon im Herbst 1915 infiziert haben. Schlegel glaubt auch in einer oben erwähnten Arbeit bei einer von Werner [53] beschriebenen, ebenfalls auf dem östlichen Kriegsschauplatz beobachteten Epidemie, bei welcher ebenfalls im Verlauf der Kurve eine auffällige Zweiteilung der Malariakurve ersichtlich war, die Entstehung des ersten Gipfels auf eine im Vorjahr erfolgte Infektion zurückführen zu können und weist den von Werner gegebenen Erklärungsversuch durch pleogenetische Übertragung zurück.

Jedenfalls lassen die so häufig während des Krieges gemachten Beob-

<sup>1)</sup> Maliwa nennt Latenz den Zeitraum zwischen einer im Vorjahr erfolgten Infektion und dem erstmaligen regulären Ausbruch in der Rezidivperiode. *Regenerationsphase*: die afebrile Pause zwischen den Entwicklungszyklen und *Inaktivitätsphase* das afebrile Intervall bis zum ersten Rezidiv.

achtungen über Evidentwerden von Malaria durch äußere auslösende Ursachen bei Fällen, die anamnestisch vorher keine typischen Fieberanfälle gezeigt, es berechtigt erscheinen, bei der Bewertung der sogenannten Erstlingsfieber vorsichtig zu sein. Vielfach können die ersten Anfälle unter dem Einfluß der Chininprophylaxe so leicht verlaufen sein, daß sie nicht beachtet wurden. Ob hierbei die Wirkung der Chininprophylaxe allein für das Latentbleiben der Infektion verantwortlich zu machen ist oder ob hierbei auch eine Beschleunigung der Bildung von Dauerformen bei manchen Malariastämmen zur Erklärung herangezogen werden kann, ist noch unentschieden. Biedl [62] stellte bei Untersuchungen im Dunkelfeld die Entwicklung von Gameten schon am 9. Tag der Infektion fest. Diese von Biedl behauptete frühe Gametenbildung, die angeblich sogar schon während der Inkubation vorkommen könne, ist durch Untersuchungen von anderer Seite noch nicht bestätigt. Nach Biedl ist zur Auslösung eines Fieberanfalls neben der vollzogenen Schizogonie auch das Vorhandensein von gereiften Gameten notwendig. Erst wenn eine Gametengeneration ausgereift ist, erfolgt der Anfall. Der Entwicklungsgang der Gameten ist viel langsamer als der der einzelnen Formen, es müssen nach Biedl 5 Zyklen der Schizogonie ablaufen, ehe eine Gametengeneration gereift ist. Auch von Brünn [22] wird gelegentliche Beschleunigung der Gametenbildung behauptet. Wie weit eine Beschleunigung der Gametenbildung unter dem Einfluß von Chinin in Betracht kommt und wie weit individuelle, noch unbekanntere Faktoren außer dem Chinin noch in Betracht zu ziehen sind, die das Latentbleiben der Infektion bzw. das lange Ausbleiben von neuen Fieberanfällen begünstigen können, ist noch unentschieden. Erwähnt sei hier nur eine von Kayser-Petersen (36) gemachte Beobachtung, wonach es unter 70 gemeinsam mit dem Referenten untersuchten Fällen während 2 Monate langer Beobachtung zu keiner Wiederholung von Fieberanfällen kam, obwohl keine Chininbehandlung eingeleitet worden war. Derartige Beobachtungen von Spontanaussetzen wurden auch von Arneith [36a] erwähnt.

Für die Erscheinung, daß gerade im Frühjahr die Rezidive mit Vorliebe einzutreten pflegen, sind eine Reihe von Annahmen gegeben worden. Mühlens glaubt die im Frühjahr besonders leicht möglichen Erkältungen und Durchnässungen als auslösendes Moment verantwortlich machen zu können, Appel Luftdruckschwankungen, Lenz erhöhte Sonnenscheindauer und Außentemperatur. Kißkalt (50) stützt die von Lenz aufgestellte Theorie, soweit sie die Sonnenwirkung als entscheidenden Faktor annimmt und weist darauf hin, daß er auch die Zunahme der Pellagra im Frühjahr auf das Licht zurückgeführt hat. Es handle sich also bei den Malariarezidiven um ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der Buchweizenkrankheit und der Eosinschädigung. Die gelungene künstliche Auslösung von Malariarezidiven durch Bestrahlung (Reinhard und v. Heinrich) sei eine besonders starke Stütze für die Annahme der Lichttheorie. Vielleicht sei auch die geringere Empfänglichkeit der Neger durch den erhöhten Schutz gegen Belichtung zu erklären, wie auch schwarze Rinder von der Buchweizenkrankheit nicht befallen werden. Sicher ist, wie Ziemann hervorhebt, daß der Frühling eine allgemeine Umstimmung im Organismus hervorruft. Ob die erwähnten Faktoren direkt oder indirekt durch Stoffwechselprodukte die Auslösung des Rezidives veranlassen, ist unbekannt. Die Auslösung der Rezidive im Frühjahr wird von Lenz (49) als eine Art An-

passungserscheinung der Malariaplasmodien betrachtet. Denn es ist einleuchtend, daß diejenigen Plasmodienstämme die größte Aussicht auf dauernde Erhaltung haben, die während des Winters den Wirt von Erscheinungen frei lassen und erst bei Beginn der Flugzeit der Anopheles das Blut überschwemmen.

Was die Möglichkeit der Entstehung von amphimiktischen Rezidiven anlangt, die nach Lenz im Frühjahr durch Abkühlung im menschlichen Organismus ausgelöst werden könnten, ebenso wie Lenz sich die im Mückenorganismus regulär vor sich gehende *Amphimixis* als durch die nach dem Saugakt eintretende Abkühlung im Mückenmagen ausgelöst vorstellt, so weist Mühlens (s. Diskussionsbemerkung) eine derartige Annahme zurück, da nach der allgemeinen Auffassung im Blut des Warmblütlers eine Befruchtung der weiblichen Gameten nicht möglich ist. Wie Doflein für die Parasiten blutsaugender Insekten, die sich sekundär zu Blutparasiten des Menschen ausgebildet haben, allgemein festgestellt hat, wickelt sich der geschlechtliche Vorgang nur im Zwischenwirt, die Vermehrung im Blut des Warmblütlers nur auf ungeschlechtlichem Wege ab, was nach Gottschlich<sup>1)</sup> darauf hinweist, daß der geschlechtliche Vorgang im Zwischenwirt offenbar als der phylogenetisch ältere Vorgang zu betrachten ist, während die geschlechtslose Teilung im Blut nur einen gelegentlichen Exkurs, eine spezielle Anpassung an die besonderen Verhältnisse des Warmblütlers bedeutet. Was die Frage der Parthenogenese der Makrogameten anlangt, so ist eine solche von Schaudinn zwar bei *Tertiana* beobachtet worden. Nach der Ansicht von Lenz spricht die Abhängigkeit seiner Rezidivkurven von der mittleren Temperaturkurve für die parthenogenetische Natur der Rezidive. Die parthenogenetisch entstandenen Rezidive müßten nach ihm — wenigstens theoretisch — dieselbe Inkubationszeit haben wie Neuinfektionen. Wenn die Kurven um 20 Tage differieren, also länger als die Zeit theoretisch betragen dürfte, so sei dies darauf zurückzuführen, daß die Zeit zwischen dem die Parthenogenese auslösenden Reiz und dem feststellbaren Rezidiv abhängig sei von der Zahl der von vorneherein vorhandenen Plasmodien. Wenn die Zahl der primär vorhandenen Plasmodien gering war, so differiert die Zeit, bis genügend Plasmodien im Verhältnis zu den roten Blutkörperchen sich gebildet hätten, um den Anfall auszulösen. Darauf seien die Differenzen zwischen Temperatur und Sonnenscheinkurven einerseits und Rezidivkurve andererseits zurückzuführen, die theoretisch nicht mehr als 10 Tage differieren dürften. Alle Rezidive ohne weiteres auf Parthenogenese zurückführen zu wollen, wie dies Lenz tut, ist, ganz abgesehen davon, daß die Möglichkeit der Parthenogenese nicht allgemein zugegeben wird, schon deshalb nicht gerechtfertigt, weil ja gerade nach den neueren Anschauungen Schizonten unter der Einwirkung von Abwehrstoffen des Organismus in den inneren Organen lebensfähig zurückgehalten werden können.

In erster Linie kommen hierfür Milz und Leber in Betracht. Nach den Untersuchungen von Helly (74) ist bei frischen Erkrankungsfällen das interfollikuläre Gewebe der Milz (= rote Pulpa) ziemlich reichlich von Parasiten übersät, während die die weiße Pulpa bildenden Follikel und lymphadenoiden Gefäßscheiden nur spärliche Parasiten aufweisen. In den Fällen länger dauernder Erkrankung kommt es zu einem Übertritt der Parasiten aus den Kapillaren,

<sup>1)</sup> Gottschlich, Über Werden und Vergehen von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 22.

sowohl für die freien Plasmodien wie für die noch in roten Blutkörperchen steckenden (intraglobulären) Parasiten. Eine Phagozytose der Plasmodien findet zum geringeren Teil von den Sinusendothelien, zum größten Teil von den protoplasmareichen, blaßkernigen Zellen des Zwischengewebes statt, die von Aschoff zum retikulo-endothelialen Zellapparat gerechnet werden. Hier in diesen Zellen findet auch hauptsächlich der Zerfall der Parasiten statt, die mit einer Verkleinerung des Protoplasmas der Parasiten beginnt und unter Pigmentkonglobierung mit völligem Schwund des Protoplasmakörpers endet. Weiterhin kann auch noch das Pigment unter Aufsplitterung in Körnchen und Stäbchen abgebaut werden. Auch in der Leber sind die Kapillarendothelien (Kupfersche Sternzellen) befähigt, Parasiten aufzunehmen und zum Zerfall zu bringen. Ein Unterschied zwischen Milz- und Leberkapillaren besteht nur insofern, als nach Helly in den letzteren viel weniger Parasiten und von ihnen befallene Erythrozyten gefunden werden. Nur während akuter Ausschwemmungen der Parasiten in die Zirkulation finden sich diese auch in den Leberkapillaren in größerer Zahl, ähnlich wie auch in den Kapillaren anderer Organe, zu denen Gehirn, Knochenmark, Lunge und Niere gehören. Ein Dauerzustand für die Ablagerung der Parasiten wird jedoch vorwiegend nur in Milz und Leber geschaffen, da auch von den anderen Organen die Parasiten zum größten Teil dahin abwandern. Eine gewisse Ausnahme wird von Helly Gehirn und Knochenmark zugeräumt, deren Endothelien ebenfalls zum Festhalten und Verarbeiten der Malariaparasiten befähigt seien. Während man früher aber diese Erscheinung mehr als eine passive Zurückhaltung durch Verstopfung betrachtete, die namentlich durch die mit offenbar erhöhter Klebrigkeit ausgezeichneten reifen Teilungsformen der Tropicaparasiten vorkommen kann und zu den tödlichen Erscheinungen des Malariakomas führt, kann es aber nach den Untersuchungen von Dürck (26) außer Schädigungen innerhalb der Kapillaren auch zu histologischen Veränderungen außerhalb derselben kommen. Nach Dürck können sich unter der direkten Einwirkung der aus den Kapillaren getretenen Parasiten eine eitrige Leptomeningitis, vor allem aber auch kleine, herdförmige Gliawucherungen sich ausbilden, die nach ihm als Jugendzustand eventuell später sich ausbildender sklerotischer Herde aufgefaßt werden können.

Wir sehen also, daß die verschiedensten Organe an der Aufstapelung von Malariaparasiten sich beteiligen. Die Hauptrolle im Kampf gegen die Malariaparasiten kommt nach Helly der Milz und der Leber zu. Helly erwähnt aber auch, daß wie bei anderen phagozytären Prozessen Abfangen und Vernichten der Parasiten nicht in zwangsmäßiger Aufeinanderfolge stehen. Helly beobachtete rezidivierende Fälle mit ganz geringer Phagozytose und andererseits solche, bei denen trotz hochgradiger Phagozytose Rezidive aufgetreten waren. Welche sonstigen Abwehrstoffe hierbei noch in Betracht kommen können, ist nach Helly ungewiß, es sei hier jedoch darauf hingewiesen, daß in einer später erschienenen Arbeit von Plewny (83) im Blutserum von Malarikern angeblich Parasitolysine und Präzipitine vorkommen sollen, was jedoch noch weiterer Bestätigung bedürftig sein wird.

Davon ist auch die Frage noch abhängig, ob die Phagozytose nicht nur eine sekundäre Rolle unter den Abwehrmechanismen des Körpers darstellt, insofern als es sich in den Organen, in denen hauptsächlich phagozytäre Pro-

zesse sich abspielen, nicht vorwiegend um abgestorbene oder bereits geschädigte Parasiten handelt, während sie in anderen Organen, wo nur relativ wenig abgefangene Parasiten nachgewiesen werden können, sich gerade besonders lange lebensfähig halten könnten. Über die spezifische Beeinflussung der einzelnen Organe ist nichts Sicheres bekannt. Nach Kabelik [75] gehen die Rezidive gerade von den im Knochenmark angesiedelten Parasiten aus, während Milz und Leber nur Reservoirs für bereits abgestorbene Parasiten darstellen.

Während durch die erwähnten pathologisch-anatomischen Untersuchungen Einblicke in die Prozesse des Abfangens und des Abbaus der Malariaparasiten gewonnen worden sind, zu denen auch die durch die neuen Untersuchungen von Dürck nachgewiesenen spezifischen Proliferationserscheinungen seitens des Endothels und des perivaskulären Gliagewebes unter dem Einfluß eingewanderter Plasmodien hinzukommen, so beschäftigt sich eine Arbeit von Appel und v. Heinrich (85) mit den speziellen Schicksalen der Gameten der tropischen Malaria. (Vorläufige Mitteilung.) Die Autoren weisen darauf hin, daß sich im kreisenden Blut nur selten durch den Blutausschlag Pigmentklumpen oder mit Pigment erfüllte Leukozyten als Zeichen, daß im Organismus ein Parasitenzerfall stattgefunden hat, nachweisen lassen. Die Ergebnisse der Milzpunktion und die Untersuchung von Ausstrichen der Milz bei obduzierten Fällen von Malaria tropica ergaben jedoch eigentümliche, bis jetzt noch nicht beschriebene Gebilde. Die Einreihung dieser Gebilde in den Entwicklungszyklus des Tropicaparasiten ist schwierig, jedoch werden sie von den Autoren als weitere Entwicklungsstadien bzw. Abbauprodukte der erwachsenen Parasiten gedeutet. Die Formen schwanken in ihrer Größe zwischen 3—15  $\mu$  Durchmesser. Am häufigsten sind rundliche bis eiförmige Körper mit wenig Chromatin, aber dichtem, klumpigem Pigment. Daneben finden sich aber auch große blasse, chromatinfreie Protoplasmamassen mit einem oder mehreren Pigmentklumpen. Erstere werden als Restkörper der männlichen Gameten, letztere als die der weiblichen Form gedeutet.

Anhangsweise sei hier erwähnt, daß unter den bei Malaria gefundenen Organveränderungen französischerseits bei Perniciosa Veränderungen der Nebenieren als Todesursache festgestellt wurden in Form von Degenerationen und Nekrosen, Hämorrhagien und Thrombosen der Kapselarterien. Diese Fälle hätten sich schon vor dem Exitus durch besonders niedrigen Blutdruck, Erbrechen, Durchfall und Lumbalschmerz ausgezeichnet. Diese von den französischen Autoren (Paisseau und Lemaire [76]) festgestellten pathologisch-anatomischen Veränderungen führte sie zur Anwendung der Adrenalinmedikation bei Fällen mit niedrigem Blutdruck und Neigung zu Kollapsen.

### Diagnose der Malaria.

Die Diagnose der Malaria wird ermöglicht durch die Temperaturkurve, das klinische Bild und die mikroskopische Untersuchung. Wenn auch letztere den wichtigsten Teil der Untersuchung darstellt, so darf doch die Bedeutung der klinischen Untersuchungsmethoden nicht unterschätzt werden. In der neueren Literatur findet sich hierüber wenig prinzipiell Neues, immerhin verdienen verschiedene während des Krieges auf klinischem Gebiet gemachte Erfahrungen Besprechung.

Was die Bedeutung des Fiebers anlangt, des charakteristischsten kli-

nischen Symptoms, so sind wir zwar immer noch nicht genau über die direkte Ursache desselben unterrichtet. Sicher ist, daß die Zahl der im Blut kreisenden Merozoiten nicht in Parallele zu stehen braucht mit der Höhe des Fiebers. Nicht in dem sichtbaren Akt des Ausschwärmens und Eindringens der Merozoiten in die Blutkörperchen muß die Erklärung des Fiebers gesucht werden, sondern in der Produktion von pyrogenen Substanzen, die unter besonderen Umständen vielleicht schon in sessilen Blutgewebszellen gebildet werden (zit. nach Maliwa [60]). Auf die Wichtigkeit richtig durchgeführter Temperaturkurven muß bei Tertianen und Quartanen bei der Kürze der Anfälle, die sich zwischen 6 Uhr morgens und 6 Uhr abends abzuspielen pflegen, für die Differentialdiagnose besonderer Wert gelegt werden. Bei Tropica, wo der Anfall meist länger (16—18 Minuten und mehr) dauern kann, ist, wie Schittenhelm und Schlecht hervorheben, ebenfalls eine mindestens 4stündige Messung erforderlich, da sonst die richtigen Spitzen nicht zum Ausdruck kommen. Gerade die hohen Spitzen sind aber im Gegensatz zu den breitbasigen Erhebungen mit stumpfem Gipfel, wie sie für das Wolhynische Fieber charakteristisch sind, differentialdiagnostisch wichtig. Nocht (2) weist in dem neu erschienenen Lehrbuch über Malaria darauf hin, daß unrichtige Messungen zu einer ganz irrümlichen Beschreibung der mazedonischen Malaria geführt haben, die nach Amend-Delille, Paiseau, Alrami, Lemaire unter einem typhusähnlichen Bild verlaufe (*Continue palustre à l'allure typhoïde*) und daß das auch noch bei den ersten Rezidiven zu beobachten sei (*période des réchutes*). Erst nach längerem Aufenthalt in Mazedonien „mildere“ sich die Tropicainfektion zu einzelnen getrennten, dann häufig im Quotidianatypus auftretenden Anfällen. (Siehe später unter Mischinfektionen mit Typhus.)

Die Regel, mindestens 4malige, nach Nacht 6—8malige Temperaturmessungen zu machen, wenn man sich über den Verlauf einer Malaria ein typisches Bild machen will, vor man sich dazu entschließt, einen besonderen Ortscharakter einer Malaria konstruieren zu wollen, kann daher nicht eindringlich genug wiederholt werden, ebenso wie die, zwar auch allgemein bekannte, aber doch nicht genügend beachtete Regel, die Blutentnahme zur mikroskopischen Untersuchung erst während des Fiebers und vor Chininapplikation vorzunehmen. Für die die Untersuchungen vornehmenden Laboratorien ist es immer von Vorteil, zu wissen, in welchem Stadium des Fiebers die Blutentnahme gemacht worden ist. Da gelegentlich, namentlich bei Tropica, die erste mikroskopische Untersuchung negativ verlaufen kann, so kann sich bei negativem Untersuchungsergebnis je nach dem Kurvenbild die Möglichkeit ergeben, daß seitens des Laboratoriums noch eine zweite Blutentnahme zur Sicherung der Diagnose empfohlen wird. Gerade bei der Malaria ist die rasche und präzise Zusammenarbeit zwischen Laboratorium und behandelnden Ärzten unerlässlich. Die Feststellung des Fieberturnus ist für die klinische Differenzierung der 3 Malariaformen bzw. von Mischinfektionen untereinander, ebenso für die Abgrenzung des Wolhynischen Fiebers von Bedeutung. Ein fünftägiger oder längerer Fieberturnus spricht gegen Malaria. Ob auch bei dem wolhynischen Fieber, quotidiane und tertiane Fieberformen, vorkommen können, die die klinische Unterscheidung von Malaria fast unmöglich machen könnten, ist unsicher. Bei unklaren Fieberkurven und negativem Blutbefund kann *ex juvantibus*, je nach der Beeinflussung durch Chinin die Diagnose gestellt werden. Von

den Beschreibern des Krankheitsbildes des Wolhynischen Fiebers, z. B. von Jungmann, wird behauptet, daß eine Kombination mit Malaria möglich sei und daß gerade bei diesen Fällen am Anfang der Plasmodiennachweis schwieriger gelingen solle. Erfahrungen über Vorkommen von Fünftagefieber in Malariagegenden in sensu strictiori liegen jedoch nicht vor.

Wichtig und weiterer Nachprüfung bei zu begutachtenden Kriegsteilnehmern würdig erschiene unter den neueren klinischen Beobachtungen der Hinweis von Lehotay (zit. aus Morawitz [127]), daß bei tropischer Malaria chronica Untertemperaturen (unter 36°) häufig und als direkt diagnostisches Moment für das Bestehen einer latenten Malaria zu verwerten seien. Ebenso ist erwähnenswert, daß von Plehn (25) auf die bei Malariakranken auch im Intervall gelegentlich vorkommende Blutdrucksenkung als diagnostisches Mittel hingewiesen wurde.

Die klinische Bedeutung der Milz- und Leberperkussion zur Diagnose der Malaria ist neuerdings wieder erweitert worden. Bei frischen Fällen von Malaria braucht — wenigstens bei Tropica — bekanntlich eine Milzschwellung nicht vorhanden zu sein. Nach Zuelzer schwellen periodisch bei jedem Anfall im weiteren Verlauf der Erkrankung Milz und Leber an, um dann wieder abzuschwellen. Je länger die Malaria dauert, desto mehr kommt es zur Ausbildung eines Milztumors, der verschiedene Größen erreichen kann, die man nach dem Ziemannschen Schema in die 4 Grade einzuteilen gewöhnt ist:

1. Grad: eben fühlbarer Tumor unter dem Rippenbogen.
2. Grad: Tumor zwischen Nabel und Rippenbogen.
3. Grad: bis Nabel reichend.
4. Grad: über Nabel reichend.

Besonders bei jugendlichen Individuen (bis zum 15. Jahr) sind bei chronischer Malaria die *gâteaux de la fièvre* bekannt, die zur Bestimmung des Milzindex in einer Gegend zur Feststellung des Grades der Verseuchung für epidemiologische Feststellungen verwertet werden. Unter den chronischen, mit Milztumor verlaufenden Fällen kommt eigentlich differentialdiagnostisch nur Kala-azar in Betracht. Die Differentialdiagnose ergibt sich aus dem fehlenden Plasmodienbefund.

Erscheinungen von seiten der Haut in Gestalt von Exanthenen können gelegentlich bei Malaria vorkommen. Französischerseits wurde über das Vorkommen purpuraähnlicher Eruptionen berichtet (Rathery und Levy [87]).

Für die klinische Diagnose ist weiter die Hautfarbe zu verwerten. Das blasse, graue oder gelbliche Aussehen, das bei Südländern zwar oft durch das dunkle Hautkolorit verdeckt wird, ist ein für Malaria verdächtiges klinisches Zeichen, das zur Untersuchung des Blutes Veranlassung geben muß. Schittenhelm und Schlecht (129) erwähnen gelegentliches Auftreten von Ödem der Haut, wobei Morawitz allerdings darauf einwendet, ob bei diesen Fällen nicht erhöhte Ödembereitschaft bestanden hat und die Malaria nur die letzte auslösende Ursache gespielt haben mag. Was sonstige Erscheinungen von seiten der Haut anlangt, so ist, wie oben erwähnt, außer Herpes und Erythemen auch das Vorkommen von Exanthenen beschrieben worden, was jedoch nach Nocht und Mayer näherer Nachprüfung bedürftig ist. Was sonstige Veränderungen seitens der Haut anlangt, so ist bemerkenswert, daß nach den Beobachtungen des Referenten gar nicht selten

bei chronischer Malaria larvierte Anfälle mit Ikterus einhergehen können. So konnte unter einer größeren Zahl von mit subakutem Fieber einhergehenden Ikteruserkrankungen vom Referenten in der Dobrudscha in ca. 10% nachträglich Malaria festgestellt werden. Schwererer Ikterus mit Fieber kann zur Differentialdiagnose mit Rekurrens eventuell auch Weilscher Krankheit Anlaß geben. Jedoch stellt sich bei den mit starkem Ikterus und galligem Erbrechen einsetzenden Malariafällen Hämoglobinurie meist gleichzeitig ein, so daß die klinische Diagnose ohne weiteres klar wird. Kasuistische Beiträge zur Klinik des Schwarzwasserfiebers liefern Mühlens (13), ferner Seyfarth (18) und Wiener (135) nach im Krieg gewonnenen Erfahrungen. Die Gefahr des Auftretens von Schwarzwasserfieber wächst mit der Länge des Aufenthaltes in Malariagegenden. So zeigte sich, daß unter den bulgarischen Truppen, die bereits im 2. und 3. Jahr in Mazedonien bzw. Thrazien standen, relativ häufig Schwarzwasserfieberanfälle auftraten, während sie im 1. Jahr des Aufenthaltes noch nicht vorkamen (Seyfarth [57]). Für die Theorie des Schwarzwasserfiebers wird von de Raadt (15) ein neuer Beitrag geliefert. Die Prädisposition zu Schwarzwasserfieber ist auf das Auftreten „bivalenter“, d. h. sowohl parasitizider wie hämolytischer Ambozeptoren zurückzuführen. Der Ausbruch der Krankheit ist aber abhängig vom Komplementgehalt des Blutes. Interessant und jedenfalls zur weiteren Nachprüfung außerordentlich anregend sind die von Raadt angestellten Versuche am gesunden und malaraiainfizierten Menschen, wonach bei letzterem unter dem Einfluß von Chinin eine „riesenhafte“ Vermehrung stattfindet (zwischen 50—300% im Gegensatz zum normalen Organismus, wo durch Chinin entweder überhaupt kein oder nur geringes Steigen (bis 50%) des Komplementtiters erfolgt). Wie weit die aus diesen Versuchen gezogenen theoretischen Schlußfolgerungen durch Einführung komplementbindender Substanzen (Ambozeptoren) oder von auf menschliches Präzipitinogen passenden Präzipitinen, den Komplementgehalt herabzusetzen, für die praktische Verwendung zur Vorbeugung des Schwarzwasserfieberanfalls Verwendung finden können, erscheint allerdings vorläufig noch ungewiß.

Eine andere Erklärung des Schwarzwasserfiebers gibt neuerdings Hanne mann (134). Nach ihm beruht die Ursache des Schwarzwasserfiebers in einer reflektorischen Abdominalstauung. In den Milzkapillaren käme es dann zu einer stärkeren Erythrozytenphagozytose und zum Abbau von Erythrozyten in Milz und Leber. Wenn die Leber diese freien Hämoglobinreste nicht mehr schnell genug umwandeln könne, träte die Hämoglobinurie auf.

Die Bedeutung des Urobilinnachweises für die klinische Diagnose der Malaria wird von Soerensen (64) hervorgehoben. Er benützt ihn nicht nur zur Prognose der frischen Malaria, sondern will auch die Urobilinurie zur Vorausbestimmung von Rezidiven benützen können. Differentialdiagnostisch kommt der Urobilinnachweis für die Unterscheidung vom wolhynischen Fieber in Betracht, wo sich niemals Urobilinurie findet. Nach Sa u p e ist ähnlich wie die Urobilinurie auch die Urobilinigenurie ein außerordentlich konstantes Symptom bei frischer Malaria. Dagegen ist bei der latenten Malaria eine Vermehrung nicht nachzuweisen.

Den Ausschlag für die Diagnose der Malaria bildet immer die mikroskopische Untersuchung. Für die praktischen Zwecke der Malariabekämpfung hat sich die von R u g e - R o ß eingeführte Methode des dicken Tropfens am meisten bewährt. Sie hat den doppelten Vorteil, daß einerseits auch von einem in der

Herstellung guter Blutausstriche nicht bewanderten Personal im Massenbetrieb die Anlegung von Präparaten zur Einsendung in die Untersuchungsstellen leicht und rasch von statten gehen und andererseits in den Laboratorien die Arbeit erleichtert und beschleunigt werden kann, da die Durchsicht eines dicken Tropfens ungleich viel weniger Zeit kostet als die eines Ausstrichpräparates.

Bei spärlichem Parasitenbefund ist die Wahrscheinlichkeit, vereinzelte Plasmodien im dicken Tropfen zu finden, eine viel größere als in einem Ausstrichpräparat auch bei sorgfältiger Untersuchung, da man in einem Gesichtsfeld eines dicken Tropfens eine viel größere Menge Blut auf einmal übersehen kann. Wenn auch die morphologischen Details des Blutbildes beim dicken Tropfen verloren gehen, so ist es doch für den in der Methode Geübten leicht, auch sonstige Anhaltspunkte für die Beurteilung zu finden. So kann auch im dicken Tropfen ein Vorwiegen der mononukleären gegenüber den polynukleären Leukozyten und bestehende Eosinophilie erkannt werden. Besonders wichtig hat sich aber in der Praxis der von Schilling (66 und 67) gegebene Hinweis gezeigt, daß man schon im dicken Tropfen durch eine Basophilie der Erythrozyten auf die richtige Spur geführt werden kann, was bei fehlendem bzw. spärlichem Parasitengehalt von Nutzen sein kann. Die basophile Punktierung der Erythrozyten ist nichts anderes als eine umgewandelte Polychromasie, die bei jeder Anämie, abgesehen von der aplastischen, sich findet. Werden die polychromatischen Elemente von einer Schädigung getroffen, so verklumpen die diffusen blauen Massen zu einer scharfen Punktierung und das Rot erscheint als klarer Untergrund. Basophil punktierte Erythrozyten finden sich, wie Schilling hervorhebt, am meisten in der Periode, in welcher die Plasmodien durch Chinin bekämpft und bereits Heilungsvorgänge durch Bildung neuer Blutzellen eingeleitet werden, also etwa am 2. bis 3. Tag nach der Chininbehandlung. Sie kommt vor, nicht nur bei frischen Malariafällen während des Umschlages zur Besserung, sondern eigentlich immer, solange die Infektion latent bleibt. Die basophile Substanz, wie sie bei schweren Anämien in Erscheinung tritt, ist ganz anders verteilt. Sie findet sich in Form eines feinen Netzwerkes an Stelle der durch die Einwirkung der Farblösung bei der dicken Tropfenmethode aufgelösten Erythrozyten. Bei der malarischen Anämie ist die basophile Substanz in Form von scharfen Punkten, die oft wie Kokken aussehen, angeordnet, so daß ein einziger Blick ins Mikroskop oft schon genügt, um ein Präparat als verdächtig anzusprechen und zum genaueren Durchmustern auf Parasiten auffordert. Gerade im Massenbetrieb hat sich die dicke Tropfenmethode unter besonderer Beachtung der Anordnung der basophilen Substanz im Untergrund so bewährt, daß es heutzutage als Regel gilt, eine negative Diagnose auf Malaria ohne Durchsicht eines dicken Tropfens bloß auf ein Ausstrichpräparat hin, nicht abzugeben.

Verbesserungen in der dicken Tropfenmethode sind versucht worden. Bei der Methode von Heller (69) wird das Blut mit dem mehrfachen Volumen 1%iger Essigsäure versetzt und zentrifugiert, der zentrifugierte Bodensatz mit Methylalkohol fixiert und gefärbt. Das von Hallenberger (70) angegebene Verfahren lehnt sich in gewisser Weise an das Baß-Johnssche Kulturverfahren der Malariaparasiten an. Durch Venenpunktion gewonnenes Blut wird mit 2%iger Natriumzitratlösung versetzt und zentrifugiert. Im Zentrifugenglas sichten sich dann von unten nach oben Erythrozyten ohne Para-

siten, parasitenhaltige Erythrozyten, Leukozyten, Serum. Von der obersten Schicht, in der sich alle Parasitenformen mit Ausnahme der kleinen Ringe befinden, wird abpipettiert, in ein schmäleres Zentrifugenröhrchen übertragen und wieder zentrifugiert. Die oberste Schicht wird mit einer Kapillare aufgezogen, das Ende der Kapillare in der Flamme geschlossen und wieder zentrifugiert. Danach findet sich eine schmale, graue Leukozytenschicht, eintauchend in die Blutsäule. Aus der 1—2 mm unterhalb der Leukozytenschicht abgeschnittenen Kapillare wird Material zur Anlegung von Ausstrichen bzw. zu dicken Tropfen entnommen. Das Verfahren wird bei Malaria tertiana als sicher bezeichnet, kann jedoch bei Malaria tropica gelegentlich versagen. Praktisch dürften diese Verbesserungen deswegen keine Rolle spielen, da der Hauptvorteil des dicken Tropfens ja der ist, daß er eine Erleichterung für die ein-sendenden Stellen darstellt, während diese angeführten Modifikationen nur dort möglich sind, wo das Blut an Ort und Stelle verarbeitet werden kann.

Wenn die dicke Tropfenmethode als souveränste Methode im Massenbetrieb betrachtet werden muß, so kann natürlich für die ferneren Details, für die Veränderungen der Erythrozyten und des lymphozytären Blutbildes nur der Ausstrich in Betracht kommen<sup>1)</sup>. Ebenso dürfte eine sichere Diagnose der Quartana nur im Ausstrichpräparat möglich sein, da sich im dicken Tropfen die Unterschiede von den Tertianaparasiten zu sehr verwischen. Auch ist nur im Ausstrich die für Tertiana charakteristische Vergrößerung der befallenen Erythrozyten erkennbar, ebenso wie die Schüffnersche Tüpfelung und die Maurersche Fleckung.

Um letztere deutlich zur Darstellung zu bringen, wurde von Walterhöfer (68) vorgeschlagen, auch die Ausstriche — ähnlich wie die Tropfenpräparate — vor der Färbung mit Giemsalösung nicht zu fixieren, da das Hämoglobin die Tüpfel und Flecken verdecke. Nach Walterhöfer lassen sich die Flecken bei Tropicana als toxische Schädigung erklären, während die Tüpfel bei der Tertiana nach der Schaudinnschen Erklärung nichts anderes sind als Reste des im erwachsenen Erythrozyten diffus verteilten Kerns. Dadurch erklärt es sich auch, daß die Flecken niemals alle zu gleicher Zeit auftreten, sondern einer nach dem anderen. Die Tüpfelung der Erythrozyten bei Tertiana ist immer zahlreicher, regelmäßiger und feiner angeordnet. Die Deutung der Tüpfel als weniger leicht resorbierbare Bestandteile ehemaliger Kernsubstanz wird außer von Schaudinn auch von Nocht und Mayer gestützt.

Über die zahlenmäßige Feststellung der Plasmodien beschäftigen sich einige Arbeiten der Kriegsliteratur. Nach Werner (71) und Ballin (72) wird die Leukozytenzahl in Beziehung zur Plasmodienzahl gebracht und daraus die auf die Bluteinheit treffenden Parasiten errechnet. Nach Böhm (73) schwankt die Zahl der Plasmodien im Anfall zwischen 10 000—13 000 pro cem, doch gibt es auch Fälle, wo sie nur 5000 erreicht. Die Zahl der Plasmodien ist überhaupt, namentlich bei Tropicana, schwankend und braucht durchaus nicht mit der Fieberhöhe in Parallele zu stehen. Nach Maliwa (60) muß die Erklärung des Fiebers in der Bildung einer pyrogenen Substanz, die von den Plasmodien, vielleicht auch von den roten Blutkörperchen gebildet wird, gesucht werden. Auffallend

<sup>1)</sup> Es hat sich daher in den meisten Untersuchungsstellen die Gewohnheit eingebürgert, von den versendenden Stellen aus je 1 dicken Tropfen und je 1 Ausstrichpräparat sich einsenden zu lassen.

ist, daß gerade bei den schwersten Formen sich meist wenig Parasiten bei der ersten Untersuchung im peripheren Blut finden.

Wie weit in solchen Fällen die Punktion der Milz zum Nachweis von Parasiten empfohlen werden kann, bleibt, da der Eingriff nicht als unbedenklich bezeichnet werden kann, dem Verantwortungsgefühl des behandelnden Arztes überlassen. Ziemann, Manson raten die Milzpunktion nur unter ganz besonderen Voraussetzungen und aus dringenden Gründen an, z. B. bei Sicherung der Differentialdiagnose gegenüber Kala-azar, da sich im Milzpunktat bei Kala-azar die durch die Form und das Vorhandensein von 2 Chromatin-kernen charakterisierten, speziell in den mononukleären Zellen liegenden Leishmannschen Körperchen leicht nachweisen lassen. Der in der früher erwähnten Arbeit von Appel und v. Heinrich für differentialdiagnostische Zwecke in solchen Fällen wichtige Nachweis von Restkörpern bei *Malaria tropica* könnte hierbei von Nutzen sein, sofern die Angaben der Autoren weitere Bestätigung erfahren sollten. Nach ihren Angaben sollen die beschriebenen Restkörper beim Fehlen der gewohnten Ringe und Gameten die Diagnose der *Tropica* mit Sicherheit zu stellen gestatten.

Was den unter „Therapie der Malaria“ noch zu besprechenden diagnostischen Wert der Provokationsverfahren anlangt, so verhält sich Ziemann diesen Methoden in ihrer diagnostischen Bedeutung gegenüber ablehnend, weil sie unsicher seien und kostbare Zeit verloren ginge. Eine große Bedeutung kann dagegen beim Fehlen von Parasiten im peripheren Blut die Berücksichtigung des weißen Blutbildes, namentlich die Feststellung einer Mononukleose haben. Zweig und Matko (79) weisen darauf hin, daß mononukleäre Leukozyten schon ohne Chinintherapie im Malarikerblut auftreten und öfters Pigmentkernchen und Vakuolen aufweisen. Nach Chinininjektionen findet sich eine Vermehrung, die schon wenige Stunden nach der Injektion beginnt und nach 8—9 Stunden ihr Maximum erreicht. Es treten hierbei auch gelegentlich Teilungsformen auf. Eine Arbeit von Engel (80) beschäftigt sich mit dem Verhalten der weißen Blutkörperchen während und nach Überstehen der Krankheit. Was zunächst die Neutrophilen anlangt, so zeigt sich bei  $\frac{2}{3}$  eine Verminderung derselben, die nach dem Überstehen der Krankheit zugunsten der anderen weißen Blutzellen noch weiter heruntergehen. Anfänglich finden sich viele Stabförmige, was auf einen lebhaften Verbrauch dieser Zellen während des Bestehens der Infektion schließen läßt. Nach dem Überstehen der Krankheit nehmen auch die unreifen und Jugendformen ab. Während der Infektionszeit des Blutes fehlen die Eosinophilen nach Engel bzw. betragen dieselben höchstens 1—2%. Nach Ablauf der Malaria schnellen aber nach Engel die Eosinophilenzahlen erheblich in die Höhe (bis zu 13%!). Engel enthält sich einer Bemerkung, wie weit aus hohen Eosinophilenzahlen bei fehlendem Parasitenbefund ein diagnostischer Schluß auf einen vorausgegangenen Malariaanfall gezogen werden darf, es sei hier nur nebenbei erwähnt, daß in Malariagegenden, wo, wie z. B. dies in Mazedonien und Thrazien der Fall war, mit einem hohen Prozentsatz von Darmparasiten gerechnet werden muß, eine Eosinophilie auch auf Eingeweidewürmer zurückgeführt werden kann. Was die Mononukleären anlangt, so weist Engel mit Recht darauf hin, daß selbst für einen erfahrenen Blutkenner die Unterscheidung der verschiedenen großen, einkernigen Leukozyten, d. h. der großen Mononukleären und Über-

gangformen, der Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten, der großen, schmal und breit protoplasmatischen Lymphozyten mit und ohne azurophile Granulation sowie die pathologischen großen Lymphoidzellen und Riederformen, namentlich bei nicht ganz gleichmäßiger Beschaffenheit der Farblösungen, erhebliche Schwierigkeiten machen kann. Er glaubt, daß unter großen Mononukleären von den einzelnen Autoren, die eine erhebliche Vermehrung dieser Zellen bei Malaria beschrieben haben (Jarno, Ziemann, Rotky, Klieneberger), nicht immer dieselbe Zellart bezeichnet worden sei. Er behauptet auch, daß nach Ablauf der Malaria im großen und ganzen auffallend niedrige Prozentzahlen für diese Zellart zu verzeichnen seien. In einem Drittel seines Materials fand er allerdings auch eine Vermehrung zwischen 5 bis zu 16%. Nach Jarno (77) kann die Vermehrung sogar bis auf 15—34% gehen. Die Mononukleose muß trotz der Engelschen Angaben bei chronischer Malaria und fehlendem Parasitenbefund als ein wichtiges Unterstützungsmittel für die Diagnose betrachtet werden, wenn auch zugegeben werden kann, daß sie nicht notwendig im Gefolge der Malaria stehen muß. So erwähnt auch Ziemann in seinem Lehrbuch, daß er im Verlauf des Weltkrieges Beobachtungen machen konnte bei Offizieren und Soldaten, die sich im Osten eine scheinbar latente Malaria mit deutlicher Mononukleose, aber ohne Parasitenbefund geholt hatten und bei denen es nicht zu ausgesprochenen Fieberanfällen, sondern nur periodischen Temperaturerhöhungen um 0,2—0,3 Grad gekommen sei, unter gleichzeitigem Bestehen von großer Schlafsucht, Kreuz- und Gliederschmerzen. Systematische Chininkur schaffte in solchen Fällen rasch Heilung. Außer zur Diagnose der Malaria wird von verschiedener Seite auch darauf hingewiesen, daß Mononukleose für die Beurteilung des erreichten therapeutischen Effekts verwertet werden könne, insofern als Bestehenbleiben von Mononukleären und Übergangsformen nach einer Malariakur noch darauf hindeuten, daß mit Rückfällen zu rechnen ist und die Behandlung noch nicht abgeschlossen werden darf.

Wenn wir am Schluß noch auf die Arbeiten aus der Kriegsliteratur eingehen, die sich mit serologischen Untersuchungen zur Feststellung der Diagnose beschäftigen, so haben dieselben nichts wesentlich Bemerkenswertes gebracht. Der von Prins (81) gemachte Vorschlag, Wassermann-Reaktionen bei Malariaverdacht vornehmen zu lassen und positiven Ausfall der Reaktion bei „sicherem (!) Ausschluß von Lues“ für die Diagnose der Malaria mitzuverwerten, muß, wie Morawitz hervorhebt, mit Recht verworfen werden. Gang abgesehen davon, daß Wa-Reaktion nach dem Anfall durchaus kein regelmäßiges Vorkommnis ist, nach den Untersuchungen von Meyerstein (82) allerdings unter Verwendung von dem hierzu am günstigsten sich erweisenden ätherischen Herzextrakt in 50—80% der Fälle, dürfte mit der Benützung einer nicht dafür spezifisch eingestellten Reaktion die Klärung eines Krankheitsbildes nicht erreicht werden. Wohl aber lassen umgekehrt die bei Malaria angestellten Wassermannschen Untersuchungen die Vorsichtsmaßregel am Platze erscheinen, die Anstellung einer WaR. zur Diagnose einer etwa bestehenden gleichzeitigen Lues mindestens erst 10 Tage nach Überstehen des letzten Anfalls vorzunehmen, da sie nach Meyerstein nach dieser Zeit nur mehr selten positiv ausfällt. Nach ihm ist der Zeitpunkt, wo die WaR. am häufigsten (70—80%) positiv ausfällt, zwischen 5.—8. Tag nach dem Fiebersausbruch gelegen. Vergleiche

mit anderen Serumreaktionen, z. B. mit der Sachs-Georgischen Reaktion zwecks Abgrenzung des unspezifischen Wa bei Malaria von dem spezifischen Wa bei Lues, fehlen.

Ebenso wenig sicher sind Versuche, die antihämolytische Wirkung des Malarikerserums zur Diagnose heranzuziehen. Nach Walter Plewny (90) besteht eine solche gegenüber der Wirkung von hypotonischen Kochsalzlösungen bzw. destilliertem Wasser. Zu den Versuchen wurden Erythrozyten von Malarikern, Nichtmalarikern sowie von Kaninchen verwendet. Bemerkenswerte Unterschiede bei der Verwendung von Blutkörperchen von Malarikern und Normalen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bestehen nicht. Was jedoch die angebliche Schutzwirkung des Malarikerserums gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen anlangt, so kommen hier zu viel unkontrollierbare Faktoren, namentlich der schwankende Salzgehalt des Blutserums, in Frage, als daß die Reaktion für Meßzwecke verwertbar erschiene. Ganz ähnlich steht es mit der antihämolytischen Wirkung des Malarikerserums gegenüber Saponin. Eigene vom Referenten in dieser Richtung angestellte nicht veröffentlichte Untersuchungen zeigten zwar, daß das Serum von chronischen Malariakranken, namentlich solchen mit stark herabgesetzten Erythrozytenzahlen, eine starke antihämolytische Wirkung gegenüber lösenden Saponindosen hat. Für Meßzwecke kann die Reaktion aber deswegen nicht verwertet werden, weil die antihämolytische Wirkung des Normalserums keine individuell konstante ist.

Ebenso ist für die Diagnose der Malaria bzw. die Kontrolle des therapeutischen Effekts im Verlauf der Behandlung die von Hirschfeld (84) beschriebene Reaktion kaum zu verwerten, wonach im Oxalatblut die Erythrozyten sich mit einer Geschwindigkeit zu Boden setzen, die ungefähr dem Grade der Anämie entspricht. Durch Zusatz von Normalplasma zu normalem Blut, also durch künstliche Hypoglobulie, könne das gleiche Phänomen erzielt werden.

### Beziehungen der Malaria zu anderen Erkrankungen.

Manche im Laufe der Malariaerkrankung auftretende Erscheinungen können zu Verwechslungen mit anderen Erkrankungen Anlaß geben. Es beschäftigen sich daher eine Reihe von Arbeiten mit der Differentialdiagnose von anderen ähnlichen Krankheitsbildern. In erster Linie ist hierbei des Fünftagefiebers zu gedenken, mit welchem Malaria oftmals verwechselt worden ist. In den eigentlichen Malariagegenden ist allerdings das Fünftagefieber überhaupt nicht beobachtet worden, was ebenso wie das Vorkommen dieser Erkrankung im Winter von vorneherein auf die ätiologische Verschiedenheit beider Erkrankungen hinweist. Auf die Differentialdiagnose wird in der Monographie von Jungmann über das wolhynische Fieber (Springer 1919) besonders Bezug genommen. Dysenterieforme Malaria wurde in Mazedonien (Mühlens, Wörner), Thrazien (Seyfarth), Albanien (Engling) oftmals beobachtet. Seitens der Franzosen und Engländer ist an der Dardanellen- und Salonikifront festgestellt worden, daß unter scheinbarer Malariadysenterie sich sehr häufig echte Amöbendysenterie verbarg, die auf Emetin prompt reagierte. Über die pathologisch-anatomischen Vorgänge bei dysenterieformiger Malaria ist durch neuere Beobachtungen nichts bekannt. Wörner bezweifelt mit Recht, daß es hier zu tiefgreifenden Veränderungen kommen könne, wie

es in der älteren Literatur behauptet ist. Klinisch kann die Differentialdiagnose von bakterieller und Amöbendysenterie höchstens *ex juvantibus* aus dem Verhalten gegenüber Chinin gestellt werden. Seyfarth hebt hervor, daß sich sehr häufig Chininresistenz durch Mischinfektion mit echten Dysenterieerregern und der dadurch bedingten schlechten Resorption des Chinin erklären lasse. Auch Haberlandt betont die Notwendigkeit bakterieller Untersuchung und gleichzeitiges Bestehen echter Dysenterie auszuschließen. Das gleiche gilt vom Paratyphus A, dessen ausgesprochene Neigung zu Morgenremissionen zu Verwechslung mit Malaria Anlaß geben kann. Mühlens hat allerdings in Mazedonien öfters Komplikationen von Malaria mit Paratyphus A festgestellt. Ebenso ist es bei der Beurteilung von tropischer Malaria mit Typhus. Mischinfektionen sind während des Krieges öfters beobachtet und beschrieben worden (Koch und Lippmann [90], Gioseffi [91]). Nach Ziemann können beide Erkrankungen bei der Mischinfektion sich in der Wirkung summieren bzw. einer der beiden Komponenten in den Vordergrund treten. Mit der Hineindeutung von Malariazacken in Kontinuakurven muß, wie Koch und Lippmann hervorheben, ohne jedesmalige Blutuntersuchung vorsichtig verfahren werden.

Was die schweren komatösen Formen anlangt, so ist die Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen mit akuter Meningitis erst durch die neueren pathologisch-anatomischen Arbeiten von Dürck klar geworden. Während man bisher als Ursache der Gehirnerscheinungen bei akuten komatösen Formen nur von der Anhäufung von Plasmodien und ihren Zerfallsprodukten in den Gefäßen des Gehirns wußte, die gelegentlich als Folge der Endothelschädigung der Kapillaren zu punktförmigen Hämorrhagien in der Gehirnssubstanz führen, ist durch Dürck erwiesen, daß es auch zu Infiltraten der Meningen kommen kann, die schon makroskopisch den Eindruck einer eitrigen Meningitis erwecken können. Als wichtigste Neuerung in der pathologischen Anatomie der Malaria ist das von Dürck behauptete Vorkommen von umschriebenen Zellknötchen in der weißen Substanz durch gewuchertes Gliagewebe zu betrachten, die er wegen der großen histologischen Ähnlichkeit mit submiliaren Tuberkeln in die Gruppe der infektiösen Granulome rechnet. Über die klinischen Erscheinungen von Malaria komatosa finden sich in der früher erwähnten Arbeit von Wörner Angaben über Beobachtungen in Mazedonien und Südthrazien. Psychosen in Form von Delirien und unter dem Bild von Erschöpfungspsychosen sind häufig, es wird auch über einen Fall von Polyneuritis mit pseudotabischen Symptomen berichtet. Komplikationen von seiten der Niere sind selten. Bei chronischer Nephritis kann nach Riebold (97) infolge Hinzutretens von Blutdrucksenkung, die als toxische Wirkung der Malaria auf das Vasomotorenzentrum sich häufig als Nachkrankheit geltend macht, eine Verschlimmerung des Gesamtbildes hervorgerufen werden. Unter den Nachkrankheiten überwiegen nach May die nervösen Komplikationen, sei es in Form allgemeiner Nervosität, psychischer Verstimmung, Schlaflosigkeit, nervöser Tachykardien wie auch in Form von organischen Nachkrankheiten, wie Myelitis und dem Symptomenbild von Zerebrospinalmeningitis. Außerordentlich wichtig in Anbetracht der neuen pathologisch-anatomischen Befunde von Dürck ist die Beschreibung eines Falls von Büchert (92), der unter dem Symptomenbild einer multiplen Sklerose (lallende Sprache, Incontinentia urinae, Bewußt-

losigkeit) verlief, nachdem Dürck in der oben erwähnten Arbeit schon ausspricht: „Man wird geradezu sagen können: „Das Malariagranulom kann der Jugendzustand der multiplen sklerotischen Herde sein““.

Die durch gleichzeitige Infektion mit Influenza verbundenen Komplikationen schildert Matko (96). Die ungünstige Wirkung des Zusammenstreffens beider Erkrankungen geht aus der hohen Mortalität (78%) hervor. Je kürzer der letzte Anfall zurückliegt, desto ungünstiger gestalten sich die Prognose. Ahlborn (89) weist allerdings darauf hin, daß eine große Anzahl von diagnostischen Irrtümern gerade bei den im letzten Jahr gehäuften Influenzaerkrankungen in Deutschland unterlaufen sei. So wurde z. B. von ihm in Hamburg bei nahezu der Hälfte von unter der Diagnose Influenza eingelieferten Kranken positiver Plasmodienbefund erhoben.

Über die dispositionserhöhende Wirkung überstandener Malaria gegenüber anderen Erkrankungen ist wenig bekannt. Dagegen wird durch überstandene Erkrankungen anderer Art, namentlich Fleckfieber, Typhus und Rekurrens, auch Tetanus, nach Verwundungen und Operationen sehr häufig eine latente Malaria wieder zum Ausbruch gebracht.

Vielfach wurde während des Krieges die Möglichkeit einer Kombination von Malaria mit Skorbut erwähnt, welche auch die Verlaufsart des Rekurrens ungünstiger gestalten kann. Die Differentialdiagnose kann schwierig sein, da nach Hannemann auch bei Malaria Hautmanifestationen verschiedenster Art, Urticaria scarlatiniforme, pustulöse wie morbilliforme Exantheme, Erythema multiforme, nodosum, Pemphigus, Ekthyma sowie auch Hämorrhagien, ähnlich wie bei Morbus Werlhoffii auftreten können. So wird z. B. in einer Arbeit von Rathery und Levy (87) über den Ausbruch eines purpuraähnlichen Exanthems in Gestalt von 1—5 Frankstückgroßen roten Flecken berichtet, das bei einem Malariker in unmittelbarem Anschluß an einen Anfall mit positivem Parasitenbefund aufgetreten war. Die Differentialdiagnose, ob es sich um echten Morbus Werlhoffii, Skorbut bzw. Malariakomplikation handelt, kann bei larvirter Malaria schwierig sein.

In einem Fall gelang es Hannemann, einen Fall von Skorbut-Malaria als Chininidiosynkrasie zu erklären. Die Hautblutungen traten immer bei Chiningaben auf, um bei Absetzen des Chinins wieder in wenigen Tagen zu verschwinden.

Was die Frage eines Antagonismus zwischen Malaria und anderen Erkrankungen anlangt, wie früher ein solcher von Löffler zwischen Malaria und Karzinom behauptet worden ist, so ist ein solcher neuerdings von Appel (95) zwischen Malaria und serpiginösem Schanker behauptet worden. Er hatte in 4 Tertianafällen eine angeblich außerordentlich günstige Wirkung der Tertianainfektion auf den Heilungsverlauf des Schankers gesehen und in 3 vorher hartnäckig jeder Behandlung trotzensen Fällen von Schanker durch künstliche Infektion mit Malariablut die Heilung angeblich beschleunigen können. Wie weit derartige Beeinflussungen durch direkten Antagonismus erklärt werden können, oder als indirekte Folgen durch Umstimmung des Organismus und unspezifische Aktivierung der normalen Schutzkräfte des Organismus, eventuell als reine Fieberwirkung aufgefaßt werden müssen, würde weiterer Untersuchungen bedürfen.

Was die Beziehung der Leukämie zur Malaria anlangt, die von früheren

Autoren, z. B. Mosler (zit. aus Ziemanns Malaria), behauptet wurde, so dürfte eine neuere Arbeit von Rosenow (93) erwähnenswert sein, wonach eher ein Antagonismus zu bestehen scheint. Bezüglich der Differentialdiagnose sei auf die Verschiedenheiten der Reaktion des Körpers nach Adrenalininjektionen hingewiesen. Nach Putay (94) tritt nämlich bei Leukämien auf Adrenalininjektion (0,001 g) nicht nur eine auch bei Nichtleukämikern zu beobachtende Lymphozytenvermehrung, die zwischen 15—20% schwankt, ein, sondern gleichzeitig auch eine enorme Ausschwemmung von myeloischen Elementen je nach der Art der Leukämie. Bei Malaria kommt es durch Adrenalininjektionen zu einer Ausschwemmung von Malariaplasmodien in das Blut.

#### Arbeiten über Therapie, Chininresistenz, Provokationsverfahren.

Hinsichtlich der Therapie der Malaria sind eine Reihe von neuen Vorschlägen und Abänderungen gemacht worden. Was die Versuche anlangt, das Chinin völlig durch andere Mittel zu ersetzen, so müssen dieselben als gescheitert betrachtet werden. Das Optochin wurde von Lackmann und Wiese (98) bei Tertianen mit gutem Erfolg, weniger sicherer bei Tropica angewandt. Mit ähnlichem Erfolg benützten es Hatiegan und Döri (100). Jedoch ist, wie Wurmfeld (99) hervorhebt, die Gefahr der Augenschädigung und der höhere Preis des Mittels nicht geeignet gewesen, das Optochin für die Behandlung der Malaria weiter heranzuziehen. Das Methylenblau, von Ehrlich und Guttmann in die Therapie eingeführt, hat den Vorteil der Billigkeit und kann auch (intramuskuläre Injektionen von 2%iger Lösung) Erfolge geben, namentlich bei Fällen, wo aus irgendwelchen Gründen Chinin innerlich nicht gegeben werden kann. Jedoch ist es fraglich, ob es zu Dauererfolgen führt. Appel (102) kombinierte intravenöse Injektionen von 10 ccm einer 2%igen wässrigen Methylenblaulösung mit darauffolgender Injektion von 0,5 Neosalvarsan. Bei Tertianen sollen gute Erfolge zu verzeichnen gewesen sein, wobei allerdings nicht zu entscheiden ist, welchem Mittel die Hauptrolle zuzumessen ist. Argochrom (Methylenblausilber) setzt nach Plehn (110) das Fieber herunter, jedoch halten sich die Parasiten noch tagelang im peripheren Blut. Ebenso macht die Obliteration der benützten Vene und die starke Färbekraft das Mittel für Arzt und Patienten gleich unbequem. Das Kollargol erwies sich noch weniger wirksam als das Argochrom. Von Paschkes und Benkovic (106) wurde Urotropin in hohen Dosen (7—8 g pro die!) angewandt. Nucleohehyl in 4%iger Lösung zu 10 ccm 6—8 injiziert, soll nach Coglievena (107) Erfolg haben, ohne daß sich hierüber in der Literatur Nachprüfung finden. Die bei Trypanosomen wirksamen Farbstoffe haben sich nach Kalberlah und Schloßberger bei Malaria nicht bewährt.

Ein Vergleich über den Wert verschiedener Chininalkaloide wurde während des Krieges an der Hand größerer Versuche von Mac Gilchrist veröffentlicht, wonach ebenfalls dem Optochin keine besondere Bedeutung zugesprochen wird. Dagegen wird die bedeutende Überlegenheit des Hydrochinin hervorgehoben, die aus folgender Reihe erhellt, welche die nötige Gesamtalkaloidmenge in Gramm pro 70 kg Körpergewicht ergibt:

Hydrochinin	0,765 g	Chinoidin	1,12 g
Cinchonin	0,915 „	Optochin	1,22 „
Chinin	0,95 „	Chinoidin	1,79 „

Die Heilwirkung des Chinins ist durch Gesichtspunkte, die aus neueren Untersuchungen von Morgenroth sich ergeben und von Schilling und Böcker einer Nachprüfung unterzogen wurden, weiter geklärt worden. Danach besitzen die Erythrozyten eine größere Bindungskraft für Chinin als das Serum. Hierdurch sind 3 Möglichkeiten gegeben: 1. Die endoglobulären Parasiten werden intensiv angegriffen, 2. durch Transgression des Chinins können auch die extraglobulären angegriffen werden, 3. der Eintritt neuer Plasmodien in die chininbeladenen Blutzellen wird verhindert. Die Beobachtungen einer stärkeren Speicherkraft der Erythrozyten gegenüber dem Serum konnten von Schilling und Böcker beim Chinin bestätigt werden. Ausdehnungen der Versuche auf Salvarsan fielen dagegen negativ aus, letzteres hat keine organotropen Eigenschaften.

Das Chinin ist also nach wie vor als das souveräne Mittel der Malaria-therapie zu betrachten und alle Abänderungen und Verbesserungen hängen nur mit der Applikationsweise und eventueller Kombination mit anderen unterstützenden Mitteln zusammen.

Was die Applikation per os anlangt, so wird die alte Kochsche Methode, wonach 1 g Chin. muriaticum auf einmal auf nüchternem Magen 4—6 Stunden vor dem zu erwartenden Anfall gegeben wird, heute nicht mehr angewandt. Nur Brünn (22) empfiehlt — nach in Jerusalem bei einer Malariaepidemie mit beschleunigter Gametenbildung gewonnenen Erfahrungen — die einmalige Applikation des Chinins und befürwortet sogar größere Dosen. Ebenso hat Schilling für das akute Stadium zu Dosen von 2 g geraten, auch Schittenhelm und Schlecht geben erhöhte Dosen bis zu 1,5 g. Ob dadurch die Therapia sterilisans magna im Sinne Ehrlichs erreicht wird, erscheint fraglich, nachdem die von Nocht gegebene Einführung oftmals pro Tag gegebener kleiner Dosen sich auf frühere Untersuchungen von Giemsa und Schaumann stützt, wonach einmalige große Dosen im Organismus stärker abgebaut werden als mehrfach gegebene kleinere. Der zweite Hauptpunkt des Nochtschen Schemas ist der, daß das Chinin nicht nur während des Fiebers, sondern auch noch eine Zeitlang nach der Entfieberung verabreicht wird.

Die Nochtsche Chininkur ist von der deutschen Heeresverwaltung allgemein als Norm für die Malariabehandlung eingeführt worden. Da es aber auch hier trotz gewissenhafter Durchführung gelegentlich zu Rückfällen kommt, so wurden während des Krieges verschiedene Modifikationen vorgenommen. Hier wären in erster Linie die Modifikationen zu nennen, bei welchen das Chinin in den ersten 8 Tagen durch intramuskuläre Chinininjektionen eingeführt wird und 5 Tage darauf eine Neosalvarsaninjektion eingeschoben wird. Dieses von Seyffarth (112) ausgearbeitete Schema hat sich in praxi gut bewährt. Für die intramuskulären Injektionen empfiehlt sich in erster Linie das Chininurethan. Falls dies nicht vorhanden ist, kann auch zur leichteren Lösbarkeit des Chinins ein Zusatz von Antipyrin zum Chininum muriaticum den gleichen Zweck erfüllen, wie Mühlens empfohlen hat. Er verwendet von der sterilisierten Mischung:

Chinin mur.	2,0
Antipyrin	3,0
Aqua dest.	6,0

morgens und abends 2 bis 3 ccm zur intraglütäalen Injektion. Mühlens gibt dabei auch eine genaue Beschreibung der Technik und der Vorsichtsmaßregeln für die intramuskuläre Applikationsweise.

Weniger allgemeine Anwendung hat die intravenöse Injektion gefunden, die bei schweren komatösen Malariaformen sich allerdings bewährt haben. Hecht und Matko (181) stellten fest, daß auf die intravenöse Injektion eine vorübergehende Tachykardie und Herabsetzung des Blutdrucks auftritt. Elektrokardiographisch zeigen sich charakteristische Zacken, deren Deutung aber noch nicht aufgeklärt ist. Der Venenpuls deutet auf stärkere venöse Stauung, ohne daß sich jedoch Erweiterung der Vorhofsgrenze nachweisen ließ.

Erwähnt seien noch Versuche, durch subkutane Injektion größerer Chinindosen auf einmal, in Form einer 50%igen Lösung von Chin. bisulfuricum, gleichen Teilen von Glycerin und physiologischer NaCl-Lösung oder Aqua dest., ein größeres Chinindepot im Körper zu erzielen, wie dies von Minorik und Schopper (122) vorgeschlagen wurde. Es ließ sich dabei zwar in einigen Fällen noch eine Vermehrung der Geschlechtsformen, der nach 9—24 Stunden eine Schädigung der Geschlechtsformen folgen soll, nachweisen.

Eine große Bearbeitung hat die Anwendung von Neosalvarsan gefunden. In dem Seyfarthschen Schema werden nach den Chinininjektionen 2 Neosalvarsanspritzungen eingeschoben. Nach Bittorf (110) soll die Wirkung des Salvarsan bzw. Neosalvarsan darin bestehen, daß es die Entwicklung von Dauerformen hintanhaltend, gleichzeitig aber auf die im Blute kreisenden Merozoiten abtötend wirke. Endlich wird dem Salvarsan bzw. Neosalvarsan, dessen günstige Wirkung bei Tertiana allgemein anerkannt wird, von Neuschlosz (111) auch für die Behandlung der Tropica nachgerühmt, daß es eine etwa entstandene Chininresistenz aufhebe. Er stellt dabei allerdings die Wirkung von anderen Arsenikalien (Natr. cacodylicum 0,04—0,16 g pro die bzw. Natr. arsenicosum 0,004—0,01016 g pro die) in allmählich steigenden Dosen und stufenweisem Zurückgehen, der Neosalvarsantherapie gleichwertig gegenüber.

Die Kombinationsverfahren sind dem Bedürfnis entsprungen, die gelegentlich vorkommende Chininresistenz zu umgehen. Die Frage der Erscheinung des Versagens der Chininwirkung hat auch in der Kriegsliteratur vielfach neue Bearbeitung und Erklärungsversuche gefunden. Es kann die Chininresistenz zurückzuführen sein auf die Art der Plasmodien, insofern als nach den Erfahrungen von Tropenärzten in Gegenden mit besonders starker Verbreitung der Malaria besonders virulente und chininresistente Plasmodienstämme die Ursache der Bösartigkeit der Malaria sein können. So wird dies z. B. während des Krieges von der Malaria im Taurus und Amamus von Schilling und Bentmann (27 und 30) als Erklärung des dort häufigen Versagens der Chinintherapie besonders nach mangelhaft und zu spät einsetzender Chininprophylaxe gegeben. Eine weitere Ursache der Chininresistenz kann darin ihren Grund haben, daß die Plasmodien in den inneren Organen, die nach Giemsa und Schumann eine völlig verschiedene Bindungsfähigkeit gegenüber dem Chinin haben, sich noch lebensfähig erhalten können, während sie im Blut schon längst zum Schwinden gebracht wurden.

Endlich wird für eine gewisse Reihe von Fällen als Ursache der Chininresistenz eine im Laufe der Zeit einsetzende Gewöhnung an das Chinin beschuldigt. Diese Gewöhnung wiederum suchte Teichmann (117) mit dem

stärkeren und rascheren Abbau des Alkaloids zu erklären. Diese Teichmannsche Theorie ist aber durch schwerwiegende Einwände entkräftet worden, da eine Reihe von Nachuntersuchern, namentlich Giemsa, Hartmann und Zila (115 und 116) nachgewiesen haben, daß die von Teichmann benützte Kaliumquecksilberjodidreaktion zum Chininnachweis im Harn nicht zuverlässig ist. Zuverlässigere Resultate gibt nach Hartmann sowie einer später erschienenen Arbeit von Küster und Wolf (119) die H. H. Meyersche Methode. Plehn (119) empfiehlt die Katzsche Methode des Chininnachweises. Mit den letztgenannten Methoden läßt sich entgegen den Angaben von Teichmann ein gesetzmäßiger Unterschied in der Ausscheidung zwischen Gewöhnten und Nichtgewöhnten nicht feststellen. Gegen die von Teichmann behauptete entscheidende Rolle der Chininausscheidung spricht auch vor allem die große Überlegenheit der intramuskulären Anwendung gegenüber der peroralen. Seyffarth (21) sieht ebenfalls in schlechter Resorption die Hauptursache des Versagens des Chinins (Erbrechen, Obstipation, Durchfälle), gelegentlich in dem Vorliegen von Mischinfektionen mit anderen Infektionskrankheiten.

Eine Neuerung in der Malariatherapie stellen die Provokationsverfahren dar. Wenn ihre Bedeutung auch nicht unbestritten ist (Ziemann, Bruns), so seien sie doch der Vollständigkeit halber alle erwähnt, zumal da sie gerade im Heimatgebiet zur Nachbehandlung unter Umständen eine weitere Nachprüfung verdienen. Sie beruhen alle auf dem Prinzip, versteckte Malariaparasiten aus den Depots in den inneren Organen herauszulocken und dann im peripheren Blut anzugreifen, wo sie einer chemotherapeutischen Beeinflussung zugänglicher sind. Sie lassen sich einteilen in chemische und physikalische. Die Zahl der ausprobierten chemischen Mittel ist eine außerordentlich große. Hierher gehört die Auslösung von Anfällen nach Einverleibung von bakteriellen Impfstoffen, so nach Typhus- und Choleraimpfstoff, wie dies von Grundmann (124) beobachtet worden ist, nach Vakzine-, Gonokokken- und Staphylokokkenimpfstoff (Sieber), nach nukleinsaurem Natrium (Munk), Mutterkorn, Hypophysenextrakt und Adrenalin, ebenso nach Milchinjektionen und Normalserum (Braun). Die Adrenalininjektionen sind besonders von Schittenhelm und Schlecht (129) empfohlen, die sie systematisch bei Beobachtung latenter Malaria anwenden (1 mg Adrenalin). Abl (130) weist gegenüber Schittenhelm und Schlecht darauf hin, daß die durch Adrenalin hervorgerufenen Milzkontraktionen von ihm schon früher zur Unterscheidung von Malaria milzen und Milztumoren anderer Ätiologie angewandt worden seien (s. auch Differentialdiagnose der Malaria von Leukämie nach Putay). Jedoch warnt Abl vor zu häufiger Wiederholung der Injektionen wegen der durch gesteigerte Adrenalinwirkung bei Tieren bekannten Intimaschädigung. Manche Fälle reagieren erst bei 2 mg Adrenalin, während die Mehrzahl schon bei 1 mg mit Pulsirregularitäten und Präkordialangst reagieren können. Es sei hier anhangsweise erwähnt, daß die Anwendung des Adrenalins bei Malaria französischerseits von Paiseau und Lemaire (26) aus anderen therapeutischen Gründen empfohlen worden war zum Ausgleich von Störungen in der Nebennierenfunktion, die von den Verfassern bei schweren Tropicaanfällen beobachtet worden sind und nach ihnen als die eigentliche Todesursache in Betracht kommen. Unter Autoren, die sich gegen Anwendung des Adrenalins in der Malariatherapie speziell zur Provokation bei latenter Malaria aussprechen, gehört Bruns (31),

schon deswegen, weil nach den Befunden von Helly die Plasmodien in der Milz außerkapillär in dem retikuloendothelialen Zwischengewebe lägen, was die Möglichkeit, die Plasmodien durch Adrenalin in die periphere Blutbahn zur Ausschwemmung zu bringen, nach seiner Ansicht stark in Frage stellt. Von chemischen Medikamenten wird von Materna (128) Amidopyrin, von May (88) das Arsazetin als anfallauslösendes Mittel angegeben. Wegen ihrer Harmlosigkeit gegenüber der Einverleibung differenter Mittel sei auch die Corische Reizmethode (132) erwähnt, die darin besteht, daß man den Patienten einige Tage lang sehr kleine Dosen Chinin per os gibt. Therapeutisch unzulängliche Dosen (0,05 g) sollen eine Ausschwemmung der Geschlechtsformen bedingen. Von den physikalischen Methoden der Provokation, die von verschiedenen Autoren (M. Mayer u. a.) den chemischen vorgezogen werden, kommen in erster Linie Milzduschen und Massage in Betracht, Röntgenbestrahlung (Ad. Schmidt und Deutsch [133]), Voll-Glühlicht, Heißluftbäder, endlich die von Reinhard (132) angegebene Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Die mit 60 cm Abstand von der Quarzlampe erfolgenden Bestrahlungen durch tägliche Sitzungen in der Dauer von 3—5—40 Minuten werden so lange fortgesetzt, bis Schizonten auftreten, worauf sofort Chininkur eingeleitet wird. Später benützte Reinhard sogenannte Uviofilter, durch welche Strahlen unter  $280 \mu\mu$  abgeschnitten und Hautreizungen ausgeschaltet werden. Bei den Bestrahlungsverfahren sei hier ein von Deutsch (139) mitgeteilter Fall erwähnt, wo nach Röntgenbestrahlung der Milz ein Schwarzwasserfieberanfall ausgelöst worden war.

Für die Nachbehandlung der Malaria ist die Klimatotherapie unter interstützender Behandlung der sekundären Anämie durch Eisen und Arsen, ebenso die Hydrotherapie (Zangger (123) nicht zu vernachlässigen.

Das Kapitel Chinintherapie kann nicht verlassen werden, ohne auch der Arbeiten über Chininschädigungen zu gedenken. Daß nach hohen Dosen (6—8 g pro die) Neurosen ähnlich wie nach Nikotin eintreten können, war bekannt (Ohrensausen bis zur Taubheit, Gesichtsfeldeinschränkung), ebenso das Auftreten von Temperatursteigerungen, sogenanntes paradoxes Fieber. Hannemann (134) glaubt die Erklärung, daß Chinin bei ein und demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten so verschieden wirken kann, dadurch erklären zu können, daß das Chinin und die Derivate desselben antagonistisch auf glatte Muskulatur und Wärmezentrum einwirken können. Das Cinchonin, als vermutliches Abbauprodukt des Chinins, entfaltet eine bedeutend stärker kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur als das Chinin selbst. Die Chinatoxine (Chinicin und Cinchonicin) bewirken dagegen Gefäßerweiterung. Hannemann behauptet auch das Vorkommen von echter Chininanaphylaxie und rät, bei jeder Chininmedikation ähnlich wie bei Seruminjektionen nach früherer Anwendung zu fragen. Einen seltenen Fall von Chininidiosynkrasie beschreibt Vogel (136), bei dem es zu einer addisonähnlichen Pigmentierung der Haut, verbunden mit venöser Stase und Verschwinden der Lymphozyten gekommen sei. Ebenso wird ein eigentümlicher Fall von Xanthelasma der Haut nach Chinininjektionen von Nicol (137) beschrieben. Die Veränderung der Haut war bedingt durch Ansammlung von mit Cholesterinfetten beladenen Zellen, die in einem breiten Saum dicht unter der Epithelschicht der Epidermis lagen (Pseudoxanthomzellen).

Die schwerste Form von Chininintoxikation stellt bekanntlich das Schwarzwasserfieber dar. Die Therapie besteht in Aussetzen des Chinins, Vermeiden von Abkühlungen, Darreichung der Chloroformmischung nach Ziemann:

Chloroform	10,0	} 1—2stündl. 1 Löffel
Gummi arabic.	10,0	
Chloroform	10,0	
Sach. alb.	20,0	
Aqua dest.	200	

gegen das Erbrechen. Am besten bewähren sich Nierendurchspülungen durch reichliches Trinkenlassen, Diuretika, Infusionen zur Vermeidung der meist tödlichen Anurie. Neben den Injektionen von physiologischen Kochsalzlösungen werden neuerdings bei Schwarzwasserfieber von Löwenhardt (142) Injektionen von Dinatriumphosphat mit 3—6%iger NaCl-Lösung zu gleichen Teilen empfohlen. Die Anwendung des Dinatriumphosphats, das praktisch gute Erfolge ergeben haben soll, gründet sich auf Untersuchungen von Matko (144), wonach Harn mit hohem Phosphatgehalt gegenüber der Hämolyse mit Chinin eine schützende Wirkung entfalten.

Bluttransfusionen haben nach Coenen (143) bei Schwarzwasserfieber nicht nur keinen Heilerfolg, sondern rufen im Gegenteil einen progressiven Blutzerfall hervor. In leichten Fällen von Schwarzwasserfieber genügt nach May die Behandlung mit Ziemannscher Alkalimixtur (Natr. carb., Natr. chlor., Magn. sulf.  $\bar{a}\bar{a}$  20 : 1000). Wenn durch eine eingeschobene Neosalvarsaninjektion das periphere Blut von Plasmodien frei geworden ist, gelingt das Einschleichen mit Chinin (nach May Beginn mit 0,1 g) ohne weiteres Auftreten von Hämoglobinurie.

Keinen Fortschritt haben die neuerlichen Versuche zu einer Serumtherapie der Malaria gezeitigt, wenigstens nach Versuchen von Schimert (146) mit Eigenserum bei Malaria tropica. Die von dem Verfasser behauptete Vorbereitung des Bodens für die Chininbehandlung dürfte darauf zurückzuführen sein, daß Seruminjektionen im allgemeinen auch zur Ausschwemmung von Plasmodien in die Peripherie herangezogen worden sind.

### Prophylaxe und Bekämpfung der Malaria.

Gehört die Bekämpfung und Prophylaxe der Malaria schon in Friedenszeiten zu den schwierigsten hygienischen Arbeiten, so ist dies noch mehr während des Krieges der Fall. Gerade der Weltkrieg zeigte, daß durch Kriege der Malaria direkt und indirekt immer wieder neue Nahrung zugeführt werden. Dazu kommen die ständigen, nach Zeit und Ort wechselnden äußeren Verhältnisse, nach denen die Bekämpfungsmaßnahmen gewählt werden müssen. Im Stellungskrieg wird man trachten, eine kombinierte Bekämpfung unter Heranziehung aller in Betracht kommenden Maßnahmen durchzuführen. Diese lassen sich nach Sergent (17) einteilen in:

I. Vorherige Feststellungen über Anophelesverbreitung, Ausfindigmachung von Parasitenträgern, epidemiologische Feststellungen, ob es sich in einer Gegend um endemische oder Saisonmalaria handelt,

II. in Maßnahmen gegen die Ausbreitung durch Entfernung der Truppen aus Anopheles- und Malariaherden, Chininprophylaxe, mechanischen Mückenschutz und Bekämpfung der Mücken, endlich Behandlung der Parasitenträger.

Im Bewegungskrieg, wo zeitraubende Maßnahmen nicht angewendet werden können, ist, wie alle erfahrenen Tropenspezialisten einstimmig betonen, einer rechtzeitig begonnenen, durch die Truppenärzte gut kontrollierten Chininprophylaxe der Hauptwert beizulegen. Es hat zwar nicht an Stimmen gefehlt, die gegen die Einführung der Prophylaxe Stellung nehmen wollten. So wurde behauptet, daß die Chininprophylaxe den Ausbruch der Malaria nur hinausschöbe, daß die Gametenbildung beschleunigt würde und larvierte Malariaformen mit verlängerter Inkubation erzeugt würden. Im Gegensatz zu der bisher allgemein vertretenen Ansicht, daß die Malaria bei Prophylaktikern leichter verlaufe als bei Nichtprophylaktikern, wurde auf Grund vereinzelter klinischer Beobachtungen das Gegenteil behauptet. Gegenüber diesen von vereinzelt Beobachtern (Flebbe [28], Mietens [29], Zondeck [153], Groyer [152]) gemachten Angaben wird von Schilling, Bentheim u. a. darauf hingewiesen, daß hierbei andere Faktoren, besondere Bösartigkeit der Malaria, zu später Beginn der Chininprophylaxe, sowie Verwendung zu geringer Dosen [158], verantwortlich zu machen seien. Daß infolge der vorausgegangenen Chininprophylaxe gewisse morphologische Abweichungen der Parasiten hervorgerufen werden können, wie Groyer behauptet, und daß auch das sonst oft nicht erklärbare Versagen des Plasmodiennachweises bei typischen Anfällen auf vorausgegangener Chininprophylaxe zurückgeführt werden kann, mag zugegeben werden.

Vom rein militärärztlichen Standpunkt scheint der von Dörr (35) gegebene Hinweis zugunsten der Chininprophylaxe von ausschlaggebender Bedeutung zu sein, wonach der Zweck der Chininprophylaxe nicht nur der sei, die absolute Zahl der Erkrankungen herabzusetzen, sondern auch die Zeit, in der die Erkrankungen aufeinander folgen. In dieser Beziehung hatte die Chininprophylaxe einen unbestreitbar günstigen Einfluß. Dörr berichtet über einen bei den österreichischen Truppen in Rumänien gemachten Versuch, die Chininprophylaxe bei einem Teil probeweise wegzulassen. Dieser im Jahre 1917 gemachte Versuch hatte ein derartig rapides Ansteigen der Malariakurve zur Folge, daß schleunigst die Chininprophylaxe wieder eingeführt wurde.

Die systematische Durchführung der Chininprophylaxe stößt allerdings auf größere Schwierigkeiten, als gemeiniglich angenommen wird. Allerdings muß sie eben auch wieder so durchgeführt werden, daß die Truppe möglichst wenig belästigt wird. Aus diesem Grunde erscheint auch anstatt der früheren, gewöhnlich in der deutschen Armee gebräuchlichen Cellischen Methode der Chininprophylaxe, bei der täglich 0,3 g Chinin verabreicht wird, die Ziemannsche Abänderung, bei welcher nur alle 3 bis 4 Tage Chinin gegeben wird, zweckmäßiger. Die intermittierende Chininprophylaxe an Stelle der früher üblichen kontinuierlichen Prophylaxe scheint auch aus theoretischen Gründen die Gefahr der Chiningewöhnung zu verringern. Trotzdem bleibt, wie Ziemann hervorhebt, Chinin in größeren therapeutischen Dosen jeden 4. Tag gegeben (morgens und abends je 0,2 g — oder je 0,25 — 0,3 g) auch noch am 3. Tag, wenn auch nur in Spuren, im Urin nachweisbar. Ebenso ist die Aussicht gegeben, bei 4tägig gegebenen therapeutischen Dosen das Blut allmählich zu sterilisieren, da die Perniciosaparasiten sich ebenfalls in unregelmäßiger, wellenförmiger Aufeinanderfolge vermehren. In einer Arbeit von Eugling (40) finden sich Vorschläge zur Abänderung der kontinuierlichen Chininprophylaxe in eine intermittierende. Vor einer Überschreitung der prophyl-

laktischen Chinindosen warnt Regendanz (32), da er bei einer nicht unbedeutlichen Gruppe von Prophylaktikern ödematöse Schwellungen, Chininfieber, in vereinzelten Fällen sogar Hautblutungen beobachten konnte.

Unter den bei der Chininprophylaxe zu vermeidenden Fehlern gehört vor allem, daß das Chinin nicht auf vollen Magen gegeben wird. Daß das im Orient so beliebte Einnehmen von Chinin in Zigarettenpapier resorptionshemmend wirken kann, ist einleuchtend. Sehr häufig beruht das Versagen des Chinins, worauf Mühlens und Seyffarth aufmerksam macht, auf dem Bestehen von Darmkatarrhen oder von Dysenterie. Die Vermeidung derartiger Fehler und die Kontrolle des Einnehmens stellt größte Anforderungen an die Energie der Truppenärzte.

Außerordentlich wichtig ist es, daß die Chininprophylaxe sofort beim Betreten der Malariagegend begonnen und auch nach Verlassen der Gegend nicht plötzlich abgebrochen wird (Groyer [152]). Daß sich im Krieg die Chininprophylaxe für den Massenbetrieb nicht entbehren läßt, geht aus den Ansichten der Hygieniker übereinstimmend hervor, wenngleich es auch sicher ist, daß eine nur mit Chinin durchgeführte Prophylaxe nur mangelhafte Erfolge gibt. Es wurde daher von den Hygienikern mit Recht im Laufe des Krieges auch der Einführung des mechanischen Mückenschutzes durch Mückenschleier, Handschuhe und Moskitonetze Wert beigemessen. Eine zusammenfassende Übersicht über die verschiedenen Arten des Mückenschutzes für ganze Häuser und Schlafstellen nach den Erfahrungen des Krieges gibt eine Arbeit von Arzt (154) und 2 Arbeiten von Österlin (155 und 156). Wenn die genannten Schutzmittel ihren Zweck erfüllen sollen, so ist natürlich die richtige Art der Verwendung ständiger Kontrolle zu unterziehen. So weist Mühlens darauf hin, daß schlecht angebrachte Netze nicht nur nicht schützen, sondern im Gegenteil förmliche Moskitofallen darstellen können. Ebenso wie die Mannschaftsnetze, so muß auch bei der Prüfung der Drahtgazeabschlüsse der Häuser geachtet werden, daß derselbe auch tatsächlich ein vollständiger ist und nicht, wie so häufig, Lücken und Spalten, namentlich Kamin- und Ofenrohrlöcher vergessen werden. Die Ausrottung der Anophelinen, der, wie Blau betont, eine planmäßige Erkundung der Mückenbrutstätten vorausgehen muß, kann naturgemäß nur im länger dauernden Stellungskrieg in Angriff genommen werden. In den meisten Fällen wird es sich nur um Kleinsanierungen handeln können. Hierbei muß, wie z. B. Blau erwähnt, hervorgehoben werden, daß die Kleinsanierungen, namentlich in der nächsten Umgebung von bewohnten Plätzen, hygienisch am wichtigsten sind. Außer dem Abflammen von Gebüsch, in denen Anopheles sitzen, den Ausrodungen von Buschwerk und Schilf in der Umgebung von Truppenplätzen ist besonderes Augenmerk auf die in der Nähe menschlicher Wohnstätten gelegenen kleineren Wasseransammlungen zu legen, in denen sich mit Vorliebe die Eiablage vollzieht, also Fässern, Zisternen, Trögen und Viehtränken in Wirtschaftshöfen, Jauchestätten an Treibhäusern, Tropfstellen unterhalb von Hydranten, Springbrunnenbetten und Ziersteinen. Blau weist auch neben diesen kleinen Eiablageplätzen auf Granatlöcher und verlassene Schützengräben hin, die während des Krieges als Mückenbrutstätten nicht übersehen werden durften. Die Beseitigung all dieser kleinen Siedlungsstätten faßt Blau unter dem Namen kleiner Mückenkrieg zusammen. Mit diesem muß zunächst begonnen werden, vor überhaupt an Sanierungen größeren

Stils geschritten werden kann. Je nach den zeitlichen Verhältnissen kämen im Stellungskrieg natürlich auch weitergehende Sanierungen durch Drainage und Petrolisieren, von den Truppenplätzen nach der Peripherie in die weitere Umgebung fortschreitend, in Betracht. Derartige systematisch durchgeführte Mückenbekämpfung wurde nach Fehlschlagen der zuerst allein angewandten Chininprophylaxe in großem Stil von Mühlens in Mazedonien und Südthrazien durchgeführt, über die ein zusammenfassender Bericht erst in Aussicht gestellt ist.

Während des Krieges müssen, wie Ziemann am Schluß seines Lehrbuches hervorhebt, die Bekämpfungsmaßnahmen sinngemäß und individualisierend der jeweiligen Lage entsprechend angepaßt werden. Besonderer Wert ist, soweit dies möglich ist, auf die Entfernung von Parasitenträgern in endemischen Malariagegenden (Steudel [54]) zu legen bzw. wenigstens auf die rechtzeitige Evakuierung Malariakranker und die Sammlung in geeigneten Malarialazaretten. Leider ist die Ausfindigmachung mückenfreier hochgelegener Orte, die für Malariastationen in erster Linie in Betracht kommen, in stark malariaverseuchten Gegenden oft eine praktisch nicht durchführbare Forderung. Selbst wenn ein relativ mückenfreier Ort ausfindig gemacht wird, kommt es im Laufe der Zeit an den Orten, wo Malariakranke und überhaupt Menschen in größeren Mengen untergebracht werden, doch zu einer Vermehrung der Mücken an den betreffenden Orten. Zum Teil werden die Mücken mitverschleppt, z. B. unter den Zeltplanen der Krankenwägen. Es kommen auch in relativ hoch gelegenen Orten, wie dies namentlich in den Tälern und Schluchten der Rhodopentäler Mazedoniens beobachtet worden ist, *Anopheles* vor (*A. superpictus*). Interessant ist die von Doflein (148) mitgeteilte Beobachtung, daß die Larven des *A. superpictus* auch in fließendem Wasser sich finden, weil sie nicht wie die Larven der übrigen Arten frei im Wasser schwimmen, sondern mit dem Hinterende sich an die feste Begrenzung des Wasserlaufs anlegen und mit dem Kopfende frei ins Wasser ragen. Dieser Dofleinsche Hinweis ist auch für die Mückenbekämpfung in diesen Gebirgsgegenden mit Wasserläufen, die im Sommer fast völlig austrocknen, wichtig, weil hier zur Mückenbekämpfung nur Anlage von Staubecken und periodische Durchspülung der gestauten Wasserläufe in Frage kommen könnten.

Da es in stark verseuchten Gegenden unmöglich ist, alle Malariakranken zu evakuieren, hat sich die von Mühlens getroffene Einrichtung von Halbmondträgerkompagnien, die im Etappengebiet zum Arbeitsdienst herangezogen werden können und ärztlich besonders überwacht werden, als praktisch erwiesen. Es wird damit gleichzeitig bis zu einem gewissen Grade ein therapeutischer Zweck mitverfolgt, um durch körperliche Anstrengungen eine Mobilisierung der Gameten zu erreichen und nach der Mobilisierung therapeutisch zu beeinflussen.

Die von Seyfarth (157) empfohlene prophylaktische Blutuntersuchung, systematisch alle 14 Tage durchgeführt, kann in stark verseuchten Malariagegenden, vorausgesetzt daß Zeit und Hilfskräfte zur Verfügung stehen, von Nutzen sein, namentlich in Anbetracht des Vorkommens von Ringformen ohne Fieber (siehe Garin, *Malaria loc. cit.*).

Was die Bekämpfungsmaßnahmen der Malaria in der Heimat anlangt, so wäre, wie Mühlens (14) hervorhebt, die Befreiung der heimgekehrten Parasitenträger von ihren Parasiten vor dem Sommer dringend erwünscht

gewesen, was sich infolge des unglücklichen Ausgangs des Krieges nicht erreichen ließ. Von einer Anzeigepflicht der Malariafrischinfektionen ist z. B. in Bayern bis jetzt noch Abstand genommen worden, da in Württemberg, wo dieselbe eingeführt wurde, hiervon bis jetzt kein Gebrauch gemacht worden ist. Da mit dem sporadischen Auftreten von Frischinfektionen auch in der Zivilbevölkerung zu rechnen ist, so wäre das Augenmerk der Ärzte, die das Krankheitsbild nicht kennen zu lernen genügend Gelegenheit hatten, darauf zu richten und auf die rechtzeitige Einsendung von Blutpräparaten zur Klärung verschleierter Fälle zu dringen. Der Hauptwert unter den Maßnahmen gegen die Malaria im Heimatgebiet ist neben der sozialen Fürsorge der Nachbehandlung von malariakranken Kriegsteilnehmern und zurückgekehrten Gefangenen auf die Durchführung der Mückenbekämpfung zu legen. Die von Tänzer und Osterwald (150) postulierte Verbesserung der Stallhygiene, namentlich in der Umgebung von Städten, darf nicht unbeachtet bleiben. Zu den wichtigsten hygienischen Maßnahmen gegen die Malaria in der Heimat müssen aber Regulierungs- und Reinigungsarbeiten aller stehenden Gewässer betrachtet werden, in denen Mühlens gleichzeitig auch gut gelegene Notstandsarbeiten sieht. Ebenso wäre die Kenntnis von der Verbreitung von Anophelesarten in den einzelnen Gegenden Deutschlands zu fördern und auf dem Wege der Volksbelehrung durch Merkblätter etc. zu wirken, wie dies in letzter Zeit auch in Bayern geschehen ist.

Anhangsweise sei hier unter den für die Mückenbekämpfung in Kellern und Häusern in Betracht kommenden Methoden auf das während des Krieges von Teichmann (149) ausgebaute Blausäureverfahren hingewiesen. Das Verfahren ist vollkommen analog dem von dem gleichen Autor angegebenen Verfahren zur Läusevernichtung. Sowohl Culiciden wie Anophelinen sterben innerhalb 15 Minuten bei einer Konzentration von 0,02 Volumprozent Blausäure bei guter Abdichtung, bei weniger guter Abdichtung bei 0,03 Volumprozent. In praxi wird wegen des Gasverlustes pro 1 cbm Luftraum 1 g Zyanatrium durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure zur Entwicklung der Blausäure angewandt. Das Verfahren kann durch Verwendung eines Cyanofumers, einem dem Formalinapparat ähnlichen Apparat, der außerhalb des Raums zur Einleitung des Gases aufgestellt werden kann, bei der Vornahme durch geschultes Personal ungefährlich gestaltet werden.

### Pappatacifeber.

Unter den Erkrankungen, die während des Krieges den auf dem Balkan kämpfenden Truppen wegen der Massenhaftigkeit des Auftretens viel zu schaffen machte und gelegentlich ihre Schlagfertigkeit stark beeinträchtigen konnte, gehört die Pappataci, die infolge der Ähnlichkeit des klinischen Bildes anfänglich leicht zu Verwechslungen mit Malaria führen kann und daher auch im Anschluß besprochen werden soll. Allerdings sind über diese Erkrankung nur außerordentlich wenig Berichte veröffentlicht worden und diese wenigen Arbeiten bringen auch sowohl hinsichtlich Ätiologie als auch Epidemiologie und Prophylaxe wenig Neues. Das, was über diese Erkrankung bekannt ist, fußt auf den grundlegenden Arbeiten von Dörr sowie Franz und Taussig, auf deren Monographie (Deutike 1909) verwiesen sei. Nachdem Pick bereits früher

die Vermutung ausgesprochen hatte, daß es sich um eine Infektionskrankheit handle, war im Jahre 1909 von Dörr und Taussig festgestellt worden, daß das Virus filtrierbar, aber nur am 1. Tag mit Sicherheit im Blut nachweisbar ist und sich gegen chemische Mittel (Galle, Trypanrot, auch Salvarsan) sehr widerstandsfähig zeigt, während es durch Serum immuner Menschen zerstört wird. Die Übertragung geschieht durch den Phlebotomus pappataci. Genaue Beschreibungen dieser Fliegenart bringt Brack und Adelman (1 u. 2). Wenn dieselben auch nichts wesentlich Neues bringen, so geben sie doch gute Anhaltspunkte zur Erkennung und Unterscheidung von ähnlichen, zum Teil auch stechenden Simulien und Kleinfliegen, die sich ebenfalls durch gelbliche aufrechtgestellte Flügel und die für Pappataci als charakteristisch angegebene hüpfende Art der Fortbewegung auszeichnen. Besonders typisch ist für die Pappatacifliege die unter dem Mikroskop auffallende bucklige Gestalt, die Größe der braunschwarz pigmentierten Augen und das anscheinend starre, rüsselartige Stechorgan, das zwischen den kurzen Antennen in ungefähr 90° zur Längsachse steht. Was die Lebensgewohnheiten der Fliege anlangt, so verhalten sie sich ähnlich wie die Malaria-Mücken, nur besuchen sie zur Ablage der Eier keine Wassertümpel. Die Entwicklung der Brut vollzieht sich vielmehr in schattigen Kellerräumen, in der Nähe von Latrinen und auf Schutthaufen<sup>1)</sup>. Sie sind daher in den Dörfern und Städten des Orients, wo neben bewohnten Häusern Plätze mit Bauschutt, Resten von feuchtem Gemäuer überall zerstreut sich finden, ungeheuer verbreitet. Ihr Auftreten hängt nach den Beobachtungen von Brack wesentlich mit der Windstärke zusammen. Bei Mondwechsel, wo an der Küste meist stärkerer Wind weht, verschwinden sie, ebenso wie sie auf dem Wind ausgesetzten Höhen sich nicht finden. Die Flugweite ist nur gering. Die Flugzeit dauert von Ende Mai bis Mitte Oktober und dementsprechend auch die Dauer der Erkrankungen. Im Winter und im Frühjahr konnten bisher niemals vereinzelte Fälle von Pappataci festgestellt werden. Die Stiche der Pappatacifliegen sind im Gegensatz zu den Anophelesstichen schmerzhaft und können, worauf Brack hinweist, gelegentlich sogar hämorrhagisch werden. Manche Leute, namentlich Einheimische, sind gegen die Stiche unempfindlich. Die Inkubation wird nach den Beobachtungen von Brack auf 4—10 Tage, nach Adelman auf 3—4 Tage angegeben. Die Frage der Immunität anlangend, kommt es nach Adelman in 17—21% zu Wiederholungen, während Brack sogar bis zu 33% Rückfälle erlebte. Letzterer Autor weist auch auf die gelegentlich sehr langsam vor sich gehende Rekonvaleszenz und die lange Dauer, die sich bei einem von diesem Autor beobachteten Fall auf 2½ Monate erstreckte, hin.

Was die klinischen Symptome anlangt, so ist am leichtesten eine Verwechslung mit Malaria möglich. Jedoch steigt meist die Temperatur nicht so hoch an wie bei Malaria, auch beginnt die Erkrankung mit Frösteln, nicht mit einem ausgesprochenen Schüttelfrost. Charakteristisch ist die bei Beginn der Erkrankung meist vorhandene Konjunktivitis, der starke Stirnkopfschmerz und die Kreuz- und Muskelschmerzen, zu denen, wie Adelman angibt, sich auch noch Schmerzen im Bereich des Ischiadikus gesellen können. Eine genaue klinische Beschreibung bietet eine Arbeit von Mollow (4).

<sup>1)</sup> Die näheren Details der Entwicklung sind aber noch nicht bekannt. So konnte Mollow in Abortanlagen keine Eier und Larven finden.

Diese Symptome sowie die von den Autoren ebenfalls übereinstimmend angegebene Neigung zu Bradykardie, die gelegentliche Vergesellschaftung mit enteritischen Erscheinungen und leichter Bronchitis kann zu Verwechslungen der Pappataci mit Influenza Anlaß geben, worauf Fürst (5) nach Beobachtungen über gleichzeitiges Vorkommen von Pappataci und Influenza in Südthrazien aufmerksam macht. Die Untersuchung des Blutes gestattet die Unterscheidung von Malaria durch den fehlenden Plasmodienbefund. Was das Blutbild anlangt, so war schon durch die Arbeiten von Dörr, Franz, Taussig, Kolar, Pollack und Müllern festgestellt worden, daß das Fieber regelmäßig von einer Leukopenie mit Lymphozytose begleitet ist. In einer während des Kriegs erschienenen Arbeit macht Schilling (3) besonders auf die Neutropenie mit starker Zunahme der stabkernigen Neutrophilen aufmerksam.

Die Therapie ist rein symptomatisch und besteht nur in Darreichung von Aspirin und Pyramidon. Die Wirkungslosigkeit des Chinins sowohl in subjektiver wie in objektiver Beziehung auf den Verlauf des Fiebers wird von allen Autoren gemeinschaftlich betont. Eine Verkürzung der Fieberdauer tritt nach Chinin nicht ein. In den meisten Fällen klingt es am 3. Tag von selbst ab (daher auch der Name Dreitagefieber).

Die Prophylaxe ist gegenüber dieser Erkrankung ziemlich machtlos. Wegen ihrer Kleinheit passieren die Fliegen auch die Maschen von Moskitonetzen. Am meisten empfiehlt es sich, für Luftzug im Schlafzimmer zu sorgen, sowie mit Unterhosen, Strümpfen und Handschuhen zu schlafen. Bei im Freien lagernden Truppen wären möglichst hochgelegene, dem Wind möglichst ausgesetzte Lagerplätze zu wählen. Bei Unterbringung in Dörfern und Städten wäre für Entfernung der im ganzen Orient zwischen den bewohnten Häusern liegenden vergessenen Schutt- und alten Bauplätze zu sorgen, was sich praktisch aber für den, der den Orient kennt, als undurchführbar herausstellt. Räumung der Ortschaften im Winter und Vorfrühling würde nichts nützen, da die Erkrankung unter den Fliegen auf die nächste Generation vererbt wird. Die Isolierung der Kranken innerhalb der ersten 24 Stunden, während welcher der noch unbekannte Krankheitserreger im Blute kreist, würde eine zweckmäßige Maßregel bedeuten, wo sie sich praktisch durchführen läßt. Ob die von Brack erwähnte epidemiologische Beziehung zwischen Pappataci des Menschen und gleichzeitigen ähnlichen Erkrankungen unter den Pferden sich bestätigen wird, muß späterer Nachprüfung vorbehalten werden, zumal da noch nicht festgestellt ist, ob die Pappatacifliegen auch am Pferde saugen. Immerhin dürfte dieser Hinweis unter dem wenig Neuen, was während des Krieges über die Erkrankung zur Veröffentlichung gelangte, zu weiteren Untersuchungen anregen.

### Rekurrens.

Eine Erkrankung, die wegen der Eigentümlichkeit ihrer Fieberbewegung unter die Gruppe der malariaähnlichen Erkrankungen gerechnet werden kann, ist das Rückfallfieber. Wengleich diese Erkrankung auch vor dem Krieg zu einer der besterforschten Infektionskrankheiten gehört hat, so sind doch während des Krieges noch eine Reihe von Arbeiten hinzugekommen, die in epidemiologischer, ätiologischer und klinischer Beziehung wichtige Neuerungen darstellen. In erster Linie ist von Wichtigkeit die durch den Krieg prak-

tisch bestätigte Rolle der Läuse bei der Übertragung der europäischen Form der Rekurrens. Während für die tropische Form, speziell für die Rekurrens in Zentralafrika, durch Koch die Übertragung durch Zecken sichergestellt war, ist die Lehre von der Übertragung durch Läuse erst später erfolgt. In Indien hatte zwar schon im Jahre 1907 Mackie die Läuse als Überträger wahrscheinlich gemacht. Als gesichert konnte die Läusetheorie aber erst betrachtet werden, als durch französische Forscher nach ihren in Nordafrika gemachten Untersuchungen (1908 Sergent und Foley, 1911 Sergent, Gillot, Poley, 1912 Nicolle, Blaizot, Conseil) der sichere Beweis erbracht worden war, daß die Spirochäten sich auch in der Laus vermehren können.

In einer im Jahre 1914 kurz vor dem Krieg am Hamburger Institut gemachten Arbeit konnte dies auch von Toyoda bestätigt werden. Er konnte in Läusen, die an rekurrenskrankem Blut gesogen hatten, in der Umgebung drüsiger Organe und im Kopf der Laus Spirochäten nachweisen. Aus letzterem Befund glaubte er den Schluß ziehen zu können, daß die Spirochäten durch den Läusestich übertragen würden.

Während des Krieges hat sich vor allem Töpfer (1 u. 2) mit der Frage der Übertragungsweise des Rekurrens durch Läuse beschäftigt. Er konnte ebenso wenig, wie dies Toyoda durch Experimente am Affen gelungen war, durch Experimente am Menschen den Beweis erbringen, daß der Läusestich bei der Übertragung eine praktische Bedeutung hat. Die Übertragung kann, wie Töpfer hervorhebt, bei Rekurrens nicht so leicht erfolgen wie beim Fleckfieber. Nach den neueren Anschauungen, die außer von Töpfer auch von Goldberg (4) vertreten werden, gehört dazu, daß Läuse die Spirochäten auf den Menschen übertragen, eine mechanische Zerquetschung der Läuse und Einreiben in die Haut. Während Goldberg dabei dem Einreiben in die durch Kratzen verletzte Haut besondere Bedeutung beimißt, hebt Töpfer auch die Möglichkeit des Eindringens durch Verreiben in die unverletzte Haut hervor, nachdem durch experimentelle Arbeiten von Nicolle und Sergent die Haut und Schleimhaut sich schon nach Einträufeln von verriebenen spirochätenhaltigen Läusen als durchlässig erwiesen hat. Auch Mühlens (5) hebt die Möglichkeit des Eindringens in die unverletzte Haut hervor, weshalb auch Vorsicht bei Untersuchungen (Laboratoriuminfektionen!) am Platze sei.

Rocha Lima (6) hat allerdings später durch Benützung von Sikoraschen Käfigen, bei denen eine Zerquetschung ausgeschlossen war, den Beweis erbringen können, daß gelegentlich auch eine Übertragung durch den Stich möglich ist, praktisch spielt aber diese Übertragungsweise kaum eine Rolle, da für die mechanische Übertragungsweise durch Verreiben vor allem auch der durch epidemiologische Beobachtungen genügend bestätigte Umstand spricht, auf den Prüssian (7) mit Recht hinweist, daß im Gegensatz zum Fleckfieber beim Rückfallfieber ein langdauerndes Verweilen der Zwischenträger auf dem Körper des Befallenen zum Zustandekommen der Rekurrensinfektion nötig ist. Für die auffällige Erscheinung, daß einzelne, die ihren Körper pflegten, aber den Stichen spirochätenhaltiger Läuse ausgesetzt waren, ist nach Prüssian nur eine Erklärung durch die mechanische Übertragungsweise durch Einreiben eine Erklärung möglich.

Keinesfalls scheinen die Spirochäten in der Laus ein besonderes Entwicklungsstadium durchzumachen, wie dies von englischen Forschern angenommen

worden ist. Angebliche Umwandlung in Riesenspirochäten, wie dies von J. Koch (8) behauptet worden ist, hat sich nach Mayer (2) als Verwechslung mit Spermatozoen der Laus entpuppt. Die Vermehrung erfolgt vielmehr durch einfache Teilung. Nach Töpfer sind erst vom 7. Tag ab nach dem Saugen Spirochäten nachzuweisen, Mayer (2) weist allerdings darauf hin, daß nach den Untersuchungen von Toyoda auch innerhalb der ersten Woche nach der Infektion stets Spirochäten in normaler Gestalt im Dickdarm zu finden seien. Rocha Lima zeigte, daß schon 5 Minuten nach der Infektion Spirochäten aus dem Magen ins Cölon wandern. Er konnte vom 9. Tag ab im Nervengewebe, in der Umgebung und im Innern der Eileiter Spirochäten finden. Es gelang ihm auch, im Ei selbst Spirochäten zu beobachten und dadurch den mikroskopischen Beweis der Vererbung zu erbringen. Da es sich bei diesen letzteren Untersuchungen um Serienschnitte handelte, bei denen die Spirochäten in den folgenden Schnitten verfolgt werden konnten, so konnte hierbei eine Verwechslung ausgeschlossen werden.

Werner und Wiese (9) haben gezeigt, daß nicht nur im Körper der Kleiderläuse eine Vermehrung der Spirochäten erfolgt, sondern auch in den Kopfläusen. Von elf auf der Höhe des Fiebers an einem Rekurrenskranken mit zahlreichen Spirochäten angesetzten Kopfläusen, die einem Gesunden abgenommen waren, zeigte sich am 8. Tag nach dem Ansetzen an den Kranken bei zwei Läusen eine starke Vermehrung der Spirochäten in der Leibeshöhle. Die Spirochäten lagen in dichten Knäueln oft zu Hunderten in einem Gesichtsfeld im Cölon der Läuse und erwiesen sich als lebhaft beweglich. Der von Werner und Wiese gefundene Prozentsatz der infizierten Läuse entspricht annähernd dem für *Spirochaeta berbera* bei Kopf- und Kleiderlaus von französischen Forschern ermittelten.

Gegenüber der Bedeutung der Laus als Überträger der Krankheit stehen andere Überträger praktisch zweifellos zurück, wenn auch von Külz (10) Flöhe als fähig für die Übertragung angesprochen werden, ebenso wie Hagler (11) auf Grund seiner Erfahrungen in Belgrad aus dem Jahre 1916 Wanzen als übertragungsfähig angesprochen wissen will. Experimentelle Untersuchungen hierüber bestehen nicht.

Von Untersuchungen, die sich mit der Biologie und Morphologie des Erregers beschäftigen, verdient in erster Linie der Hinweis von Ungermann (11) Erwähnung, wonach die Kultur der Rekurrensspirochäte mit dem gleichen Verfahren möglich sei, das er zur Züchtung der Spirochäte der Weilschen Krankheit angegeben hat. Allerdings ist eine Wiederholung des Züchtungsverfahrens Nachprüfern, wie z. B. Sterling-Okuniewski (13) nicht gelungen, es scheint also jedenfalls die Kultur schwierig zu sein.

Okuniewski weist auf die gelegentlich zu beobachtenden Differenzen in der Größe hin. Er will Differenzen in der Größe zwischen Riesensexemplaren, die in der Größe an Trypanosomen (!) erinnern und solchen, die so zart wie *Spirochaeta pallida* gewesen seien, bei ein und derselben Epidemie beobachtet haben. Wiener (14) weist auf die schon früher von Schellack (Arbeit. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Band 27) beschriebenen Differenzen in bezug auf Länge, Dicke und Zahl der Windungen bei den Spirochäten der afrikanischen, amerikanischen und russischen Form der Rekurrens hin und will auch die von ihm in Albanien gefundenen Formen, die sich durch besondere

Länge und Dicke sowie die rasch vorwärts schießende Bewegung auszeichnete, als besondere Form abgegrenzt wissen.

Für die Klinik des Rückfallfiebers ist vor allem eine Arbeit von v. Hoeßlin (15) bemerkenswert. Er betont, daß unter den Anfangssymptomen neben dem Schüttelfrost auch die Muskelschmerzen in Brust und Extremitäten charakteristisch sind, die bei Malaria fehlen, ebenso kann die Erkrankung auch durch das Aufhören jeder Darmtätigkeit eingeleitet werden. Auf ein differentialdiagnostisch sehr wichtiges Anfangssymptom der Rekurrens weist Külz hin — es ist der eigentümliche, offenbar durch schmerzhaftige Mitbeteiligung der Wadenmuskulatur bedingte „klebende“ Gang der Rekurrenskranken. Dieser Gang kann unter Umständen bei den ersten Fällen einer noch nicht als Rekurrens erkannten Epidemie schon vor der Blutuntersuchung auf die richtige Spur helfen. Er weist auf den Temperatursturz und seine Gefahren hin, die seitens des Herzens aber auch durch plötzliche Blutungen, am häufigsten aus der Nase, gelegentlich auch aus dem Magen und Darm bestehen können. Ebenso kann das Sputum während des Fieberabfalls sanguinolent werden. Sehr häufig sind die ohne besondere Ursache einsetzenden Durchfälle in der zweiten Hälfte der Fieberperiode oder auch erst während des Fieberabfalls. Die Stühle sind aber im Gegensatz zum Abdominaltyphus niemals erbsenbreiartig, sondern meist von brauner Farbe, oft sogar auffallend dunkel. Der Puls ist im Gegensatz zu Typhus, solange kein Ikterus besteht, außerordentlich beschleunigt. Ikterus kann bei heruntergekommenen Individuen sich schon frühzeitig entwickeln, was bei Patienten, die in diesem Zustand zur ersten Beobachtung kommen, die Differentialdiagnose von chronischer Malaria nahelegt. Ebenso können einzelne, im Abstand von 2 oder 3 Tagen erfolgende Fieberzacken den Eindruck von Malaria machen, wobei darauf hingewiesen wird, daß der Spirillenbefund gerade bei kurzdauernden leichten Rückfällen öfters versagen kann und umgekehrt auch in älteren Malariafällen Plasmodien auch fehlen können. Über das gleichzeitige Vorkommen beider Erkrankungen schreibt Prüssian (7), besonders hat aber Wiener auf den atypischen Verlauf dieser Mischinfektionen hingewiesen. Sowohl die Dauer des Fiebers als auch die Form des Fieverlaufs, sowie die Länge der Remissionen kann hierbei in völlig regelloser Weise beeinflußt werden. Gelbsucht, Leber- und Milzschwellung können zur Annahme einer Weilschen Krankheit führen. Gemeinsam ist beiden Erkrankungen der plötzliche Beginn mit Kopf- und Muskel- und Knochenschmerzen sowie die Neigung zu Durchfällen und Blutungen. Hautblutungen sind im Gegensatz zur Weilschen Krankheit seltener. Die Entdeckung der *Spirochaeta nodosa* hat die Verwandtschaft beider Erkrankungen noch mehr bestätigt.

Auf die Ähnlichkeit atypischer Verlaufsformen mit Fünftagefieber wird von v. Hoeßlin und von J. Koch hingewiesen. Namentlich letzterer weist auf die klinischen Ähnlichkeiten hinsichtlich der Anfangssymptome, namentlich der Schienbeinschmerzen hin. Der von ihm bei Quintana erhobene Spirillenbefund im Blute von Erkrankten hat sich jedoch nicht bestätigt. Löwy (16) neigt zur Ansicht, daß bei der klinischen Ähnlichkeit beider Erkrankungen eine große Anzahl von Verwechslungen vorgekommen ist.

Sehr schwierig kann bei dem nicht seltenen Fehlen von Spirillen die Unterscheidung von Fleckfieber sein, zumal da es auch gelegentlich bei Rekurrens zu einem positiven Ausfall der Weil-Felixschen Reaktion kommen kann

(Mühlens), wie aber auch Kombinationen von Rückfallfieber und Fleckfieber vorkommen können (Martini).

Nervöse Störungen sind bei Rekurrens selten. Löwy (16) erwähnt, daß aus der früheren Literatur nur vereinzelte Angaben über vorübergehende Fazialislähmungen, Pachymeningitis haemorrhagica und Apoplexie sich fänden. Während des Krieges wurden nur von Koch und Lippmann ein Fall von Abduzens- und Fazialislähmung beobachtet, wie auch Löwy nachträglich die Beschreibung ähnlicher Fälle gibt. Feigenbaum und Ticho (17) weisen auf die Komplikationen seitens der Augen hin, wobei auch Ticho eines Falles gedenkt, wo im Blut eines frühgeborenen Kindes einer rekurrenskranken Mutter Spirillen im Blut gefunden worden seien.

Die Zahl der Anfälle ist, wie aus den Arbeiten v. Hoeßlin, Wiener, Jochmann, Prussian hervorgeht, großen Schwankungen unterworfen. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zur Ausbildung von 2 Anfällen in einem geringen Prozentsatz (13—6%), kann es sogar bei einem Anfall bleiben. Kurzdauernde Anfälle können sich oft in beträchtlicher Anzahl wiederholen. Nach Wiener können auch in den fieberfreien Zeiten noch mehrere Wochen nach dem letzten Anfall Spirillen sich gelegentlich noch im peripheren Blut nachweisen lassen.

In epidemiologischer Beziehung ist auch wichtig, daß Rekurrens in nahem Zusammenhang steht mit der Ödemkrankheit. Hülse (18) hat in 22% seiner Fälle von Ödemkrankheit in einem Gefangenenlager spezifisch infektiöse Ursachen nachweisen können, unter denen neben Malaria und Tuberkulose Rekurrens an erster Stelle steht. Auch v. Knack (19) weist auf den Zusammenhang zwischen Rekurrens und Ödemkrankheit hin.

Nach den Beobachtungen von Külz (20) kommt bei an Rekurrens erkrankten Deutschen Ödem seltener vor. Er weist im Anschluß hieran auf die bei der Erkrankungshäufigkeit an Rekurrens bestehenden Rassenunterschiede hin. Das Verhältnis der Erkrankungen an Rekurrens war folgendes:

Deutsche . . . . .	1%
Türken . . . . .	8 „
Rumänen . . . . .	60 „

Diese auffällige starke Beteiligung der Rumänen, die auch vom Ref. unter den rumänischen Kriegsgefangenen in Bulgarien konstatiert wurde, spricht für die von Külz im Anschluß an Jürgens vertretene Annahme eines Zusammenhangs mit Einflüssen der Ernährung, namentlich einer Avitaminose und Rekurrens. Bei den Rumänen spielt die Ernährung mit Mais eine große Rolle, so daß sie von ihren bulgarischen Nachbarn nach ihrem Nationalgericht scherzweise Mamilagari = Maisbreiesser genannt werden. Nach Külz würde der Zusammenhang so zu verstehen sein, daß sowohl Krankheit wie Avitaminose schädigend auf den Körper einwirkt, so daß Leute, die vielleicht ohne Rekurrens bei der Einseitigkeit der Ernährung ihr Vitamingleichgewicht gewahrt hätten, durch das Auftreten der Erkrankung mit einem Minus belastet werden. Gewisse Gewürze, wie Knoblauch, Paprikaschoten, Zwiebeln etc., die sich im Orient instinktiv als für die Ernährung zweckmäßig herausgestellt haben, besitzen nach Külz eine große Bedeutung in der Verhütung und Heilung avitaminotischer Komplikationen.

Die Rumänen sind nach den Erfahrungen von Kütz u. a. nicht nur für Rekurrens stärker disponiert, sondern die Erkrankung verläuft auch schwerer. Komplikationen, namentlich von seiten des Darms, sind häufiger. Während die Deutschen fast ausnahmslos bei 0,45 g Neosalvarsan zur Heilung kamen, ergab die gleiche Behandlung bei Rumänen in ca. 35% Versager. Entsprechend dem Einfluß der durch Rasse und Ernährung bedingten verschiedenen Disposition schwanken auch die Angaben über Mortalität. Während von Mühlens z. B. eine Mortalitätsziffer von 1—5% angegeben wird, wird sie bei der von Wiener in Albanien beobachteten Epidemie auf 18% angegeben.

Ebenso verschieden sind die Angaben über die Erfolge der Salvarsanbehandlung. Die Angaben von Iversen, der schon in einer vor dem Krieg erschienenen Arbeit angegeben hatte, daß das Mittel imstande sei, spätestens in 20 Stunden den Anfall zu kupieren, und um 92% weitere Anfälle zu verhüten, wurden während des Kriegs von Prüssian bestätigt. v. Hoeßlin konnte die gleichen günstigen Resultate, ebensowenig wie Koch und Lippmann, Sachs und Löwy (21) (zit. nach v. Hoeßlin) nicht bestätigen. Prüssian sucht gelegentliches Versagen des Mittels auf Salvarsanfestigkeit und auch auf ungeeignete Wahl des Zeitpunkts der Anwendung zurückzuführen. Letzteren Punkt anlangend, geht aus den Angaben aller Autoren übereinstimmend hervor, daß Salvarsan im Intervall ohne Wirkung ist, da es nur auf die im Blute kreisenden Erreger wirkt.

Was die neben Salvarsan bzw. Neosalvarsan empfohlene Behandlungsweise anlangt, so wurde das kurz vor dem Krieg von Schneider empfohlene Arrhenal von Mühlens nach seinen mit Hegler und Canaan gemachten Erfahrungen als gänzlich wirkungslos erkannt (22). Er (23) empfiehlt ebenso wie Kostoff (22) das in Ampullen sterilisiert haltbare Arsalylt. Übrigens ist zu erwähnen, daß nach Jochmann und Prüssian in ca. 55—53%, nach v. Hoeßlin sogar in einem noch größeren Prozentsatz, die Erkrankungen auch ohne spezifische Behandlung mit dem zweiten Anfall beendet war und daß in einem geringen Teil (6,6%) es sogar nur bei einem einzigen Anfall bleibt.

Bezüglich der Prophylaxe und Bekämpfung der Erkrankung hat sich übereinstimmend herausgestellt, daß dieselbe entsprechend der gemeinsamen Ätiologie völlig analog mit dem Fleckfieber gehen muß. Die gemeinsame Art des Übertragungsmechanismus erklärt auch das so häufig gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen zu gleicher Zeit in derselben Gegend, die so weit gehen kann, daß Fleckfieber und Rekurrens morbiditätskurven die gleiche Morbiditätsbewegung zeigen können. Nicht nur im Feld gipfelt die Bekämpfung des Rekurrens darin, genügende Entlausungseinrichtungen zu schaffen, sondern in gleicher Weise muß im Heimatsgebiet, wie Hesse (25) hervorhebt, hierauf das Hauptgewicht gelegt werden. Besonders wichtig für die Prophylaxe wäre auch die von Wiener betonte Forderung, aus rekurrensverdächtigen Orten Abgehende einer entsprechenden bis jetzt allerdings noch nicht genau mit Sicherheit zu fixierenden Zeit einer Blutkontrolle zu unterwerfen, nachdem sich herausgestellt hat, daß in der Tat auch im fieberfreien Stadium Spirochäten im Blute vorkommen können. Ein fieberloser Spirochätenträger ist weit gefährlicher als ein Plasmodienträger, da dieser in einem anophelesfreien Ort nicht infektiös ist, während der nichtfiebernde Spirochätenträger durch seine eigenen Läuse oder durch Kontakt mit Verlausten die Krankheit unter Um-

ständen unbemerkt verschleppen kann, wie dies auch durch zurückkehrende Kriegsteilnehmer bei der durch die Verhältnisse bedingten ungeordneten Demobilisation tatsächlich vorgekommen ist.

### Literaturübersicht zu Malaria.

#### 1. Ausbreitung und Einschleppungsmöglichkeit aus den Kriegsgebieten.

1. Ziemann, Handbuch der Tropenkrankheiten von Prof. C. Mense. 5, 1. Hälfte. „Die Malaria“.
2. Nocht und Mayer, Die Malaria. Springer, Berlin 1918.
3. Morawitz, Malaria. Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1918. Oktoberheft.
4. Stadelmann, Malaria in Berlin und der Krieg. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 8. S. 1730.
5. Keller, Die Bedeutung der Malaria für die Heimat (Oberschlesien). Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 48. S. 1505.
6. Meyer, H., Über das Auftreten frischer Malariaerkrankungen in Berlin. Med. Klin. 1918. Nr. 36.
- 6a. Retzlaff, Ein Fall von Malariainfektion in Berlin. Med. Klin. 1919. Nr. 38.
7. Materna, Tropische Malaria unter der in Ostschlesien ansässigen Zivilbevölkerung. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 18.
8. Trautmann, Die Verbreitung der einheimischen Malaria in Vergangenheit und Gegenwart. Arch. f. Hyg. 80, 1913. H. 1—66.
9. Schittenhelm und Schlecht-Kiel, Erfahrungen über Malaria und ihre Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 12.
10. Roubaud, Malaria in der Umgebung von Paris. Compt. rend. de l'ac. de science 1917. 12.

#### 2. Berichte über Malaria aus verschiedenen Kriegsgebieten.

##### Süd-Bulgarien. Mazedonien. Türkei.

11. Mühlens, Über Malariagefahren und ihre Verhütung durch Chininprophylaxe und Chininbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 36.
12. — Praktische Winke zur Erkennung und Verhütung der Malariagefahren. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 1.
13. — Über Schwarzwasserfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 39.
14. — Über Malaria. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1919. Nr. 14.
15. de Raadt, Die komplementogene Wirkung von Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 21, 1917. Nr. 29.
16. Alrami-Zeitenlick, Die primäre Malaria in Mazedonien und ihre Behandlung. Presse medicale 1917. Nr. 17. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1918.
17. Sergent, La prophylaxie antipaludique d'une armée en Campagne (Armée d'orient). Bull. soc. path. col. 1918. 11.
18. Seyfarth, Schwarzwasserfieber in Südostbulgarien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 22, 1918.
19. — Praktische Ratschläge der Malaria. (Nach Erfahrungen im Feldé). Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 17. S. 457.
20. — Erfahrungen über Chininresistenz der Malariaparasiten. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 23.
21. — Erfahrungen bei der Behandlung der Malaria, vor allem die Behandlung chininresistenter Fälle. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 19. Nr. 13.
22. Brünn, Erfahrungen bei Malaria (Jerusalem). Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 11.
23. Mollow, Beitrag zur Kenntnis der Malaria in Bulgarien, aus Malaria 1908. Bd. I, Nr. 1.
24. Teichmann, Klinische und experimentelle Studien. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 35. S. 1092.
25. Plehn, Zur Parasitologie, Klinik und Therapie der Malaria. Münch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 6.

26. Dürck (Mazedonien), Über die bei Malaria perniciosa comatosa auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystems. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **20**, 1917.
27. Schilling, Über relative chininresistente Malaria im cilicischen Taurus und Amanus. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
- 27a. Schilling, Über die schwere cilicische Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **23**, 1919. H. 20.
28. Flebbe, Über Malaria im Taurus. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 5.
29. Mietens (Südthrazien), Über die Beziehungen der Malaria trop. zur tert. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 3.
30. Bentmann, Über die Malaria im Taurus. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 25.
31. Bruns, Über die mazedonische Malaria und ihre Behandlung. Münch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 25.

## Rumänien.

32. Regendanz, Malaria in Rumänien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918. Nr. 3.
33. Pielsticker, Malaria in Rumänien und ihre Bekämpfung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, 1917.
34. Külz, Kriegsarztliche Beobachtungen aus Rumänien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918. H. 22 u. 23.
35. Dörr, Bekämpfung der Malaria. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 4.
36. Kayser-Petersen (Dobrudscha), Zur Klinik der chronischen Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 8.
- 36a. Arneith, Über Malariabeobachtungen und Malariabehandlung in einem Feldlazarett. Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforschung. **7**, 1918. H. 1.

## Albanien.

37. Erben, Bemerkungen zur Malariafrage aus Albanien. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29.
38. Fuchs und Zwegac, Erfahrungen über Malaria in Albanien. Med. Klin. 1917. Nr. 33.
39. Österlin, Erfahrungen in einem Malariaambulatorium in Durazzo. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. **23**, 1919. H. 4.
40. Eugling, Über Malaria und ihre Verhütung. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 3.

## Dalmatinische Küste.

41. Gioseffi (Istrien), Zum Aufflackern der Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 40.
42. Appel (Serajevo), Über die Ursache der Malariarückfälle. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29.
43. Stein (Agram), Malariaparasiten und Neosalvarsan. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 34.

**3. Ätiologie und Epidemiologie der Malaria.**

44. Verzar, Mischinfektion mit Tropica und Tertiana? Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 39.
45. Eisner, Zur Erklärung der Tertianafälle nach Tropicainfektionen. Gegen die Annahme der Einheitlichkeit der Malariaparasiten. Bulg. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
46. Heinrich, Mischinfektion und Latenzerscheinungen bei Malaria. Wien. klin. Wochenschrift 1917. Nr. 42.
47. Mink, Kriegserfahrungen bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 10.
48. Schlegel, Zur Epidemiologie der Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918. S. 119.
49. Lenz, Beobachtungen über Malaria in malariefreier Gegend. Münch. med. Wochenschrift 1917. Nr. 12.
50. Mühlens, Beobachtungen über Malaria in malariefreier Gegend. Bemerkungen zu Lenz. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 25.
51. Kirschbaum, Zur Epidemiologie der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 43.

52. Kißkalt, Über Malariarezidive. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 42.
53. Werner, Die Malaria im Osten und ihre Beeinflussung durch die Besonderheiten des Krieges. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 42.
54. Steudel, Verlauf endemischer Malaria nach Entfernung der Parasitenträger. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 21, 1917. S. 21.
55. Werner, Beobachtungen über Anophelesvorkommen in der Nähe menschlicher Fäkalien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 20, 1916. S. 444.
56. Wörner, Dualismus und Unität in der Malariaätiologie. Deutsche med. Wochenschrift 1919. Nr. 7.
57. Seyfarth, Umwandlung der Malariaparasiten oder Mischinfektionen. Zentralbl. f. Bakt. 1918. I. Orig. 82, H. 7.
58. Mitzmain, The malaria parasite in mosquito. The effects of low temperature and other factors in the development. M. S. Publ. Health. Rep. 32, 1918. Nr. 35.
59. Bilke, Über abnorm lange Inkubation bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 29.
60. Maliwa, Beiträge zur Kenntnis der Malaria. 1. Latenz der Malaria. Phaseneinteilung der Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 40.
61. Garin, Zur Ätiologie der Malaria. Presse médicale 1917. Nr. 31. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1918. S. 59.
62. Biedl, Studien über Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1917. 14—17.
63. Appel, Über die Ursache der Malariarückfälle. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29.

#### 4. Diagnose.

64. Soerensen, Über Urobilinsekretion bei Malaria, besonders beim Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 5, 1914.
65. Zuelzer, Klinisches über Malaria. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 33.
66. Schilling, Basophile Punktierung in dicken Tropfen bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917.
67. — Malariadiagnose im Blutpräparat ohne Parasitenbefund. Deutsche med. Wochenschrift 1918. Nr. 43.
68. Waltherhöfer, Veränderungen am malariainfizierten Erythrozyten bei Malaria tertiana und tropica. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 37.
69. Heller, Zitiert aus Morawitz. Hamburg. med. Überseehefte 1914. S. 208.
70. Hallenberger, Ein Verfahren zum Nachweis spärlicher Malariaparasiten. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 45.
71. Werner, Über Zählmethoden der Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschrift 1917. S. 299.
72. Ballin, Zahlenmäßige Feststellung der Malariaplasmodien im Blut. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 23.
73. Böhm, Hämatologische Studien bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 4 u. 5, 1918.
74. Helly, Zur Rolle der Milz und Leber bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 35.
75. Kabelik, Einige Bemerkungen zur Pathogenese und Pathologie der Malaria. Wien. med. Wochenschr. 1917.
76. Paiseau und Lemaire, Surrenalites aiguës dans les accès pernecieux palustres. Bull. Acad. Med. 76, 1916. Nr. 41.
77. Jarno, Über Mononukleose bei Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29.
78. Rotky, Studien über das Verhalten der Leukozyten bei Malaria. Wien. med. Wochenschrift 1917. Nr. 40.
79. Zweig und Matko, Das Verhalten der mononukleären Leukozyten bei Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 42, 1916.
80. Engel, C. S., Beitrag zum Verhalten der Parasiten und der Blutzellen bei Malaria. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Orig. 81, H. 5.
81. Prins, Zur Klinik der Malaria. Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 132.
82. Meyerstein, Die Wassermannsche Reaktion bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 11.

83. Plewny, Über antihämolytische Wirkung von Serum Malariakranker. Wien. med. Wochenschr. 1918. Nr. 40.
84. Hirschfeld, Ein neues Blutsymptom bei Malariakrankheit. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917. Nr. 30.
85. Appel, Leo, und v. Heinrich, Über das Wesen der Restkörper bei Malaria tropica. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. Orig. 81, H. 4/5.

#### 5. Beziehungen der Malaria zu anderen Krankheiten.

86. Haberlandt, Nachkrankheiten bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917.
87. Rathery und Levy, Eruption purpurique généralisée à très larges éléments chez un paludéen. Bull. et mem. soc. Med. 32, 1916. Nr. 23/24.
88. May, Erfahrungen an über 1000 Malaraiakranken in der Heimat. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 38.
89. Ahlborn, Unerkannte Malaria als Komplikation bei anderen fieberhaften Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
90. Koch und Lippmann, Mischinfektionen von Malaria mit typhösen Erkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1919. H. 2.
91. Gioseffi, Mischinfektionen von Typhus und Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 11.
92. Büchert, Das Zustandsbild der multiplen Sklerose bei Malaria tropica. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. und zu Immunitätsforschung 7 1918, H. 1.
93. Rosenow, Über die Beziehungen der Malaria zu Leukämie. Deutsche med. Wochenschrift 1918. Nr. 39.
94. Putay, Klinisch-experimentelle Studie über die Beeinflussung des Blutbildes bei Malaria durch Adrenalin und Physostigmin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 1919. 17, H. 2.
95. Appel, Leo, Über den Einfluß von Malaria tertiana auf den Heilungsverlauf des Ulcus serpinginosum. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 42.
96. Matko, Der Verlauf der Grippe bei Malariakranken. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50.
97. Riebold, Komplikationen der Malaria von seiten des Gefäßapparates. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 15.

#### 6. Therapie.

98. Lackmann und Wiese, Über Optochin bei Malaria tertiana. Münch. med. Wochenschrift 1916. Nr. 41.
99. Wurmfeld, Über Optochinbehandlung bei Malaria. Wien. med. Wochenschr. 1917. Nr. 25.
100. Hatiegan und Döri, Über die Behandlung der Malaria mit Optochin. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 39.
101. Hensen, Über Optochinerkrankungen des Auges. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 11.
102. Appel, Zur Behandlung der Malaria mit Methylenblau und Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 43. S. 1359.
103. Giemsa und Werner, Erfahrungen mit einigen Derivaten des Chinin (Aurochin, Chitenin, Dihydrochinon, Tetrahydrochinon) bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16, Beil. 4. S. 65.
104. — Über Erfahrungen mit weiteren, dem Chinin nahestehenden Alkaloiden und einigen ihrer Derivate. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 18, 1914. S. 12.
105. Kalberlah und Schloßberger, Chemo-therapeutische Studien bei chronischer Malaria. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 40.
106. Paschkes und Benkovic, Urotropin als Malariaheilmittel. Wien. klin. Wochenschrift 1917. Nr. 47.
107. Coglievena, Behandlung der Malaria mit Neohexal. Therap. d. Gegenw. 1918. Nr. 6.
108. Seyfarth, Praktische Ratschläge für die Behandlung der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 17. S. 457.

109. Neuberger und Attwenger, Zur Neosalvarsantherapie bei Malaria tertiana. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 10.
110. Bittorf, Kombinierte Salvarsan-Chininbehandlung der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 37.
111. Neuschlosz, Erfahrungen über die Kombination des Chinin mit verschiedenen Arsenverbindungen bei Malaria tropica. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 39.
112. Seyfarth, Erfahrungen bei der Behandlung der Malaria, vor allem der Behandlung chininresistenter Fälle. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 23.
113. — Über die Chininresistenz der Malariaparasiten. Berl. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 23.
114. Eugling, Über die Chininfestigkeit der Malariaparasiten. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 51.
115. Giemsa und Halberkann, Über das Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 48.
116. Hartmann und Zila, Über die sogenannte Chiningewöhnung. Münch. med. Wochenschrift 1917. Nr. 50.
117. Teichmann, Klinische und experimentelle Studien über die Chiningewöhnung des menschlichen Körpers in die scheinbare Chininfestigkeit der Malariaplasmodien. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 35.
118. Küster und Wolf, Untersuchungen über die Chininausscheidung. Berl. klin. Wochenschrift 1919. Nr. 6. S. 123.
119. Plehn, Chininausscheidung und Chininwirkung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918. Nr. 21. S. 381.
120. Mühlens, Praktische Winke zur Erkennung und Verhütung der Malariagefahr. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 1.
121. Hecht und Matko, Intravenöse Chinininjektionen bei Malariakranken. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 5.
122. Minarek und Schopper, Zur Therapie der tropischen Malaria. Wien. klin. Wochenschrift 1917. Nr. 14.
123. Zangger, Zur Hydrotherapie der Malaria. Schweizer Korrespondenzblatt 1918. Nr. 52.
124. Grundmann, Chemo-therapeutische Versuche und die Bedeutung der provokatorischen Typhus-Impfstoffinjektionen bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918. Nr. 45.
125. Neuschlosz, Künstliche Ausschwemmung der Malariaparasiten im Blut. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 4.
126. Müller, L. R., Behandlung des Wechselfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 3.
127. Morawitz, Malaria. Jahreskurse f. ärztl. Fortb. Oktober 1918.
128. Materna, Amidopyrin als anfallauslösendes Mittel bei latenter Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 42.
129. Schittenhelm und Schlecht, Über den Wert von provokatorischen Adrenalininjektionen bei latenter Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 47.
130. Abl, Über die Anwendung des Adrenalins bei Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 7.
131. Mandoki und Maule, Erfahrungen über die Behandlung Malariakranker nach Prof. Cori. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 7.
132. Reinhard, Über Provokation latenter Malaria durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 37.
133. Deutsch, Tiefenbestrahlung der Milz bei Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 7.
134. Hannemann, Über Skorbut, Chininanaphylaxe und Malaria. Münch. med. Wochenschrift 1918. Nr. 25.
135. Wiener, Einige Fälle von Schwarzwasserfieber. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29.
136. Vogel, Ein Fall von Chininidiosynkrasie. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 361.
137. Nicol, Ein Fall von Xanthelemader Haut nach Chininexanthem. Zieglers Beitr. zur pathol. Anat. 65, H. 1.
138. Kersten, Zur Chininidiosynkrasie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918. Nr. 9.

139. Deutsch, Schwarzwasserfieber nach Röntgenbestrahlung der Milz bei einem Fall von Malaria tropica. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29.
140. Hintze, Zur Theorie des Schwarzwasserfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 39.
141. Seyfarth, Schwarzwasserfieber in Südostbulgarien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 22, 1918.
142. Löwenhardt, Zur Therapie des Schwarzwasserfiebers. Deutsche med. Wochenschrift 1918. Nr. 35.
143. Coenen, Soll man bei Schwarzwasserfieber Blut überleiten? Münch. med. Wochenschrift 1919. Nr. 11.
144. Matko, Über Wechselbeziehungen zwischen Harn und Chinin in der Hämolyse. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 7.
145. Freund, Diskussionsbemerkung hierzu. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 5.
146. Schimert, Eigenserum bei Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 14.

#### 7. Prophylaxe.

147. Nocht und Mayer, Merkblatt zur Vorbeugung und Behandlung der Malaria sowie zur Bekämpfung der Überträger, der Stechmücken. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 17.
148. Doflein, Über mazedonische Anophelinen und ihre Bedeutung für die Verbreitung der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1918. I.
149. Teichmann, Bekämpfung der Stechmücken durch Blausäure. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. 85. 1918. H. 1.
150. Tänzer und Osterwald, Ist mit einer weiteren Verbreitung der Malaria in Deutschland zu rechnen oder nicht? Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 25.
151. Regendanz, Über Erkrankungen nach Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 21, S. 306.
152. Groyer, Chininprophylaxe bei Malaria und „Über den Wert der Chininprophylaxe bei Malaria“. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 4 u. 17.
153. Zondek, Erfahrungen über Malaria bei Chininprophylaktikern. Berl. klin. Wochenschrift 1919. Nr. 21.
154. Arzt, Wie schütze ich mich vor Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 44.
155. Österlin, Erfahrungen über mechanischen Schutz gegen Malaria. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 3, 1919.
156. — Zur Technik der moskitosicheren Häusereindrahtung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 18, 1915. H. 1.
157. Seyfarth, Die prophylaktische Blutuntersuchung, ein neues Hilfsmittel der Malariavorbeugung. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45.
158. Rodenwaldt, Ernst, Zur Frage der Chininresistenz der Plasmodien der menschlichen Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23. 1919. H. 23.

#### Literatur zu Pappataci.

1. Brack, Pappatacimücken und Pappatacierkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 21, 1917.
2. Adelman, Beitrag zur Kenntnis des Pappatacifiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23, S. 81. 1919. Nr. 5.
3. Schilling, Über die diagnostische Verwertung des Blutbildes bei Flecktyphus und Pappatacifieber. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 381. Nr. 22.
4. Mollo, Über das Pappatacifieber. Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. u. zur Immunitätsforsch. 7. 1918. H. 2.
5. Fürst, Über die Agglutination von Influenzabazillen durch Krankenserum zur Differentialdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 3.

#### Literatur zu Rekurrens.

1. Töpfer, Die Übertragung der Rekurrens durch Läuse. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 44.
2. — Zur Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers durch die Kleiderlaus. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 1.

3. Mayer, M., Die Übertragung des Rekurrens durch Läuse. (Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von M. Töpfer. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 44.) Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 2.
4. Goldberg, Kritische Bemerkungen zur Übertragung des Typhus Recurrens durch Läuse. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 52. S. 1135.
5. Mühlens, Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 21.
6. Rocha-Lima, Übertragung des Rückfallfiebers und Fleckfiebers. Bemerkungen zur Rickettsiafrage. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 27.
7. Prüssian, Übertragung des Rekurrens durch Läuse. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 45.
8. Koch, J., Zur Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 34.
9. Werner und Wiese, Die Übertragung von Rekurrens-Spirochäten durch Kopfläuse. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 21, 1917. S. 139.
10. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Rückfallfiebers. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 21, S. 181. 1917.
11. Hagler, Milit., Surgeon 39, 1916. Zit. aus Schilling, „Infektions- und Tropenkrankheiten“. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1918. Oktoberheft.
12. Ungermann, Züchtung der Weilschen Spirochäte, der Rekurrens und Hühnerspirochäte, sowie Kulturversuche der Spirochaeta pallida und Trypanosomen. Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte 51, 1918. S. 1.
13. Sterling-Okuniewski, Beitrag zur Bakteriologie der Rekurrens-Spirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Orig. 82, 1919. H. 6.
14. Wiener, Atypische Rekurrensfälle. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 21, 1917. S. 181.
15. v. Hoeßlin, Zur Kritik des Rückfallfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 33 u. 34.
16. Löwy, Zur Klinik und Therapie des Rückfallfiebers. Med. Klin. 1918. Nr. 3.
17. Feigenbaum und Ticho, Referierabend deutscher und österreichischer Militärärzte in Jerusalem. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917. S. 268.
18. Hülse, Ödemkrankheit in Gefangenenlagern. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 33 u. 34.
19. v. Knack, Zur Diagnose des Rekurrensödems. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 29.
20. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Rückfallfiebers. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 21, 1917. S. 181.
21. Löwy, Über Febris recurrens. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15.
22. Mühlens, Hegeler und Canaan, Mißerfolge der Arrenolbehandlung bei Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 21.
23. Mühlens, Arsalyt bei Rückfallfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. N. 7.
24. Kostoff, Arsalyt bei Rückfallfieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 37.
25. Hesse, Rückfallfieber in unseren Heimatlazaretten. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 13.

**ERGEBNISSE  
DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-  
FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**PAUL KAZNELSON**  
**DIE GRUNDLAGEN DER PROTEINKÖRPERTHERAPIE**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.
- Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.
- Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.
- Neuere Forschungen über Pollomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.
- Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.
- Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.
- Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleeeswijk.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Stüpfle.
- Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)
- Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)
- Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.
- Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)
- Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pribram und Dr. W. Halle.
- Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.
- Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.
- Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)
- Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)
- Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.
- Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.
- Über rationelle Massenernährung. Von Privatdozent Dr. Alfred Gigon.
- Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.
- Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)
- Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)
- Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)
- Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klöse.
- Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.
- Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.
- Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariefähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.
- Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.
- Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klinger.
- Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.
- Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.
- Die Immunisierung gegen Maleus. Von Dr. A. Marxer.
- Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.
- Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

# V. Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie.

Von

Paul Kaznelson-Prag.

## Inhalt.

	Seite
I. Einleitung und Begriffsbestimmung . . . . .	249
II. Die Entwicklung der Proteinkörpertherapie und ihre Vorläufer . . . . .	251
a) Heterobakteriotherapie . . . . .	251
b) Die unspezifische Serumtherapie . . . . .	255
c) Die Erscheinungen der prophylaktischen Resistenzsteigerung (Pfeiffer) . . . . .	256
III. Der Wirkungskomplex der parenteralen Proteinkörpereinführung . . . . .	259
a) Weichardts Theorie der Protoplasmaaktivierung . . . . .	259
b) Analyse der Wirkungen . . . . .	261
1. Auf die Temperatur . . . . .	261
2. Auf das Blut . . . . .	262
a) Morphologie . . . . .	262
b) Immunstoffe . . . . .	264
c) Chemische Veränderungen, Fermentanregung . . . . .	265
3. Auf die Reaktion von seiten der Haut . . . . .	266
4. Die unspezifische Herdreaktion . . . . .	267
IV. Differenzen der einzelnen Proteine . . . . .	271
Einfluß der Konstitution . . . . .	271
V. Analoga der Proteinkörperwirkungen . . . . .	273

## I. Einleitung und Begriffsbestimmung.

Trotz der kurzen Zeit, die verflossen ist, seit R. Schmidt im Sinne früherer Versuche und Anschauungen W. Weichardts durch Zusammenfassung scheinbar heterologer therapeutischer Entdeckungen und Herausarbeitung des gemeinsamen Faktors den Begriff der „Proteinkörpertherapie“ eingeführt hat, hat sich dieser Begriff schon vollkommen in der wissenschaftlichen Therapie eingebürgert und wird allgemein verwendet. Wenn wir versuchen, auf diesem umstrittenen Gebiet schon jetzt Ergebnisse bisheriger Arbeit und Richtlinien der zukünftigen Entwicklung darzulegen, so geschieht es nicht am wenigsten zu dem Zweck, um in klarer Übersicht nochmals die Tatsachen zusammenzustellen, deren einzelne Glieder schon seit Jahrzehnten und meist nur zufällig als interessante Einzelheiten oder in Verfolgung ganz anderer Zwecke gefunden wurden, und so die theoretischen Grundlagen für eine wissenschaftliche Begründung zusammenzufassen, deren die Proteinkörpertherapie noch entbehren soll, wie manche allzu rasch urteilende Autoren behaupten.

Unter „Proteinkörpertherapie“ verstehen wir nach R. Schmidt jede Therapie, welche auf den unspezifischen Wirkungen parenteral einverleibten Eiweißes oder eiweißartiger Stoffe beruht. Im Prinzip steht sie im Gegensatz zur Immunotherapie; da jedoch auch bei dieser die allgemeinen Effekte von Eiweißinjektionen zur Geltung kommen, so decken sich teilweise beide Begriffe. In welcher Ausdehnung sie es tun, ist eines der großen Probleme, welche durch die Aufstellung des Begriffes der Proteinkörpertherapie aufgerollt wurde. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der Erfolg gar vieler Heilbestrebungen, die auf spezifischer Grundlage aufgebaut wurden, keineswegs „spezifisch“ ist, sondern rein unspezifische Proteinkörperwirkungen darstellt. Und wenn wir neuere Tendenzen aufmerksam beobachten, so scheint die ärztliche Meinung immer zahlreichere Gebiete zur Proteinkörpertherapie rechnen zu wollen. Wie schwer die Entscheidung sein kann, wird uns das Beispiel des Diphtherieheilserums zeigen. Vor Übertreibungen des Prinzipes der Unspezifität müssen wir uns aber ebenso fernhalten wie vor der bis heute üblichen Überschätzung der sogenannten spezifischen Wirkungen, für die wir im Verlaufe unseres Berichtes noch manches Beispiel finden werden.

In allerjüngster Zeit ist eine Frage aufgetaucht, die diese Verhältnisse in sehr instruktiver Weise beleuchtet: die Frage nach der Grundlage der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. Immer war bisher die Theorie, auf deren Grundlage Behring sein Heilserum in die Therapie eingeführt hat, fast unwidersprochen in Geltung, trotzdem der strikte Beweis ihrer Richtigkeit noch nicht erbracht war. Daß das Serum therapeutische Wirksamkeit hat, wird von fast allen Forschern zugegeben. Ist es aber der spezifische Antitoxingehalt, der die bei der menschlichen Diphtherie so wirksame Substanz des Serums darstellt? Daß das Antitoxin nicht allein der Träger der Heilkraft sei, ist schon vielfach behauptet worden. Es sei verwiesen auf die Mitteilungen Roux' (1900), der manchmal bessere Resultate mit Serum geringeren Antitoxingehaltes gehabt hat, auf Cruveilhers Tierexperimente, bei welchen der heilende Effekt eines Serums nicht ausschließlich von dessen Gehalt an Antitoxin abhängig war, auf ähnliche Versuche von Kraus und Schwoner; alle diese Experimente erfuhren eine großzügige Nachprüfung und Widerlegung von der Ehrlichschen Schule (Marx, Berghaus), von Steinhardt und Banzhof, Brüstlein und in jüngster Zeit von Kolle und Schloßberger, Friedberger und Meyer. Alle diese Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß im exakten Tierversuch ganz eindeutig die Wirksamkeit des Serums vom Antitoxingehalt abhängt, d. h. also, daß auch die spezifischen Sera, dem Normalserum bedeutend überlegen sind. Jedoch ergab sich aus vielen Experimenten auch eine gewisse Wirksamkeit des Normalserums, wie auch schon Henke früher in einem seiner Versuche (von drei ähnlichen) die heilende Wirkung von normalem Rinder serum auffiel, ohne daß er eine sichere Erklärung fand. Im allgemeinen muß jedoch die Frage der Wirksamkeit des Diphtherieserums im Tierversuch als entschieden gelten, und zwar im Sinne Ehrlichs. Nicht jedoch in der Therapie der menschlichen Diphtherie. Hier kann die endgültige Entscheidung nur eine genaue und reiche klinische Erfahrung bringen, wie Friedberger betont.

Anderen Autoren (z. B. Spronck und Hamburger) fiel auf, daß mit der Einführung hochwertiger Sera eine immer größere Zahl von Immunitäts-einheiten, die für eine deutliche Wirkung des Serums notwendig sei, gefordert

wurde, so daß der Gedanke nahe lag, es könnte die Serummenge von großem Einfluß sein. Nur ganz vereinzelt wurde seit der Zeit der Einführung des Diphtherieserums die Frage auf direktem Wege zu lösen versucht, ob das Diphtherieserum beim Menschen überhaupt auf einer spezifischen Wirkung beruhe, d. h. ob nicht Normalserum dieselbe Wirkung habe (z. B. Bertin, später Strümpell).

Erst die groß angelegten Untersuchungen von Bingel (1918) haben das Problem in ein entscheidendes Stadium gebracht: Dieser Autor fand an fast 1000 Fällen, die ohne Auswahl alternativ mit Antitoxinserum und gewöhnlichem Pferdeserum behandelt wurden (wobei die Wirkungen der Injektionen von Ärzten protokolliert wurden, die überhaupt nicht wußten, was sie gegeben hatten), keinen Unterschied in der Wirksamkeit des Antitoxinserums und des normalen, nicht oder fast nicht antitoxinhaltigen Pferdeserums. Bingels Arbeit ist nicht unwidersprochen geblieben: auf Grund der oben erwähnten Tierversuche warnt Bonhoff vor der Nachprüfung; Kolle und Schloßberger, die auch im Tierversuch einige Wirksamkeit des normalen Pferdeserums fanden, wenn es in großen Dosen gegeben wird, halten die Verwendung von Normalserum dann wenigstens für gerechtfertigt, wenn einige Kubikzentimeter pro kg Körpergewicht dem Diphtheriekranken eingespritzt werden<sup>1)</sup>. Dagegen besteht Friedberger auf weiteren klinischen Prüfungen trotz seiner gegenteiligen Tierversuche, da diese ganz andere Verhältnisse darstellen, als beim Diphtheriekranken vorhanden sind. Feer hat klinische Nachprüfungen publiziert, die an einem kleineren Material eine deutliche Überlegenheit des spezifischen Serums über Normalserum zeigen. Ebenso Herzfeld, Birk, Albrecht, Karger (dieser an einem [!] Falle). Dagegen finden Klotz und Dorn Gleichwertigkeit beider Sera. Die Entscheidung ist der Zukunft vorbehalten. Das noch in vollem Fluß befindliche Problem zeigt uns aber, wie schwierig es sein kann, das Gebiet der unspezifischen Proteinkörpertherapie von der spezifischen Serumtherapie abzugrenzen.

## II. Die Entwicklung der Proteinkörpertherapie und ihre Vorläufer.

### a) Heterobakteriotherapie.

Wir wenden uns nun der Betrachtung des Entwicklungsganges zu, der zur Schaffung des Begriffes der Proteinkörpertherapie führte. In kurzen Worten zusammengefaßt, ging die Entwicklung von der spezifischen Vakzinetherapie aus und führte über die sogenannte Heterovakzinetherapie, bis man erkannte, daß nicht die Mikroorganismen als solche, sondern einfach als allerdings oft besonders wirksamer Eiweißkörper ihren Einfluß auf einen Krankheitsprozeß oder vielmehr auf das kranke Individuum entfalten.

Die ersten Beobachtungen auf dem Gebiete der Therapie, die wir jetzt auf die Proteinwirkung zurückführen müssen, fallen bereits in die letzten Jahrzehnte des vorigen Jahrhunderts. Es ist auffallend, daß damals nicht häufiger

<sup>1)</sup> Kolle und Schloßberger scheinen uns die verschiedene artliche Empfindlichkeit des Menschen und Meerschweinchens gegenüber parenteral einverleibtem Eiweiß bei dieser Forderung nicht zu berücksichtigen.

Versuche an Menschen gemacht wurden, wenn man bedenkt, wie zahlreiche Einzelfatsachen im Tierexperimente gefunden wurden, die nichts anderes darstellen als das Analogon der Proteinkörpertherapie beim Menschen, wie wir weiter unten zeigen werden. Aber die zur gleichen Zeit entdeckten Tatsachen der Spezifität konzentrierten das Interesse der Forschung eben ganz auf sich.

Die ersten Anregungen dürften zunächst zufällige Beobachtungen gewesen sein, die man über den Einfluß von Infektionskrankheiten auf andere pathologische Prozesse machte. In vielen Fällen war eine Wendung zum Bessern, ja Heilung unverkennbar. Es existieren da eine große Menge Erfahrungen und werden bis heute immer wieder veröffentlicht.

Die Erscheinungen, die nach solchen Komplikationen auftreten, sind prinzipiell dieselben wie die durch parenterale Proteinkörperzufuhr künstlich erzeugten, welche unten genauer besprochen werden; so kann es auch zu Herdreaktion einer lokalen Erkrankung kommen.

Das Erysipel spielt in diesen Beobachtungen als heilender Faktor die wichtigste Rolle: Tuberkulosen können unter seinem Einfluß rascher ausheilen (Schäffer), tuberkulöse Lymphdrüenschwellungen sich zurückbilden (Schwimmer), luetische Affektionen werden günstig beeinflusst (Schwimmer, Falcone, Horwitz, vgl. dazu die Zusammenstellung bei Stückgold), Gonorrhöe geheilt (Schmidt), die Wundheilung beschleunigt (Goebel), ja sogar Fälle von inoperablen malignen Tumoren (Karzinome, Sarkome) können bedeutende symptomatische Besserung zeigen, so daß man selbst zur künstlichen Erzeugung von Erysipelen in solchen Fällen schritt (z. B. Fehleisen, Bruns u. v. a.) usw. Als Erklärung nahm man zunächst an, daß zwischen den Erregern der beiden sich komplizierenden Affektionen ein Antagonismus bestehe. Auf Grundlage dieser Ansicht wurde von Cantani 1884 der Begriff der Bakteriotherapie geschaffen, d. h. einer Therapie, welche eine bestimmte Infektionskrankheit durch Impfung mit dem angeblich antagonistisch wirkenden Mikroorganismus (und zwar auch abgetötet) zu beeinflussen suchte. Gilbert und Boinet haben die zahlreichen Versuche dieser Art im Handbuch von Bouchard zusammengestellt: so heilte Bouchard durch Injektion von *Bacillus pyocyaneus*, Buchner von Friedländerbazillen bereits ausgebrochenen Milzbrand bei Tieren; andere Versuche stammen von Watson-Cheyne, Woodhead und Wood, Freudenreich, v. Dungern, Turró, Taruella und Presto u. v. a. Schon frühzeitig tauchten Zweifel an der Erklärung der oft günstigen Ergebnisse durch direkte Beeinflussung des einen Erregers durch den anderen im Sinne einer Entwicklungshemmung oder ähnlichem auf und bald bewegten sich die Erklärungsversuche der oben erwähnten Autoren wenigstens in ihrem Prinzip in den Bahnen, die Gilbert und Boinet ganz allgemein beschreiben, indem sie sagen: „Elles agissent, sans doute, en excitant l'activité réactionelle de l'organisme“, eine Erklärung, die wir heute durch die der Proteinkörpertherapie zugrunde liegenden Prinzipien viel klarer und bestimmter fassen können.

Die Versuche von Pawlowski seien als Beispiel aus dieser Periode der ersten proteinkörpertherapeutischen Ansätze ausführlicher beschrieben. Dieser Autor bestätigte zunächst die von Emmerich 1886 mitgeteilten Versuche über die nicht selten lebensrettende Wirkung der intravenösen Injektion von Erysipelkokken gegenüber der Milzbrandimpfung bei Tieren. Durch Injektion

von Hefekulturen gelang ihm eine Verlängerung des Lebens, wenn auch nicht Heilung von milzbrandinfizierten Kaninchen. Durch Behandlung mit subkutanen Injektionen von Prodigiosuskulturen zwei Stunden oder einen Tag nach der sonst tödlichen Infektion genasen von 10 Kaninchen acht. Ähnliche Resultate ergaben die mit der Infizierung gleichzeitig erfolgenden Injektionen von Staphylokokken und Pneumokokken. Um diese Wirkung zu erklären, kultivierte Pawlowski alle verwendeten Bakterienarten gleichzeitig mit Milzbrand, fand aber nie irgendeine Beeinflussung oder Hemmung. Auf Grund von histologischen Befunden — je länger die behandelten Tiere lebten, desto mehr Milzbrandbazillen waren in den Organen phagozytiert und in körnigem Zerfall begriffen — zog er den Schluß, daß jene anderen Mikroorganismen nur die Phagozyten reizten. Sie „steigern die funktionelle Energie der Phagozyten“.

In den ersten Beginn der Proteinkörpertherapie fällt auch die von Rumpf zunächst versuchte Behandlung des menschlichen Typhus abdominalis mit abgetöteten Pyozyaneuskulturen, welche die gleiche Wirkung zeigten wie die kurz vorher von Fränkel begonnene Therapie mit Typhusvakzine. Die von Rumpf entdeckten Tatsachen wurden von v. Jaksch, Presser u. a. in den nächsten Jahren bestätigt. Diese Beobachtungen wurden vergessen und ebenso blieben die im Jahre 1911 durch Renaud gemachten Erfahrungen, welche prinzipiell genau dieselbe Bedeutung wie Rumpfs Versuche haben, unbeachtet. Renaud fand, daß seine Typhusvakzine (in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Typhusbazillen, welche durch Bestrahlung mit Quarzlicht getötet wurden), die er an vielen Patienten auf ihre Giftwirkung und immunisatorische Kraft hin prüfte, in ganz verschiedenartigen Krankheitsfällen einen deutlichen therapeutischen Effekt hatte. Er berichtet über Besserungen, ja Heilungen bei lokalen Infektionen (Phlegmonen, Furunkeln, tuberkulöse Affektionen usw.). Auch diese Beobachtungen erweckten, wie gesagt, kaum Interesse, so daß sie im Beginne des Weltkrieges, als sich die Infektionskrankheiten häuften und reichliche Erfahrungen über die Wirkungsart der auf verschiedenste Weise hergestellten „spezifischen“ Vakzine gesammelt wurden (vgl. Kaznelson, Berl. klin. Wochenschr. 1917, 17), neu entdeckt werden mußten. R. Kraus war es aufgefallen, daß der Erscheinungskomplex, welcher nach intravenöser Injektion der Typhusvakzine auftritt (Schüttelfrost, Temperaturanstieg, Gefäßkollaps usw.) ganz derselbe war, welcher bei anaphylaktisch gemachten Tieren nach der Reinjektion zustande kommt. Es lag also der Gedanke nahe, ob es sich nicht auch bei den unmittelbaren Folgen der intravenösen Therapie mit Vakzine um einen anaphylaktischen Schock handle, indem die Infektion ein Analogon der ersten Injektion der sensibilisierenden Substanz war und die therapeutische Bazillenzufuhr der Reinjektion entsprach. Falls dieser Gedanke richtig war, mußte die Wirksamkeit der Vakzine eine unbedingt spezifische sein, da ja der anaphylaktische Schock nur nach Reinjektion der gleichen sensibilisierenden Substanz erfolgte. Kraus versuchte deshalb an Stelle der Typhusbazillen Aufschwemmungen von Kolibakterien und fand, daß die Wirkung dieser vollkommen die gleiche war wie die der Typhusbazillen, und zwar nicht nur die unmittelbare Reaktion der Injektion, sondern auch der therapeutische Erfolg. Die Wiederentdeckung der früheren, infolge Anwendung von subkutanen Injektionen nicht so in die Augen springenden Be-

obachtungen Rumpfs durch Kraus wurde nun der Ausgangspunkt zahlreicher Nachprüfungen der Heterovakzinetherapie, wie diese Bestrebungen im Gegensatz zur spezifischen Vakzinetherapie genannt wurden.

Im Anschluß an Kraus berichten zahlreiche Autoren (v. Czyhlarz, Zupnik, v. Müller und Leiner, Reibmayr, Lüdke u. a.) über ihre Erfahrungen mit Heterovakzine. Es werden nicht nur Kolibazillen als Heterovakzine verwendet, sondern auch Staphylokokken, Pyozyaneus, Cholera-vibrionen, Dysenteriebazillen, Gonokokken usw. Theoretisch sehr interessant und sicher eine analoge Erscheinung ist eine Beobachtung von Zupnik, v. Müller und Leiner, in welcher der natürliche Malariaanfall (also die Überschwemmung des Blutes mit Malaria-plasmodien) bei einem Typhuskranken ebenfalls einen kritischen Temperaturabfall zur Folge hatte, in genau derselben Weise, wie längere Zeit vorher die intravenöse Injektion einer Mäusetyphusvakzine.

Besonders wichtig erscheinen die Berichte der Autoren, die an ihrem Material gleichzeitig verschiedene Vakzine (sowohl Iso- als Heterovakzine) verwendeten. So spritzte Galambos in 66 Fällen Koli-, Gonokokken- und Staphylokokkenvakzine (von den beiden ersteren je 25 Millionen, von den letzteren 250 Millionen Keime intravenös). Die dauernde Entfieberung folgte hier meist erst nach 3 Injektionen in lytischer Weise: aber die unmittelbare Reaktion war auch viel schwächer als nach Besredkavakzine (250—500 Millionen Typhuskeime, also schon zahlenmäßig höhere Dosierung, auf welcher wahrscheinlich der Unterschied beruhen dürfte).

Vollkommene Gleichwertigkeit aller Vakzine, sowohl Iso- als auch Heterovakzine, fand v. Decastello; mit kleineren Dosen gelang ihm überall eine schnell verlaufende lytische Entfieberung.

Auch Luksch berichtet über annähernd gleiche Erfolge mit Koli-, Staphylokokken- und Gonokokkenvakzine.

Nachdem der gute Erfolg der Heterovakzinetherapie für den Typhus bewiesen war, mußte der nächste Schritt auch zu ihrer Anwendung bei Infektionen führen, bei denen spezifische Vakzinen als wirksam bekannt waren. Kraus selbst hat argentinische Ärzte veranlaßt, seine Kolivakzine bei puerperalen Septikämien anzuwenden und berichtet über günstige Erfolge bei 40 so behandelten Fällen.

Werner teilt ähnliche Versuche mit. Bloch verwendete die Typhusvakzine bei gonorrhöischer Arthritis mit Erfolg und umgekehrt Luithlen polyvalente Gonokokkenvakzine bei torpiden Geschwüren und Bubonen, von Szily und Schiller Typhusvakzine bei Erysipel; von Szily und v. Benko sahen auffällige Erfolge bei Pferdebrustseuche, deren Erreger unbekannt ist, mit Cholera- und Typhusimpfstoff; Stuhl sah heilende Wirkung von Typhus-schutzimpfungen auf Infektionen; Odstrčil behandelte Bubonen erfolgreich mit Staphylokokkenvakzine. Hieher gehört auch die Vakzine von Delbet (Strepto-Staphylokokken und Pyocraneus), die bei Infektionen verschiedenster Aetiologie sehr wirksam sein soll.

Diese Beispiele ließen sich noch vermehren. Doch auch sie sprechen bereits eine deutliche Sprache. Von selbst taucht die Frage auf, ob denn noch die theoretischen Grundlagen der sogenannten spezifischen Vakzinetherapie, an denen sehr viele Autoren festhalten, zu Recht bestehen. Wir wollen und können jetzt noch nicht sagen, daß diese Frage bereits entschieden sei. Aber wir haben nun das Recht, einen strengeren Beweis dafür zu verlangen, daß die

Wirksamkeit der Auto- und Isovakzinen wirklich spezifisch sei, als bisher geliefert wurde. Dieser Beweis kann nur auf großen vergleichenden Statistiken beruhen, genau wie bei der Frage des Diphtherieheilserums. Das bis jetzt vorliegende Material spricht eher gegen eine therapeutisch besonders wirksame spezifische Komponente.

Kraus hat bereits in seiner ersten Mitteilung die Bemerkung gemacht, daß die Wirkung der Vakzine auf den Typhus vielleicht auf einer Wirkung des artfremden Eiweißes beruhe. Bald darauf berichtete H. Lüdke über die günstige Einwirkung des Denteroalbumosenpräparates von Merck auf den Typhus bei intravenöser Injektion von 1 ccm der 2—4%igen Lösung.

Durch diese Tatsache war das wirksame Prinzip der Typhusbehandlung, deren Entwicklung wir oben verfolgt haben, unserer Erkenntnis näher gerückt. R. Schmidt erkannte, daß die Erfolge der Therapie dieselben Grundlagen zu haben schienen wie ähnliche Behandlungsmethoden, die bei verschiedensten Affektionen als günstig wirkend bekannt waren, und er faßte alle diese therapeutischen Bestrebungen, die offenbar dieselbe Wirkungsart haben mußten, als „Proteinkörpertherapie“ zusammen.

### b) Die unspezifische Serumtherapie.

Ganz in derselben Weise wie die Heterovakzinetherapie von der Vakzine-therapie zweigte sich auch von den Bestrebungen der spezifischen Serotherapie eine unspezifische Serumtherapie ab. Therapeutische Bestrebungen, die von dem Prinzip der passiven Immunisierung ausgingen und auch nicht selten erfolgreich waren, erwiesen sich bald als unspezifisch, durch verschiedene antikörperfreie Sera vollkommen ersetzbar. Auf zwei Gebieten besonders vollzog sich dieser Entwicklungsgang: bei der Behandlung mit Rekonvaleszenten-serum, speziell des Scharlach, und bei Behandlung von Schwangerschafts-toxikosen.

Weißbecker, Huber und Blumenthal, Leyden, Rumpel u. a. gingen bei der Behandlung des Scharlach (Weißbecker auch bei Masern) von dem Gedanken aus, daß im Serum von Patienten, die Scharlach (Masern) überstanden hatten, Immunkörper vorhanden sein mußten, welche vor einer neuerlichen Erkrankung schützten. Diese Immunstoffe suchten sie nun auf Scharlach-krankte durch Injektion von Rekonvaleszentenserum zu übertragen, um so die Kranken in ihrem Kampf gegen das Virus zu unterstützen. Und in der Tat waren die Resultate dieser Behandlung, wie die meisten Autoren (zuletzt Reiß und Jungmann, Glaser) fanden, recht günstige. Seit jedoch Rowe zum ersten Male entdeckte, daß normales Menschenserum genau so wirkte wie Rekonvaleszentenserum in gleicher Dosis (20—60 ccm intravenös), ebenso den häufig kritischen Abfall des Fiebers, eventuell nach vorherigem Schüttelfrost, und Besserung des Allgemeinbefindens nach sich zog, mußte die ursprüngliche Erklärung des Wirkungsmechanismus fallen gelassen werden, um so mehr, als zahlreiche andere Autoren (Bennecke, Koch, Moog, Reiß und Hertz, Rehder und jüngst besonders Schultz an dem großen Material von 184 Fällen) die vollkommene Gleichwertigkeit der intravenösen Injektion von Normalserum und Rekonvaleszentenserum zeigten<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Prinzings Ansicht, daß Pferdeserum in gleicher Dosis nicht so wirksam sei, muß an einem größeren Material als 8 Fällen nachgeprüft werden.

Die Erfahrungen bei Scharlach zwingen uns auch, die bei anderen Infektionskrankheiten angewendete Therapie der Rekonvaleszentensera (z. B. Königsfeld, Mayer bei Typhus, Rösler bei Flecktyphus usw.) als rein unspezifische Proteinkörpertherapie zu betrachten, wie ja schon seit langer Zeit zahlreiche Erfahrungen über die günstige Wirksamkeit von normalem Serum, sei es menschlichem oder tierischem, auf die verschiedensten Infektionen vorliegen: z. B. behandelten Dunwody, Pinard schon in den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts, ebenso später Lichtenstein die Tuberkulose mit normalem Menschenserum, Bertin und Piq, Bernstein und Lépine mit normalem Ziegenserum; neuere Erfahrungen liegen vor von Singer, Czyhlarz und Neustadtl bei Dysenterie, Roubitschek bei Fleckfieber, Bennecke bei Sepsis, Leiner bei Pleuritis, Franke bei Erysipel u. a. In jüngster Zeit zeigen dasselbe sehr zahlreiche Erfahrungen bei Behandlung der Grippe und ihrer Komplikationen (Reiß, Friedemann, Hohlweg, Reimanns, Luithlen und Winterberg, Pfeiffer und Prausnitz, Grigaut und Mautier, Vaubel u. a.), bei denen Rekonvaleszentenserum, Diphtherieserum, Eigenserum, normales Pferdeserum benutzt wurden. Hierher gehören auch die kaum mehr übersehbaren Veröffentlichungen über den Einfluß „spezifischer“ Sera auf Infektionen anderer Ätiologie: Diphtherieserum auf Erysipel (Polák, Boyksen, Veilchenblau), Meningokokken- und andere Sera bei Gonorrhöe (siehe Luithlen) usw.

Einen identischen Entwicklungsgang finden wir bei der Behandlung der Schwangerschaftstoxikosen. Mayer und Linser führten zunächst das Serum von normalen Schwangeren, die also gegen Schwangerschaftstoxikosen geschützt waren, zur Behandlung dieser ein (besonders der Dermatitis herpetiformis). Bald überzeugte man sich jedoch, daß normales Menschenserum, ja auch Eigenserum und Tierserum genau so günstig wirkte (zuerst Freund) und bald wurde auch der nächste Schritt gemacht und Beobachtungen über die heilende Wirkung des Serums bei vielen anderen Dermatosen bekannt (Linser, Heuck, Stümpke, Zumbusch und viele andere), so daß jetzt das Serum eines der wichtigsten therapeutischen Mittel des Dermatologen ist.

### c) Die Erscheinungen der prophylaktischen Resistenzsteigerung (Pfeiffer).

Während wir bis jetzt den direkten Entwicklungsweg besprochen haben, welcher endlich zur Aufstellung des Begriffes der Proteinkörpertherapie führte, müssen wir uns nun zu einem Gebiet wenden, das für die Schaffung der Proteinkörpertherapie beim Menschen trotz seiner tiefen experimentellen Durcharbeitung nicht die Bedeutung erlangte wie besonders die Bakteriotherapie. Der Grund dessen war, daß es sich nicht eigentlich um therapeutische Bestrebungen handelte, sondern um prophylaktische, deren Wirksamkeit aber zu kurz dauernd war, als daß sie mehr als theoretisches Interesse beanspruchen konnten. Nur wenige Stimmen ließen sich hören, welche eine prinzipielle Identität dieser prophylaktischen Wirkungen und bestimmter therapeutischer Erfahrungen, z. B. auf dem Gebiete der Serotherapie, annahmen, eine Identität, die heute als feststehend bezeichnet werden muß, wie zuerst Bessau hervorhob.

Als in den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Richtigkeit

der Lehre von der spezifischen Immunität experimentell nachzuweisen versucht wurde, kam man bald auf Tatsachen, die im Widerspruch zur spezifischen Immunität zu stehen schienen: 1893 fand Klein die merkwürdige Tatsache, daß nicht nur die intraperitoneale Injektion von Cholera Bazillenaufschwemmung in Bouillon nach vorheriger Abtötung der Mikroorganismen, in einer nicht tödlichen Menge gegeben, Meerschweinchen Schutz gegen eine nachfolgende intraperitoneale tödliche Infektion mit Cholera verleiht, sondern daß Aufschwemmungen von Kolibakterien, *Bacillus prodigiosus* u. a. von ganz gleicher Wirksamkeit sind. Auch subkutane Injektionen dieser Aufschwemmungen hatten ein ähnliches Resultat. Sobernheim prüfte die Experimente Kleins nach und konnte sie bestätigen und erweitern: intraperitoneale Vorbehandlung mit *Proteus vulgaris*, *Prodigiosus*, Typhus, Koli u. a. bewirkte eine auch noch nach mehreren Tagen bestehende Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen tödliche Cholerainfektion. Funk hat ähnliche Schutzwirkung gegen die intraperitoneale Infektion mit Typhusbazillen beobachtet, Bordet später bei Streptokokkeninfektion und Metschnikoff bei experimenteller Pest.

Es ist auffallend, daß die Experimente über prophylaktische Bakterieninjektionen fast immer von anderen Forschern ausgeführt wurden als die Versuche der Bakteriotherapie. Die Erkenntnis der vollkommenen Zusammengehörigkeit beider Gruppen von Erscheinungen blieben einer späteren Zeit vorbehalten. Und so kam es auch, daß sich nur die prophylaktischen Versuche mit heterologen Bakterien um einen Schritt weiter entwickelten, während die Heterobakteriotherapie sich erst spät zur allgemeinen Proteinkörpertherapie erweiterte<sup>1)</sup>. Die vereinzelt Erfahrungen über die gleiche Wirksamkeit von Bakterienaufschwemmungen und anderen chemisch definierten Stoffen, besonders Eiweißkörpern, wurden bald genau bearbeitet und klargelegt. Nachdem Klemperer und Lazarus, Metschnikoff eine präventive Wirkung normalen Menschenserums gegen intraperitoneale Infektion von Meerschweinchen gegen Cholera Bazillen fanden, eine Wirkung, die Klemperer als spezifisch in dem Sinne auffaßte, als er annahm, das verwendete Serum stamme von natürlich choleraimmunen Menschen, nachdem ferner Chantemesse und Widal, Stern in manchen Fällen fanden, daß sowohl Tier- als Menschenserum einem Tiere Immunität gegen experimentelle Typhusinfektion geben könne, nahmen Pfeiffer und seine Schüler eine genaue systematische Bearbeitung der alle diese unspezifisch immunisierenden Eingriffe berührenden Fragen vor.

Issaëff fand zunächst, daß das Blutserum gesunder und an verschiedenen Krankheiten leidender Menschen Meerschweinchen in einer Menge von 0,1—1,5 ccm intraperitoneal 24 Stunden nach der Injektion immer einen gewissen Grad von Schutz gegen die Cholerainfektion vom Peritoneum aus gibt. Jedoch nicht nur Serum, sondern auch verschiedene andere Flüssigkeiten

<sup>1)</sup> Vereinzelt Ausnahmen müssen erwähnt werden: Chantemesse und Widal fanden bei ihren Versuchen mit normalem Menschenserum als Schutzmittel gegen spätere Typhusinfektion bei Tieren auch eine manchmal sehr starke therapeutische Wirkung. Loewy und Richter konnten durch Albumosen (Spermin) Kaninchen, die mit tödlichen Dosen infiziert waren, retten. Auch Hahn hat — allerdings viele Jahre später — den Satz ausgesprochen: „Auch auf dem Gebiete der Serotherapie ist sicherlich manche Wirkung, die bei Applikation eines schwachen Immunserums beobachtet wurde, nicht auf eine spezifische Wirkung des Serums, sondern auf eine vorübergehende Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit zu beziehen“.

bewirken prinzipiell das gleiche, und zwar stellt Issaeff folgende Stufen der Wirksamkeit auf:

Maximale, nicht tödliche Dosis Cholera	wenn 24 Stunden vorher 1 ccm intraperitoneal injiziert wurde.
$\frac{1}{15}$ Öse . . . . .	—
$\frac{1}{3}$ „ . . . . .	1 cc Wasser
$\frac{1}{2}$ „ . . . . .	1 „ Harn
$\frac{2}{3}$ „ . . . . .	1 „ Bouillon
$\frac{3}{4}$ „ . . . . .	1 „ Menschenblutserum
1 „ . . . . .	1 „ 2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> iges Nuklein
1 „ . . . . .	1 „ Tuberkulin,

Die durch diese Flüssigkeiten hervorgerufene „Resistenzsteigerung“, wie Pfeiffer von dem Phänomen im Gegensatz zur spezifischen Immunität spricht, bewirken auch subkutane Injektionen, allerdings erst in viel größerer Dosis. Die Resistenzsteigerung ist nach 4—5 Tagen vollständig geschwunden. Aus der Zusammenstellung ergibt sich, daß Proteinkörper bei diesen Experimenten die größte Rolle spielen und bei weitem die stärkste Wirksamkeit haben. Es sei hier erwähnt, daß schon Wooldrigde 1888 und Wright 1891 fanden, daß einfache Fibrinogenlösungen manchmal imstande seien, Kaninchen gegen nachfolgende Milzbrandinfektion zu schützen: Gramatschnikoff gelangen ähnliche Versuche nicht.

Die Versuche mit Bakterienvorbehandlung nahm Pfeiffer zusammen mit Issaeff auf. Es wurde gefunden, daß der Schutz am zweiten Tage nach der letzten Behandlung sehr ausgesprochen ist und erst am 10. Tag sehr schwach wird. Pfeiffer sieht die Erklärung der Wirksamkeit in der durch die vorbereitende Bakterieninjektion erzeugten Peritonitis purulenta, die längere Zeit andauert und vollkommen dem Ablauf der erhöhten Resistenz parallel geht.

Pfeiffer und Kolle prüften dann die Einwirkung des normalen Serums auf die intraperitoneale Typhusinfektion des Meerschweinchens und fanden auch hier eine deutliche Schutzwirkung und es war die entscheidende Minimaldosis von der Virulenz der benutzten Typhuskultur in der Weise abhängig, daß um so mehr Serum notwendig, je größer die Virulenz war.

Die von Pfeiffer als Erklärung der Resistenzsteigerung herangezogene Peritonitis kann zumindest nicht der einzige Grund sein, denn wie die Versuche von Issaeff und spätere Experimente von Pfeiffer und Friedberger ergeben, wirkt auch subkutane Injektion, z. B. von Typhusimpfstoff, fern vom Peritoneum, wie die beiden letzteren Autoren fanden, schützend gegen Cholerainfektion. Wassermann versuchte die künstliche Resistenzsteigerung durch Konzentration von Komplement am Orte der Injektion zu erklären, wodurch auch eventuell Komplemente angelockt werden, die auf den später zu setzenden Infekt eingestellt sind. Seine Erfahrung, daß Immuns Serum, das mit Normalserum gemischt ist, einen viel geeigneteren Schutz gegen Typhusinfektion von Meerschweinchen darstellt als bloßes Immuns Serum, erklärt Wassermann auf dieselbe Weise als durch Komplementzufuhr bewirkt. Die Wirkung nicht-peritonealer Einverleibung von Proteinen erscheint aber durch die Theorie Wassermanns nicht erklärt. Und daß Normalserum seine verstärkende Schutzwirkung nicht wegen seines Komplementgehaltes ausübt, bewiesen die Versuche von Besredka und Charré und Vallée, daß auch erhitztes

Normalserum dieselbe Wirkung hat. Eigentümlich mutet es an, wenn die Theorie Wassermanns auch von Jess zur Erklärung der besseren Resultate herangezogen wird, welche dieser Autor mit seinem Antipferdedrusenserum nach Hinzufügen von normalem Pferdeserum hatte, wie Bongert bemerkt. Sehr interessant sind die Bemerkungen C. Fraenkels zu dem Phänomen der Resistenzsteigerung, weil sie von neueren Autoren (z. B. Holler) in modernem Gewande wieder ausgesprochen wurde. Fraenkel hält die Erscheinungen für eine Art Antigen-Antikörperreaktion und spricht von einer „allgemeinen Proteininfektion und Proteinimmunität“. Wie weiter unten noch dargelegt werden wird, genügt jedoch diese Ansicht nicht, um alle Teile des Erscheinungskomplexes, zu erklären.

Die Ergebnisse der Resistenzsteigerung versuchte man auch praktisch zu verwerten. Und gerade die enge Begrenzung dieser praktischen Versuche zeigte, wie entfernt eigentlich die ganze damalige Richtung auf diesem Gebiete von der heutigen Fassung der Proteinkörpertherapie war. Denn eine Verhütung von Infekten, die nach einer voraussehbaren Zeit entstehen können und deren Art man nicht kennt, haben eigentlich nur für den Chirurgen Bedeutung. Mikulicz war es, der mit seinen Schülern eine Methode zur Steigerung der Resistenz des Peritoneums gegen die bei Laparotomien drohende Infektion inaugurierte. Miyake, der die Versuche Issaeffs wiederholte und bestätigte, fand, wie Issaeff und später auch Vaughan, Busse und andere eine besonders gute Wirksamkeit der Nukleinsäure, durch die bei intraperitonealer, aber auch subkutaner Injektion von 50 ccm einer 0,5%igen Lösung ein guter Schutz des Meerschweinchenperitoneums (bis auf das 20fache) gegen Koliinfektion, gegen Mischinfektion mit Koli, Streptokokken und Staphylokokken und gegen Infektion durch Austritt von Magen-Darminhalt geschaffen würde. Renner berichtet über die praktischen Erfahrungen der Mikuliczschen Klinik, Hannes über 51 mit Nuklein vorbehandelte, wegen Kollomkarzinom abdominal operierte Kranke und glaubt, daß die künstlich ante operationem erzielte Hyperleukozytose zu einer im klinischen Verlauf offensichtlich nachweisbaren Resistenzhöhung des Peritoneums gegen Infektionen gegenüber den Fällen vor Einführung der Nukleinsäureinjektionen führte. Auch Petit berichtete über günstige Erfahrungen (Serum).

### III. Der Wirkungskomplex der parenteralen Proteinkörpereinführung.

#### a) Weichardts Theorie der Protoplasmaaktivierung.

Die folgenden Abschnitte seien der Darlegung der heute sich immer mehr Anerkennung verschaffenden Auffassung der Proteinkörpertherapie gewidmet, als deren Grundlage W. Weichardt und R. Schmidt die schon vor Jahren aufgestellte Theorie Weichardts der allgemeinen Leistungssteigerung durch Eiweißspaltprodukte erkannten. Eine Analyse des großen und vielseitigen Erscheinungskomplexes, der sich nach Injektion von Proteinkörpern darbietet, soll die Bedeutung dieser Theorie zeigen. Zunächst sei die Lehre Weichardts selbst dargelegt.

Weichardt fand in seinen Forschungen zur Theorie der Ermüdung, als er versuchte, Tiere gegen den zunächst aus Muskelpreßsaft von im Ermüdungstorpor verendeten Meerschweinchen dargestellten Ermüdungsstoff, den

er Kenotoxin nannte, und dann auch gegen andere auf mannigfache Weise gewonnenen Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter zu immunisieren, daß bei hohen Dosen eine dauernde Schädigung der Tiere erfolgte. Wurden dagegen mittlere Dosen verwendet, so kam es nach einem anfänglichen soporösen Zustande, aus dem sich das Tier wieder erholte, zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit gegen Kenotoxin und außerdem zu einer auffallend erhöhten Leistungsfähigkeit der Versuchstiere. Bei ganz kleinen Dosen kommt es direkt zu einer Leistungssteigerung. Durch eigens erdachte Meßmethoden, die eine Kymographiondarstellung der Leistungsfähigkeit in Kurvenform ermöglichen, konnte Weichardt ganz exakt zeigen, daß die Leistungswerte vorbehandelter Mäuse höher waren als die von gleich großen und gleich gereizten Kontrolltieren. Die diesen höheren Leistungen zugrunde liegende Steigerung des Zellstoffwechsels nannte Weichardt Protoplasmaaktivierung. Denn sie erwies sich als ein sehr allgemeiner physiologischer Vorgang, wie weitere Versuche in dieser Richtung zeigten, und als einer der wichtigsten Wege, auf dem es überhaupt zu einer Leistungssteigerung kommen kann. Es kann auch Drüsentätigkeit durch Injektion von hochmolekularen Eiweißkörpern gesteigert werden, wie z. B. die Milchsekretion bei Ziegen (Brentana bei Kühen) und als Analogon beim Menschen die Milchsekretion von Wöchnerinnen (Nolf, Belin, Lönne durch Milchinjektionen, Goldstein durch Aolan). Ebenso konnte Weichardt eine arbeitssteigernde Wirkung von Proteinkörpern, z. B. von Deuteroalbumosen, auf das isolierte ermüdete Herz von Sommerfröschen kurvenmäßig nachweisen. Auch die Sekretion der Lymphe des Ductus thoracicus wird vermehrt, wie schon vor langer Zeit Gärtner und Römer durch Vorbehandlung von Tieren mit Bakterienproteinen zeigten. Und ebenso tritt eine Vermehrung des Gallenflusses nach Milchinjektionen (Döllken) auf. Gleicherweise kann auch die Steigerung der regenerativen Tätigkeit des Bindegewebes experimentell nachgewiesen werden: Hoke, Doberauer und Pitroff fanden bei Muskelverletzungen an Kaninchen viel stärkere Bindegewebserzeugung, wenn die Tiere mit Gelatineinjektionen vorbehandelt wurden, und zwar ganz unbeeinflusst, da sie eine Erklärung für die ihnen merkwürdig erscheinende Tatsache nicht finden konnten.

Es sei betont, daß nur ganz bestimmte Dosen diese Effekte haben und Überdosierung zum Gegenteil führt, zu Leistungsverminderung, bei längerer Anwendung zur proteinogenen Kachexie von Weichardt und Schittenhelm. Dies ist aber nichts der Proteinkörpertherapie Eigentümliches, sondern eine Eigenschaft aller therapeutischen Mittel, wie die Medizin schon sehr lange weiß („Opium sedat — Opium mehercle minime sedat!“). Nur ist diese Erfahrung bei der Proteinkörpertherapie besonders deutlich ausgesprochen.

Es ist der Weichardtschen Theorie der Protoplasmaaktivierung vorgeworfen worden, daß sie ein Wort an Stelle der Erklärung setzt. Wir müssen uns klar sein, daß wir in der Tat nicht wissen, was die Protoplasmaaktivierung ihrem Wesen nach ist und daß sie nur ein moderner Name für die Steigerung der „Vitalität“ alter Naturphilosophen ist und uns immer die Aufgabe stellt, möglichst viele der zugrunde liegenden chemisch-physikalischen Vorgänge zu finden. Die Forschungen, welche das Schicksal der eingespritzten Proteine weiter verfolgen, sind erst in den ersten Anfängen. Auch hier haben sich besonders Weichardt und seine Mitarbeiter bemüht, Aufklärung zu schaffen. Bis jetzt

wissen wir jedoch nur, daß nicht alle Spaltprodukte in gleicher Weise wirken. — Wer aber der Weichardtschen Theorie jenen Vorwurf macht, der verkennt ganz und gar ihr inneres Prinzip. Im Gegensatz zu all den Theorien, die zur Erklärung der Effekte der Proteinkörpertherapie aufgestellt wurden und die Einzelercheinungen und bloße Symptome aus dem großen umfassenden Komplex als die wirkenden Ursachen ansehen, weist sie auf die zahlreichen miteinander gar nicht verknüpften Erscheinungen hin, die alle gleichwertig und koordiniert sind und alle sich nur als direkte Effekte gleicher Entstehungsart verstehen lassen können, als Äußerung eines im Prinzip in seiner Gänze beeinflussten Organismus. Protoplasmaaktivierung besagt, daß es im Prinzip der Organismus ist (wir könnten sagen das Individualprotoplasma und seine individuell eigenartige Funktionsweise), welcher beeinflusst wird und nicht die Tätigkeit eines einzelnen Organes. Mit anderen Worten: Proteinkörpertherapie ist eine Konstitutionstherapie und nicht Organotherapie — sie verwandelt die torpide Konstitution (relativ genommen) in eine mehr aktive, sie ist, wie v. Groer sagt, „ergotrop“. Nur dann könnte man von einer indirekten organotropen Wirkung sprechen, wie R. Schmidt hervorhebt, wenn eine eventuelle Herdreaktion (s. unten) therapeutischen Einfluß gewinnt.

Wenn wir uns nunmehr den einzelnen Erscheinungen nach parenteraler Eiweißzufuhr zuwenden, so werden wir auch Gelegenheit zu sehen haben, wie fast jede dieser Erscheinungen als „das wirksame Prinzip“ des therapeutischen Effektes angesehen wurde. Immer wieder wurde versucht, die Wirkung der Proteinkörper von einzelnen Erscheinungen aus zu erklären und von diesen abhängig zu machen: von der Leukozytose, von der vermehrten Transsudation und Hyperämie am Krankheitsherd (R. Müller), vom Fieber (besonders deutlich in der „Fiebertherapie“ der Paralyse (Wagner, Pilcz u. a., siehe auch Konteschweller), von der Gerinnungsbeschleunigung (Hoke, Doberauer und Pitroff bei ihren Versuchen zur verstärkten Narbenbildung nach Gelatine) und ähnliche. Es besteht jedoch keine Abhängigkeit der einzelnen Phänomene. So konnte Borchardt experimentell nachweisen, daß die Zeit des höchsten Infektionsschutzes nach Nukleininjektionen später als die Zeit des Gipfelpunkts der Leukozytose besteht. Viele andere Beispiele finden sich im folgenden.

## **b) Analyse der Wirkungen parenteral einverleibter Proteine.**

### **1. Fieber.**

Eine der konstantesten Erscheinungen nach Injektion von Eiweißkörpern ist das Fieber. Es wurde sehr häufig als das Um-und-auf der Behandlung angesehen. Jedoch zeigen zahlreiche Beobachtungen, daß eventuell gleiche Wirkungen zu erzielen sind, auch wenn das Fieber aus bestimmten Ursachen fehlt oder gering ist. Die fiebererzeugende Eigenschaft der verschiedenen, zu therapeutischen Zwecken verwendeten Proteine ist eine sehr verschiedene. Darauf wird später zurückzukommen sein. Experimentell hat besonders Kröhl die temperatursteigernde Wirkung von sehr verschiedenen Eiweißkörpern untersucht. Wenn wir eine Erklärung dieser Wirkung suchen, müssen wir von der heute geltenden Fiebertheorie ausgehen. Nach dieser entsteht die Temperatursteigerung durch einen Erregungszustand der wärmeregulierenden Zentren des zentralen Nervensystems, d. h. durch intensiveren Ablauf der normalen Lebensvorgänge an diesen Stellen. Zum Begriffe des Fiebers rechnet man gewöhn-

lich neben der Temperatursteigerung aber auch noch die mit — man kann wohl sagen — jedem Fieber einhergehenden Stoffwechseländerungen, die zu einer Steigerung der Wärmeproduktion führen. Diese Steigerung des Ablaufes vitaler Prozesse erfolgt jedoch nur bei bestimmten Dosen; werden diese Dosen überschritten, so kommt es auch hier — ganz entsprechend der bei einer gewissen Grenze umgekehrten Beziehung zwischen Dosierung der Proteine und der Leistungsänderung in Weichardts Lehre — zu Kollapstemperatur. Palt auf hat die bei der intravenösen oder auch manchmal subkutanen Injektion von Vakzinen (Iso- und Heterovakzinen) beobachteten plötzlichen kritischen Temperaturabfälle beim Typhus abdominalis und anderen fieberhaften Erkrankungen als durch Lähmung des Wärmezentrums bedingt aufgefaßt. Es würde sich also nach unseren Auffassungen um eine Überdosierung des wirksamen Eiweißkörpers handeln; damit stünde auch in Einklang, daß in der Tat die intravenöse Vakzinetherapie nicht ungefährlich ist und sogar Todesfälle vorkamen und beschrieben wurden.

Gerade bei der pyrogenetischen Wirkung der Proteinkörper zeigt sich aber, daß die Dosierung immer nur eine relative ist: man muß Rücksicht nehmen nicht nur auf die Art des injizierten Eiweißes, sondern auch auf die Eigenart des Individuums. Darauf hat R. Schmidt hingewiesen und von der dem erfahrenen Arzte bekannten „afebrilen Diathese“ ausgehend, das pyrogenetische Reaktionsvermögen auf die von ihm in die Proteinkörpertherapie eingeführte Injektion von 5 ccm Milch intraglutäal als ein Zeichen bestimmter Konstitutionen einem genauen Studium unterworfen. Als Resultate dessen sei hervorgehoben, daß unkomplizierte Diabetesfälle in den meisten Fällen nur geringe oder auch gar keine febrile Reaktion nach 5 ccm Milch zeigen, wahrscheinlich als Ausdruck einer verminderten Erregbarkeit der Wärmezentren. Relativ sehr häufig ist auch das Fehlen oder nur geringe Reaktion bei Fällen mit malignen Neubildungen. Dagegen besteht bei Anaemia perniciosa meist eine äußerst labile Wärmeregulation, so daß die injizierten 5 ccm Milch oft ganz exzessive Reaktionen hervorrufen, eine Tatsache, die die so häufigen scheinbar nicht erklärlichen Fiebersteigerungen im Verlaufe dieses Krankheitsbildes unserem Verständnis näher bringen. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß durch die probatorische Milchinjektion eine Unterscheidung zwischen Torpor der Wärmezentren und eventuell nur geringer fiebererzeugender Kraft der krankmachenden Noxe ermöglicht wird. Über das Verhalten der Temperatursteigerung bei Tuberkulösen werden wir weiter unten bei Besprechung der Lehre von der „Spezifität“ des Tuberkulins zurückkommen.

## 2. Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe.

### a) Morphologie.

Schon sehr lange ist die Tatsache bekannt, daß parenterale Eiweißzufuhr zu einer eventuell sehr hochgradigen Vermehrung der Leukozyten führt. Von den zahlreichen Arbeitern auf diesem Gebiete seien Alex. Schmidt und seine Schule (Leukozytose nach Fibrinferment und Pepton), Römer, Kanthack (nach Bakterienproteinen), Goldscheider und Jakob, Werigo, Löwit als älteste genannt. Die Arbeiten der letzteren Autoren haben erst das wirkliche Verständnis für die komplizierten Vorgänge angebahnt. Die Verände-

rungen betreffen alle Leukozytenarten, die wir getrennt besprechen wollen<sup>1)</sup>. Kurz nach der Injektion (besonders regelmäßig und intensiv nach intravenöser, aber prinzipiell gleich, wenn auch in geringerer Stärke bei subkutaner Injektion) erfolgt ein Abfall der Neutrophilen, der kürzer oder länger dauert. Wir wissen heute durch die Arbeiten Goldscheiders und Jakobs, daß die initiale Leukopenie nur durch eine plötzlich sich ändernde Verteilung der Blutzellen im Körper bedingt ist; denn nur peripher besteht eine Leukopenie, dagegen findet man in den Kapillaren der Lunge, Leber und Milz eine starke Anhäufung von Leukozyten. Naegeli spricht infolgedessen von einer kapillarattraktiven Wirkung. Eine befriedigende Erklärung dieses Phänomens haben wir noch nicht. Auf die initiale Leukopenie, die jedoch sehr lange dauert, wenn vorher schon Leukozytose bestanden hat (R. Schmidt und Kaznelson), folgt dann eine länger dauernde Leukozytose, die in den nächsten Tagen abklingt und nunmehr wieder einer mehrere Tage dauernden Leukopenie (gegenüber dem Ausgangswert) Platz macht. Vollkommen parallel mit den Neutrophilen gehen die Monozyten. Auch die Lymphozyten zeigen ganz den gleichen Ablauf, aber in einem viel langsameren Tempo. Die anfängliche Abnahme der Lymphozyten, die auch, wie besonders intravenöse Injektionen zeigen, bei weitem nicht so rasch vor sich geht wie die der Neutrophilen, erreicht ihren stärksten Grad zur Zeit, wo die Neutrophilen bereits vermehrt sind und macht erst ganz allmählich einer Vermehrung Platz (posttoxische Lymphozytose).

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Vermehrung der weißen Blutzellen nichts anderes als das Zeichen einer stärkeren Funktion der Organe bedeutet, welche ihre Mutterzellen enthalten. Den Beweis dafür liefert die histologische Untersuchung des Knochenmarks. Wie übereinstimmend von sehr vielen Autoren (z. B. Foà, Lengemann, Roger und Josué, Dominici, Jolly) festgestellt wurde, kommt es nach anfänglich bloß vermehrter Ausschwemmung zu einer Ausbreitung des Knochenmarkes über die normalerweise fetthaltigen Partien, die Zellen zeigen eine starke Hyperaktivität in Form zahlreicher Mitosen.

Auch das dritte Formelement, die Blutplättchen, zeigen nach parenteraler Proteinkörperzufuhr eine starke Vermehrung (Meixner und Decastello nach Gelatine u. a., Dziewbowski und eigene Prüfungen nach Milch, Ogata u. a. nach Vakzinen). Und in diesem Falle sehen wir besonders deutlich die vitalitätssteigernde Fähigkeit der Proteine, weil gerade die Proteininjektionen häufig zur besseren Kenntlichmachung der Entstehungsart der Blutplättchen verwendet wurden: Man sieht unter solchen Bedingungen besonders reichliche und starke Abschnürung der Blutplättchen aus dem Protoplasma der Megakaryozyten, welche auch ihrer Zahl nach sehr stark vermehrt sind (Ogata, Bunting, Foà, Roger und Josué, Lengemann u. a.).

Sehr interessant sind die bis jetzt nur vereinzelt Untersuchungen der anderen hämatopoetischen Organe, die zeigen, daß auch der mit der Zerstörung blutfremder Elemente betraute retikulo-endotheliale Apparat ebenfalls eine Steigerung seiner Funktion erfährt. Thibaut hat die Veränderungen der Milz nach intravenöser Injektion von normalem Menschenserum bei Kaninchen

<sup>1)</sup> Zunächst nach unseren eigenen Untersuchungen nach Milch und Albumoseninjektionen beim Menschen. Studium der Literatur ergibt die vollkommene Identität auch der anderen Eiweißkörper und auch beim Tier.

studiert und fand bereits nach 30 Minuten voll ausgebildete Veränderungen, die in einer intensiven Hyperämie und nach mehreren Injektionen in einer bedeutenden Vermehrung von Makrophagen von außerordentlicher Größe, deren Protoplasma mit Erythrozyten oder Eisen vollgefüllt war, bestanden. Diese Befunde zwingen uns auch, die nach Typhusvakzineinjektionen häufige (häufig war auf sie besonders gefahndet worden) Milzschwellung als vielleicht unspezifisch aufzufassen, ebenso wie die Veränderungen in den regionären Lymphknoten, die Askanazy und Meyer zu untersuchen Gelegenheit hatten und die in einer starken Wucherung der Retikuloendothelien bestanden. Die Spezifität dieser Erscheinungen kann nur durch vergleichende Untersuchungen mit anderen Proteinen und diesen Fällen als erwiesen angesehen werden. Sehr ins Gewicht fällt da auch die Beobachtung von Matthes, der auch nach Albumoseninjektionen bei gesunden Menschen Milztumoren beobachtete, die vorher nicht bestanden hatten.

Die Erkenntnis der morphologischen Veränderungen des Blutes, besonders die neutrophile Leukozytose hat vom Gesichtspunkt der Phagozytenlehre Metschnikoffs aus den Anlaß zu sehr zahlreichen Versuchen gegeben, die man unter dem Namen der Leukotherapie (Labbé) zusammenfassen könnte. Künstliche Vermehrung der Leukozyten wurde als therapeutischer Faktor verwendet. Die vielen oft günstigen Versuche, die besonders in der amerikanischen und französischen Literatur (vor allem mit Natrium nucleicum) niedergelegt sind, wurden von diesem Gesichtspunkte aus unternommen. Auch heute noch wird ganz einseitig oft der „myeloischen Reaktion“, wie es E. F. Müller in seinen vielen Publikationen nennt, die Hauptrolle zugewiesen. Das Ausbleiben einer Leukozytose trotz günstigen Effektes widerlegt diese Ansicht zur Genüge.

#### b) Änderungen des Gehaltes an Immunstoffen im Serum.

Vereinzelte Untersuchungen über den Einfluß von parenteraler Eiweißzufuhr auf die verschiedenen Immunstoffe des Serums wurden schon früher gemacht — mit ziemlich wechselndem Erfolg. Aber nicht wenigen Autoren gelang es doch, eine solche Vermehrung nachzuweisen. Dabei ist diese Vermehrung nicht von Temperatursteigerung abhängig, wie schon Lemaires und Schützes Versuche mit Unterdrückung der Temperatursteigerung und doch gleicher Antikörperbildung zeigen. Hahn fand bereits 1897, daß beim Menschen nach Injektion von Tuberkulin und Hefenukleinsäure eine Vermehrung der Bakterizidie des Serums gegen Staphylokokken, Pyozyaneus, Koli eintrete. Obermeyer und Pick fanden nach Injektion von Pepton erneute Präzipitinbildung. Nolf konnte die von Tschistowitsch und v. Dungen gefundene merkwürdige Tatsache, daß die Injektion von Serum wie die Injektion des gesamten Blutes eine Vermehrung des globuliziden Vermögens gegenüber den roten Zellen des Tieres, dessen Serum eingespritzt wurde, erzeugt, als nicht auf Erzeugung spezifischer Antikörper beruhend erklären, sondern als Folge eines stärkeren Gehaltes an Alexinen (Komplement), welcher auch nach Injektion von Pferdeserum, Globulin, Albumin erzeugt werden kann. Busse und Wassermann gelangen ähnliche Versuche nicht.

Erfahrungen des Krieges zeigten, daß durch irgendwelche Infektionen bereits im Serum vorhandene Antikörper eine starke Steigerung erfahren. Die durch die allgemeine Einführung der Typhusschutzimpfung der Soldaten

erzeugten Agglutinine vermehrten sich bei den verschiedensten Infekten, so durch Streptokokken, Influenza, Dysenterie, Tuberkulose, Malaria usw. (Fleckseder), durch Vakzinevirus (Kirstein), Fleckfieber (Weil-Felix, Brauer, Rostoski). Die auf diese Beobachtungen hin unternommenen experimentellen Versuche zeigten, daß auch die verschiedensten Proteine, parenteral zugeführt, eine Steigerung bewirkten. So fand Fleckseder nach Streptokokkenvakzine, Deuteroalbumosen, Nukleinsäure einen Anstieg der Typhusagglutinine beim Menschen. Slavik beobachtete bei Kindern mit Dysenterie nach Injektion von Fraumilch einen Anstieg des Agglutinationstiters. Conradi und Bieling fanden, daß beim typhusimmunisierten Kaninchen unspezifische bakterielle Reize verschiedener Art (Koli, Dysenterie, Diphtherie u. a.) eine Neubildung von Typhusagglutininen bewirken. Weichardt und Schrader vertieften solche Versuche (sie verwendeten Deuteroalbumose, Nuklein, Milch, Kaseinpepton) und gaben die Anregung, die Agglutininkurven nach Proteinkörperinjektionen als Maßstab für die leistungssteigernde Wirkung des betreffenden Proteins zu benützen (s. unten). Auch der komplementbindende Antikörper kann durch Proteinkörper eine Vermehrung erfahren: so berichten Scherber und Uddgren über die Provozierung bereits negativ gewordener WaR durch Milchinjektionen und ebenso Possek durch Typhusvakzine.

#### c) Chemische Veränderungen des Blutes, Anregung von Fermenten.

Eine Tatsache, die schon längere Zeit bekannt ist, aber nur ganz vereinzelt richtig gedeutet wurde, ist die Veränderung der Gerinnungsvorgänge des Blutes nach Injektion verschiedener Proteinkörper. Alle Stoffe, die die einzelnen Autoren als Styptika angaben, wurden für sozusagen spezifisch auf den Gerinnungsvorgang wirkend angesehen, sei es, daß sie einen der für die Gerinnung wichtigen Faktoren dem Körper zuführten, daß also aus Gerinnungsförderung *in vitro* auf gleichartigen Mechanismus im Organismus geschlossen wurde, oder sei es, daß sie sonstwie auf direkte Weise Blutungen zum Stillstande brachten (Viskositätsvermehrung und ähnliches). Alle jene Stoffe sind Proteinkörper: Gelatine, Serum, das von Weil zur Stillung der Blutungen bei Hämophilie angegeben und von vielen, besonders französischen und amerikanischen Autoren als wirksam bestätigt wurde und das nicht nur in frischem Zustand als Fibrinfermentspender wirksam ist (v. d. Velden), Pepton (Nolf), neuere Präparate (Koagulen u. a.) und in jüngster Zeit Milch (zuerst R. Schmidt, wieder bestätigt von Döllken). Eine Beschleunigung der Gerinnung auch der Lymphe des Ductus thoracicus fanden Gaertner und Roemer nach Vorbehandlung von Tieren mit Bakterienproteinen.

Das Protein bewirkt in diesen Fällen, wie Untersuchungen von Reye, Grau (nach Gelatine), in besonders ausgedehnter Weise von v. d. Velden (nach Injektion von Serum, Gelatine, Pepton, Kasein), Loewy nach Gelatine, Pferdeserum, Milch), Modrakowsky und Orator (Pepton, Milch, Pferdeserum, Menschenblut, Vakzine, Tuberkulin) u. a. zeigen, eine Vermehrung des Fibrinogehaltes des Blutes. Versuche von P. Th. Müller klären den Mechanismus dieser Fibrinogenvermehrung auf. Dieser Forscher konstatierte zunächst, daß nach Injektion von wenig virulenten Typhusbazillen, Staphylokokken, Streptokokken und, wie schon früher Langstein und Meyer fanden, Pneumokokken, die Vermehrung des Fibrinogens auftritt. Und bei gleich-

zeitiger Bestimmung des Fibrinogengehalts des Knochenmarkes wurde auch dieser viel größer (bis 4 mal) gefunden als normal. Da nun der Fibrinogengehalt des Knochenmarkes ein vielfach höherer ist als seinem Blutgehalt entspricht, so zog Müller den Schluß, daß das Knochenmark die Bildungsstätte des Fibrinogens sei. Die Steigerung des Blutfibrinogens nach Injektion von Proteinen beruht also auf einer gesteigerten Tätigkeit des Knochenmarkes in der Fibrinogensekretion. Jedoch auch die Leber, die ja wahrscheinlich auch zu den fibrinogenbildenden Organen gehört, wird wohl an der Mehrleistung beteiligt sein.

Neben der Fibrinogenvermehrung tritt aber noch früher nach der Injektion eine Beschleunigung der Gerinnungszeit ein, wie besonders v. d. Velden zeigte. Es muß also auch das „Fibrinferment“ angeregt, bzw. stärker aktiviert worden sein oder, wenn man auf dem Standpunkt der Nolfischen Gerinnungstheorie steht, die Thrombozymabgabe der Gefäßendothelien verstärkt sein (v. d. Velden). Gerade die Gerinnungsvorgänge zeigen sehr deutlich, wie wichtig die Dosierung des Proteinkörpers für die nachfolgende Wirkung ist. Mittlere Dosen bewirken zunächst ein Absinken des Fibrinogens und Verlängerung der Gerinnungszeit und erst nachher die positive Phase, ebenso wie die mittleren Dosen des Kenotoxins in den Versuchen Weichardts doch zuerst Sopor etc. und erst nach Erholung die vermehrte Leistungsfähigkeit verursachen. Dieser Ablauf in zwei entgegengesetzten Phasen ist besonders deutlich, wenn eine Vorbehandlung mit irgendeinem Eiweißkörper in kleiner Dosis vorausgegangen ist (Modrakowsky und Orator), in ähnlicher Weise wie auch Krehl in seinen Fieberstudien fand, daß nach Vorbehandlung mit irgendeinem Eiweißkörper sich viel leichter Fieber erzeugen läßt.

Außer dem Fibrinogen wird durch parenterale Zufuhr von Proteinen auch der Blutzuckerspiegel erhöht (Löwy nach Gelatine, Serum, Tuberkulin). Diese Erhöhung ist wohl durch eine vermehrte Spaltung von Glykogen in Dextrose bedingt, wahrscheinlich durch Anregung von glykogenspaltenden Fermenten. Denn daß in der Tat Fermente durch parenterale Eiweißkörperinjektionen aktiviert werden, beweisen die sehr interessanten Versuche von Hashimoto und Pick. Durch einmalige Injektion von Pferdeserum setzt eine sehr bedeutende Organautolyse ein, die sich besonders in der Leber manifestiert, so daß der Gehalt an inkoagulablem Stickstoff so stark ansteigen kann, daß er  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$  des Gesamt-N ausmachen kann. Es handelt sich zweifellos um eine Anregung autolytischer Fermente. Und ebenso zeigten die beiden Forscher, daß auch in vitro an überlebenden Leberzellen die autolytischen Fermente bedeutend angeregt werden. Um eine Fermentanregung handelt es sich auch in den Versuchen Weichardts, der zeigte, daß die Sauerstoff übertragende Fähigkeit des Blutkatalysators durch Proteinkörper (Albumosen, Milch u. a.) deutlich angeregt wird.

### 3. Die Änderungen der Reaktion gegen pharmakologische Gifte, insbesondere von seiten der Haut.

Es handelt sich bei dieser Gruppe von Erscheinungen um vollkommen mit der Resistenzerhöhung, die wir früher beschrieben haben, identische Phänomene: die uns noch ganz unbekanntesten Abwehrvorrichtungen der Haut gegen-

über entzündlichen Schädigungen funktionieren viel präziser und intensiver. Die ersten wichtigen Versuche dieser Art sind die Luithlens. Dieser Forscher fand 1913, daß bei Katzen die Injektion von artfremdem Serum, artgleichem und auch eigenem Serum, Blut, Plasma, Wittepepton, Gelatine und in viel geringerem Maße aber auch kolloider Kieselsäure und löslicher Stärke die Haut, die vorher auf Pinselung mit Krotonöl verschiedener Konzentration mit Entzündung reagierte, nicht mehr durch die entzündungserregende Substanz affiziert wurde. Ganz das gleiche konnte Spiethoff beim Menschen feststellen: durch Eigenblutinjektionen oder noch besser Natrium nucleinicum wurden Patienten, die eine gegen Chrysarobin besonders empfindliche Haut hatten, resistenter. Hierher gehören auch die Experimente Starkensteins über die Verhinderung bzw. Hemmung der Senfölechemosis des Kaninchenauges nach Milchinjektionen. Luithlen hält für den wichtigsten Faktor zur Erklärung seiner Versuche die verminderte Gefäßdurchlässigkeit, die er durch eigene Versuche bewies, in welchen der Übertritt von Ferrozyankalium und Natrium jodatum in die Peritonealhöhle verfolgt und nach Vorbehandlung mit Kolloiden verzögert gefunden wurde. Die Gefäßdurchlässigkeit ist sicherlich vermindert, wie auch Versuche Starkensteins (Beobachtung des Übertrittes von Fluoreszein in die vordere Augenkammer) zeigen, jedoch erscheint uns die Tatsache der Entzündungshemmung durch diese Resultate nicht genügend erklärt, da auch eine Steigerung der allgemeinen zellulären Resistenz angenommen werden muß, welche nicht nur die Gefäß-, sondern auch die Epidermiszellen betrifft. Und in der Tat ist ja auch die allgemeine Giftresistenz des Organismus erhöht. So konnte Spiethoff auch die Idiosynkrasie gegen Salvarsan durch Eigenseruminjektionen bessern. Die „Desensibilisierung“ von Asthmatikern durch Peptoninjektionen (Auld) gehört anscheinend auch hierher. Starkenstein erwies sich mit Milch vorbehandelte Kaninchen der Strychninvergiftung viel weniger zugänglich, ähnlich der Phenolvergiftung, wenn sie mit Deuteroalbumosen vorbehandelt wurden (in diesen Fällen wirkte Milch vergiftungssteigernd, weil sie dem lipoidlöslichen Phenol geradezu als Vehikel dient). Starkenstein verweist auf frühere ähnliche Beobachtungen von Brunner, Lusini, Monaco u. a. über hemmende Wirkung des Tetanusserums oder auch normalen Rinderserums gegenüber der Strychninvergiftung.

#### 4. Die unspezifische Herdreaktion.

Ebenso wie das Wärmezentrum durch Eiweißinjektionen in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit und eines höheren Tonus gerät, so kann das gleiche auch bei anderen nervösen Elementen geschehen. Es können z. B. durch Milchinjektionen epileptische Anfälle, Tetanieanfälle ausgelöst werden, ebenso durch Tuberkulin (Bandelier-Roepke), verschwundene Patellarreflexe können nach Tuberkulininjektionen (Wodak) oder nach Vakzineurin (Döllken) wieder erscheinen, ebenso der Lichtreflex bei Tabikern (Friedländer, Eccard), bei Bronchialasthma können Anfälle provoziert werden (Neußer bereits 1892 durch Nuklein, Müller durch Milch, Mayer durch Typhusvakzine). Diese Beobachtungen führen uns zu den komplizierten Erscheinungen der unspezifischen Herdreaktion, die man sich wohl durch Steigerung der Erregbarkeit und gleichzeitig durch Steigerung der entzünd-

lichen Abwehrvorgänge am Krankheitsherd erklären könnte. Die Herdreaktion ist der Ausdruck der viel intensiver ablaufenden Lebensvorgänge des Protoplasmas, welche an dem kranken Herde notwendigerweise äußerlich sichtbar wird; sie erscheint daher als eine Verstärkung der Krankheitserscheinungen (stärkere Hyperämie, Transsudation, vermehrte Eiterung, stärkere Schmerzhaftigkeit etc.), als negative Phase gegenüber der nachfolgenden positiven Phase der vollzogenen Besserung.

Fast alle, die die Proteinkörpertherapie verwendet haben, berichten über diese Herdreaktionen besonders bei entzündlichen Prozessen: R. Müller, der als einer der ersten Milch bei gonorrhöischen Komplikationen, Bubonen und dermatologischen Affektionen anwendete, fand fast regelmäßig zunächst eine Zunahme der Hyperämie und Sekretion, die sich an der Vergrößerung des Entzündungsherdes direkt messen ließ, Angaben, welche zahlreiche Autoren bestätigten. Kraus fand bei Erysipel nach Milchinjektion Herdreaktion, ebenso bei Trichophytien. Schon Döllken hat Herdreaktionen im Sinne erhöhter Schmerzhaftigkeit nach Injektionen von Bakterienautolysaten bei Neuritis beschrieben. An entzündlichen Erkrankungen des Auges ist die Herdreaktion oft sehr deutlich zu sehen (Müller und Thanner, Berneaud u. a.). Aber auch bei der knötchenförmigen Hornhautdegeneration (Groenouw) beschrieb Löwenstein plötzlich auftretende Rötung und Schmerzhaftigkeit. v. d. Velden sah auch bei Rektum-, Portio-Karzinomen starke mit Einschmelzung einhergehende Herdreaktion.

Als Herdreaktionen sind auch die Provokationen von Malariaanfällen durch Vakzinen, Serum, Milch etc. anzusehen (Sieber, Thaller, Brauer, Biedl, Neuschloß, Dorendorf und Mader u. a.).

R. Schmidt schenkte den Herdreaktionen nach Milchinjektion besondere Aufmerksamkeit. Bei folgenden Gruppen von Erscheinungen fand er sie:

1. bei Entzündungsherden infektiösen Ursprunges: bei Polyarthritiden acuta vulgaris und Arthritiden anderer Genese (Dysenterie, tuberkulotischen etc.), und zwar auch in scheinbar schon abgeheilten oder gesunden Gelenken. Latente Herde in den Tonsillen können sich durch akute Entzündung manifestieren. Die Malariamilz kann mit Vergrößerung und Auftreten von Milzstechen reagieren.

2. Bei örtlich umschriebenen Entzündungsprozessen endogenen Ursprunges. Hierher gehören die Herdreaktionen bei gichtischer Arthritis. Es kann bei Retinitis albuminurica zu einer Verschlechterung des Sehvermögens mit nachfolgender Besserung kommen.

3. Bei Diathesen (im Sinne von Bereitschaftszustand). So kommt es bei Tabikern häufig zum Auftreten von lanzinierenden Schmerzen oder auch gastrischen Krisen, und zwar auch in Fällen, in denen vor der Milchinjektion diese Symptome nicht bestanden hatten; Anfälle von Cholelithiasis können aufgelöst werden. Halluzinationen, die schon Jahrelang nicht mehr bestanden hatten, können im Anschluß an eine Milchinjektion wieder auftreten. Multiple Sklerosen reagieren eventuell mit Parästhesien in gewissen Hautbezirken. Deutlicherwerden der skandierenden Sprache (Schittenhelm).

Die theoretisch wichtigsten Beobachtungen aber, die R. Schmidt machte, sind jedoch die Herdreaktionen bei tuberkulösen Prozessen, die in vollkommen gleicher Weise nach unspezifischen Proteinen wie nach dem angeblich spezi-

fischen Tuberkulin auftreten. Weil dieses Ergebnis der Proteinkörpertherapie unbedingt eine völlige Umwandlung in den bisher siegreichen Anschauungen über die theoretische Grundlage der Tuberkulinreaktionen und im speziellen der Tuberkulinherdreaktion bringen müssen, sei die ganze Entwicklung des Problems, das eigentlich von einigen der besten Forscher der modernen Medizin bereits erkannt wurde und das jetzt infolge der Fülle des Materiales wohl entschieden sein dürfte, genauer dargelegt. Es sei aber gleich hier betont, daß die immer und immer wieder erhobenen praktischen Tatsachen der Tuberkulin-diagnostik und -therapie keineswegs davon berührt werden, sondern nur ihre Erklärung und die aus dieser geschlossenen Verfahren eine entscheidende Umwandlung erfahren.

Schon im Beginn der Tuberkulinära wurden Tatsachen bekannt, die mit der sogenannten Spezifität des Tuberkulins und der Tuberkulinpräparate absolut nicht in Einklang zu bringen waren. So wurde durch die Arbeiten von Hueppe, Buchner, Roemer, Klemperer, Matthes, Krehl und Matthes, Hahn zunächst im Tierexperiment gezeigt, daß die Reaktion des tuberkulösen Meerschweinchens auf Tuberkulin, welche Koch als ganz charakteristisch für das Tuberkulin gefunden hatte, auch auf verschiedenste andere Weise zu erzielen war: Roemer fand, daß Tuberkulin auf gesunde Tiere ebenso wirke wie Bakterienextrakte in Mengen, deren Trockengehalt dem des Tuberkulins entsprach: es kommt zu Leukozytose, Beschleunigung des Lymphstromes. Bei Einwirkung auf das tuberkulöse Tier findet man vollkommen übereinstimmenden Sektionsbefund: akute Hyperämie mit Blutungen und starker Entzündung der tuberkulösen Partien, also eine ausgesprochene Herdreaktion. Klemperer hatte vollkommen gleiche Resultate mit Pyozyaneus-, Prodigiosus- u. a. Bakterienproteinen. Die Wirkung auf das gesunde und kranke Tier war vollkommen ideptisch mit der des Tuberkulins: Kaninchen, die durch Impfung der vorderen Augenkammer an Iristuberkulose litten, zeigten dieselbe allgemeine und Herdreaktion wie nach Tuberkulin. Klemperer war auch der erste, welcher auch für die menschliche Phthise das gleiche Verhalten bewies und daher als der Entdecker der unspezifischen Herdreaktion angesehen werden muß: Phthisiker, welche mit 0,05—0,12 seines Pyozyaneusproteins subkutan injiziert wurden, zeigten eine Reaktion, die sich in Fieber, Brustschmerzen, mehrmals auch in vermehrten Rasselgeräuschen äußerte. Matthes machte den nächsten Schritt und zeigte, daß auch Proteinkörper, welche überhaupt nichts mit Mikroorganismen zu tun hatten, ebenso wirken wie Tuberkulin, und zwar verschiedene Deuteroalbumosen, wenn auch in höherer Dosis als Bakterienprodukte: Tuberkulöse Meerschweinchen waren bei weitem empfindlicher als gesunde und reagierten mit Temperaturanstieg auf Dosen, welche bei gesunden Tieren keine Reaktion bewirken. Auch die typische Herdreaktion tuberkulöser Gewebe war sehr ausgesprochen, z. B. an den Impfstellen. Auch Gewöhnung an Deuteroalbumosen bei wiederholter Injektion trat genau so ein wie beim Tuberkulin. Matthes konnte auch einen therapeutischen Effekt feststellen, indem mit Deuteroalbumosen behandelte Tiere länger lebten als Kontrolltiere. Die gleiche Wirkung wie beim Tier hatten die Deuteroalbumosen auch beim Menschen: in allen drei Fällen von Lupus trat deutliche Herdreaktion, das heißt stärkere Rötung, Schwellung, Spannungsgefühl ein. Der Schluß, den Matthes aus seinen Ergebnissen zog, war anfangs zu weitgehend:

er glaubte, daß die Tuberkulinwirkung eine Albumosenwirkung sei. Matthes selbst zog jedoch bald diese Ansicht zurück. Krehl und Matthes erweiterten dann die Reihe von Stoffen, die die gleiche Wirkung hatten wie das Tuberkulin: Albumosen aus Eialbumin, frischem Muskelfleisch, Kasein, Nukleohiston zeigten dieselben allgemeinen und Herdreaktionen bei tuberkulösen Tieren. Krehl und Matthes' Versuche sind deshalb auch besonders wichtig, weil sie den einzigen Einwand entkräften, der noch für die Spezifität des Tuberkulins sprechen könnte und der auch allein noch heute erhoben wird, z. B. von Mayer, der in 77% von initialer Tuberkulose auf Typhusschutzimpfung Herdreaktion (Deutlicherwerden physikalischer Symptome, Zunahme des Auswurfes und Eiweißgehaltes des Sputums, in 1% auch Positivwerden des Bazillenbefundes) sah, den Einwand, daß Tuberkulin in viel geringeren Dosen wirksam ist als alle die anderen Stoffe. Denn Krehl und Matthes fanden, daß Rizin und Abrin bereits in einer Dosis von  $\frac{1}{4}$  mg bei tuberkulösen Meerschweinchen Temperatursteigerung und ebenso starke Herdreaktion hervorruft; sie konnten auch künstlich aus Kolkulturen durch 4tägige Pepsinverdauung Deuteroalbumosen isolieren, die viel wirksamer waren als Tuberkulin. Die Ansicht, daß nur Tuberkulin Herdreaktion mache (vgl. Penzoldt, Bandelier-Roepke) widerlegen aufs bestimmteste die Erfahrungen der Proteinkörpertherapie.

Jahrzehnte blieben die Arbeiten der erwähnten Autoren unbeachtet und mit bemerkenswerter Phantasie wurden immer neue Theorien ersonnen, um die „spezifische“ Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus zu erweisen und zu erklären. Wie weit die Spezifitätslehre angenommen wurde, zeigen z. B. einige Arbeiten, in denen die Beobachtung, daß gewisse Erkrankungen (Psoriasis und ähnliche) auf Injektionen von Tuberkulinpräparaten mit Herdreaktion ansprechen, als Beweis einer tuberkulösen Ätiologie der betreffenden Erkrankungen verwertet werden (Welëminski, Cemach, P. le Damany)<sup>1)</sup>.

Erst die Arbeiten R. Schmidts und seiner Schule betonen wieder die volle Unspezifität der Herdreaktion auf Tuberkulin: R. Schmidt stellte die weit stärkere Empfindlichkeit von Tuberkulösen auf Milchinjektionen fest<sup>2)</sup>. Tuberkulöse haben meist ein stärkeres pyrogenetisches Reaktionsvermögen; R. Schmidt und O. Kraus wiesen auch auf die häufig bei Lungentuberkulose auftretende Herdreaktion, die durch verstärkte Dämpfung, vermehrtes Rasseln etc. in Erscheinung trat, nach Milchinjektionen hin und auf die therapeutische Wirksamkeit einer Milchbehandlung. Und andererseits zeigte R. Schmidt, daß Tuberculinum vetus Koch auch bei sicher nicht tuberkulösen Erkrankungen, wie Polyarthrit, lanzinierenden Schmerzen etc., Herdreaktionen bewirkt. Diese aus der Proteinkörpertherapie hervorgehenden Erfahrungen heben auch das Gewicht einzelner früherer Beobachtungen, wie z. B. die von Babes und Kalendero, die in Fällen von Lepra positive Herdreaktion auf Tuber-

<sup>1)</sup> Wohl den Rekord in solchen Schlüssen hat E. Wein in einem Buche aufgestellt, in welchem alle möglichen Krankheiten (Polyarthrit, Enuresis, chronische Gonorrhöe etc.) als auf Tuberkulose beruhend aufgefaßt werden, weil sie durch Spenglers Immunkörperpräparat günstig beeinflußt wurden. (Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1919, 14).

<sup>2)</sup> Krehl hat in einigen Versuchen auch die stärkere Wirksamkeit der Milchinjektion bei tuberkulösen Meerschweinchen gezeigt.

kulin fanden. In Berücksichtigung, daß Herdreaktionen bei Tuberkulösen auch auf andere nicht eiweißartige Substanzen (Spiegler, Eber, Mourek) erfolgen, spricht R. Schmidt im Gegensatz zu der gewöhnlich angenommenen, einseitig orientierten spezifischen Tuberkulinallergie bei Tuberkulösen von einer „Gruppenallergie“ gegenüber den verschiedensten Stoffen, die nicht nur durch den Tuberkuloseinfekt, sondern auch durch andere Infekte oder konstitutionell endogen bedingt sein kann.

Noch viel deutlicher als beim Tuberkulin, das infolge der allgemeinen Überempfindlichkeit der Tuberkulösen gegen Eiweißinjektionen seine praktische Bedeutung wohl verdient, ist die Unhaltbarkeit der Lehre von der spezifischen Herdreaktion bei anderen diagnostisch verwendeten Herdreaktionen, so z. B. der diagnostischen Gonokokkenvakzineinjektion, die ebenfalls zu uns jetzt merkwürdig anmutenden Schlüssen geführt hat: So kam Gorbunow, wie Reiter erwähnt, auf Grund seiner therapeutischen Erfahrungen mit der Anwendung des Gonokokkenvakzins an trachomkranken Erwachsenen zu der Überzeugung, daß die Gonokokkenkonjunktivitis der Kinder mit dem Trachom in enger Verwandtschaft stehe. Denn auf Gonokokkenvakzine reagieren auch nichtgonorrhoeische Erkrankungen (Fromme; Luithlen sah Herdreaktion bei einer typhösen Strumitis) und gonorrhoeische Erkrankungen (z. B. Arthritis) auch auf andere Proteine (vgl. die Provokation der Gonorrhoe durch Aolan bei Müller).

Zusammenfassend können wir als Schlußsatz des Kapitels über die Herdreaktion den Satz aus R. Schmidts Arbeit zitieren: „Den Spaltprodukten der verschiedenen Vakzinen und Proteinkörper einschließlich der Tuberkuline kommt bei parenteraler Zufuhr offenbar als gemeinsamer Faktor ein hyperämischer und entzündungserregender Einfluß zu, der naturgemäß dort vor allem zur Wirkung kommt und klinisch sich äußert, wo ein Entzündungsprozeß bereits im Gange ist bzw. eine entzündlich inflammatorische Diathese, i. e. Bereitschaft zu Entzündung besteht.“

#### IV. Differenzen der Wirksamkeit therapeutisch verwendeter Proteine. Einfluß der Konstitution.

In den vorhergehenden Abschnitten haben wir die große Fülle von Tatsachen dargestellt, welche die prinzipiell ganz gleichartige Wirkung der Proteinkörper beweisen. Diese Grundwirkung ist die Beeinflussung der lebenden Substanz als solcher. Es wäre jedoch ein Mißverständnis, wenn man glauben wollte, daß man einfach einen Eiweißkörper durch einen anderen substituieren könnte, um eine vollkommen identische Wirkung zu erhalten. Denn es ist nicht jedes Eiweiß als solches, welches die Wirkung auf das Protoplasma entfaltet. Es besteht ein großer quantitativer Unterschied in der Stärke der Wirkung der einzelnen Substanzen und auch ein Unterschied in den „dekorativen Details“, wie R. Schmidt sagt. Aber genau so wie die Grundwirkungen des Digitalisinfuses, des Digitoxins, des Strophantins, der Bariumsalze auf das Herz vollkommen analog sind und doch die Unterschiede der Anwendbarkeit und Wirkung dieser Substanzen im einzelnen Falle sehr verschieden sind, so auch bei den ungeheuer zahlreichen Körpern mit Proteinwirkung. Aufgabe

analytischer Beobachtungen und Experimente wird es sein, Unterschiede der einzelnen Substanzen festzustellen. Umfassende Untersuchungen, wie die vorbildlichen von Krehl (auch auf die zahlreichen Untersuchungen Weichardts und seiner Mitarbeiter sei verwiesen) über die fiebererzeugende Wirkung der einzelnen Proteinkörper, werden auch für andere Eigenschaften notwendig sein. So steigert steriles Hühnereiweiß die Temperatur nur unwesentlich und auch nicht alle Bakterienaufschwemmungen vermögen Fieber zu erzeugen. Noch ein weiteres Moment kompliziert beträchtlich die ganze Frage. Nicht nur von der Eiweißart hängt die Wirkung ab, sondern auch von dem Zustand des Protoplasmas, auf das eingewirkt werden soll: das Moment der Konstitution, die ja nichts anderes bedeutet als die besondere Reaktionsfähigkeit einer lebenden Substanz, tritt bei der Proteinkörpertherapie in den Vordergrund. Auch hier sind die Untersuchungen Krehls im Tierexperiment und R. Schmidts beim Menschen über die Fieberwirkung die besten Beispiele: Taube, Huhn, Igel sprechen überhaupt nie mit Fieber an. Während Kaninchen auf Diphtherieserum mit Temperaturerhöhung reagieren, reagiert das Kind nicht. Hund und Kaninchen sind gegen Pepton sehr unempfindlich, das Meer-schweinchen dagegen äußerst empfindlich. Ja auch Mitglieder derselben Tierspezies zeigen gegenüber der gleichen Substanz verschiedenes Verhalten. R. Schmidts Untersuchungen beim Menschen in dieser Richtung wurden bereits besprochen. Gerade die verschiedene Ansprechbarkeit der Konstitution ist auch eine der Ursachen, warum ein Teil der behandelten Individuen bei therapeutischer Anwendung vollkommen refraktär ist.

Es unterliegt auch keinem Zweifel, daß für verschiedene Krankheitsprozesse und zu bestimmten Zwecken sich bestimmte Proteinkörper als besonders geeignet erweisen werden, wie z. B. schon Pfeiffer und Issaëff, die viel stärkere Wirksamkeit des Pferdeserums zur künstlichen Resistenzerhöhung gegen Cholera bei Meerschweinchen gegenüber dem Menschenserum und dem Diphtherieziegenserum fanden. Viele Autoren glauben die Überlegenheit einer Vakzine über eine andere festgestellt zu haben oder die besonders starke Wirksamkeit eines Proteinkörpers bei bestimmten Krankheiten. So gibt z. B. Döllken an, daß die Milch jedem anderen Styptikum überlegen sei, während Vakzinen überhaupt nicht styptisch wirken, weil nur die Milch elektiv auf die Leber wirken soll. Das ist allerdings nicht richtig, denn, wie schon oben gezeigt wurde, tritt auch nach Vakzinen die gleiche Fibrinogenveränderung und Gerinnungsbeschleunigung auf wie nach Milch (vgl. Modrakowsky-Orator, Müller). Die Überlegenheit einer Substanz kann nur durch sehr große Reihenuntersuchungen erwiesen werden, wenn man sieht, wie der eine Autor diese, der andere jene Mittel vorzieht. Trotz aller Unterschiede erscheint es uns aber zu weit gegangen, wie Döllken von einer elektiven Wirkung auf die Organe<sup>1)</sup>, zu sprechen, denn die Fülle der Reaktionen von seiten der verschiedensten Organe nach Injektion irgendeines Proteinkörpers, der überhaupt imstande

<sup>1)</sup> Auch die verschiedenen Fiebertypen nach Vakzine und Milch, die Döllken aufstellt, kann ich nicht als grundlegende Unterschiede anerkennen, bis Döllken als Ausgangspunkt seiner Untersuchungen entsprechende Dosen, d. h. biologisch gleich wirksame Dosen nimmt. Hätte er z. B. Milch in so hoher Dosis genommen, daß sie schon als erste Injektion Fieber erzeugt hätte, so hätte er auch nach dieser ein allmähliches Absinken der Kurve nach mehreren Injektionen gesehen (R. Schmidt und Kraus bei Tuberkulose).

ist, einen Reiz auf den Organismus auszuüben, zwingt auch Döllken, der im Anfange seiner Arbeit es für unrichtig erklärt, „daß der einzelne Eiweißkörper auf das gesamte Körperprotoplasma im Sinne einer Heilungstendenz einwirkt, am Schluß zu sagen: „und dann nimmt der ganze Organismus an der Resistenzerhöhung Anteil“.

Hier müssen auch experimentelle Untersuchungen in großem Maßstabe einsetzen. Wie Weichardt fordert, sollte jedes verwendete Präparat womöglich an zentraler Stelle in betreff der Größe der Leistungssteigerung, die es hervorruft, gemessen werden. Das Problem ist ein sicher sehr schwieriges, da die verschiedenen Eiweißkörper verschieden stark auf die einzelnen Funktionen wirken, so daß das Ideal eigentlich die Durchprüfung in bezug auf alle Wirkungen wäre, die wir in den vorhergehenden Abschnitten geschildert haben. Weichardt schlägt als vorläufige Prüfungen folgende vor:

1. Absolute Sterilität und verhältnismäßige Unschädlichkeit in praktisch verwendbarer Dosis.

2. Überempfindlichkeit erregende Wirkung nach erstmaliger Injektion bei dem für Anaphylaxieversuche besonders geeigneten Meerschweinchen.

3. Leistungssteigernde Wirkung:

- a) auf die blutbildenden Organe,
- b) auf die Antikörperbildung,
- c) auf Drüsensekretion,
- d) auf gut definierbare fermentative Prozesse,
- e) auf die Erhöhung muskulärer Leistung,
- f) auf die Erhöhung von Gesamt-Leistungen des Menschen, wie sie Weichardt bei seinen arbeitshygienischen Untersuchungen (besonders Plethysmographie) verwendete.

## V. Analoga der Proteinkörperwirkungen.

Die Grundlagen, auf denen die Proteinkörpertherapie ruht, sind die gleichen wie die mancher anderer therapeutischen Bestrebungen; hierher gehören vor allem die allgemeine Physio- und Balneotherapie usw., denn auch ihr Prinzip ist die Anregung und Steigerung der normalen Lebensvorgänge, also eine Protoplasmaaktivierung. Auch die Einzelercheinungen, z. B. nach Bädern, sind dieselben: Leukozytose (Winternitz, Schnütgen u. a. v.), Stoffwechseländerungen (vgl. v. Noordens Handbuch des Stoffwechsels); Müller und Trommsdorf konstatierten nach kurz dauernder, nicht zu Erschöpfung führender Anstrengung deutliche Vermehrung der Antikörper. In ganz derselben Weise wirken auch Aderlässe: Leukozytose, Hyperglykämie, Fibrinogenvermehrung, Gerinnungsbeschleunigung (v. d. Velden), Antikörpervermehrung (Friedberger und Dorner, Hahn und Langer), Wirkung auf die Hautresistenz (Spiethoff) etc. treten auch hier wie nach Injektion von Eiweißkörpern auf. Es wirken aber auch eine große Zahl von Stoffen in derselben Weise: Kolloide (auch mineralische, Luitlén), chemisch gut definierte Stoffe (Atophan, Methylenblau, destilliertes Wasser, Kochsalzlösung (Starkenstein); die Stoffe der Arsengruppe, Radium, Röntgen, Thorium (Lippmann), welche die Antikörper und Resistenz im Tierversuch steigern, das Terpentin, das jüngst von Klingmüller mit so gutem Erfolge in die dermatologische Therapie eingeführt wurde,

gehören hierher; ebenso das Adrenalin und Hypophysin, für welche Borchardt in jüngster Zeit zahlreiche Zeichen einer Protoplasmaaktivierung zusammenstellte und selbst die Vermehrung von Agglutininen nachwies. Freilich muß die Frage offen bleiben, ob es diese Substanzen an und für sich sind, welche die Wirksamkeit entfalten oder ob es nicht, wie Weichardt und Luithlen annehmen möchten, erst die durch Einführung dieser Stoffe aus dem zerstörten Körpereweiß frei werdenden Abbauprodukte eiweißartiger Natur sind, die eine vermittelnde Rolle spielen. Denn auffallend ist, daß alle diese Stoffe eine viel geringere Wirksamkeit haben als Eiweißkörper und daß gerade die sich am meisten der Wirksamkeit der Eiweißkörper nähern, welche wie Radium, Röntgen, hypertonische Kochsalzlösung, Terpentin mit einer Entzündung, eventuell Zerstörung von Körperprotoplasma bei ihrer Anwendung einhergehen. Es wird auch die Entscheidung darüber, ein wie großer Anteil bei diesen Stoffen wirklich derartige indirekte Proteinwirkung ist, eines der wichtigen Probleme sein, die die Theorie der Proteinkörpertherapie der Zukunft stellt.

#### Literatur<sup>1)</sup>.

1. Adler, Milch bei Cholera und Dysenterie. Wien. med. Wochenschr. 1917. S. 509.
2. Alexander, Milch bei Otitis media u. a. Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1917.
3. Albrecht, Therap. d. Gegenw. Nov. 1919.
4. Antoni, Aolan bei Trichophytie. Derm. Wochenschr. 1918.
5. Auld, Brit. med. Journ. 20. Juli 1918.
6. Askanazy, Kriegspathol. Tag. u. Zentralbl. f. allg. Path. XXVII. Beih. S. 22.
7. Babes und Kalendero, Deutsche med. Wochenschr. 3, 1891.
8. Bachstetz, Milch bei Blennorrhoe und Trachom ohne Erfolg. Wien. klin. Wochenschrift 37, 1917.
- 8a. Bandelier-Roepke, Lehrbuch 1908.
9. Bardachzi und Barabas, Deuteroalb. b. Typhus. Wien. klin. Wochenschr. 31, 1917.
- 9a. Belin, Presse méd. 1920. S. 5.
10. Bennecke, Münch. med. Wochenschr. 35, 1913.
11. Berghaus, Zentralbl. f. Bakteriol. 48—50. 1909.
12. Berneaud, Milch bei Augenerkrankungen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1918. August—Sept.
13. Bernstein und Lépine, zit. nach Löwenstein, in Kolle-Wassermanns Handbuch V.
14. Bertin, zit. nach Friedberger.
15. — und Piq, zit. nach Löwenstein (Kolle-Wassermanns Handb.).
16. Bessau, Deutsche med. Wochenschr. 17, 1916.
17. Besredka, Ann. Past. 1901. XV. S. 209.
18. Bettinger, Diphtherieserum bei Grippe, Münch. med. Wochenschr. 5, 1919.
19. Bieling, Zeitschr. f. Immunitätsf. 28.
20. Biedl, Wien. klin. Wochenschr. 17, 1917.
21. Bingel, Deutsches Arch. f. klin. Med. 127, 1918.
22. Binswanger, nach Krehl und Matthes, Kolivakzine bei Geisteskranken.
23. Birk, Med. Klinik. 37, 1919.
24. Bloch, Schweiz Korrespondenzbl. 44, 1915.
25. Bongert, Kolle-Wassermanns Handb. I. Aufl.
26. Bonhoff, Deutsche med. Wochenschr. 42. 1918.

<sup>1)</sup> Arbeiten, deren Inhalt nicht aus dem Text hervorgeht, ist eine kurze Inhaltsangabe beigefügt. Fremdsprachliche Literatur, die mir erst allmählich zugänglich wird, ist nur lückenhaft zitiert. Die Proteinkörpertherapie wird auch in Amerika und Frankreich vielfach verwendet, so z. B. auch Milchinjektionen (siehe Vidal, Presse médicale 1920, S. 183).

27. Borchardt, Deutsche med. Wochenschr. **49**, 1904.
28. — Münch. med. Wochenschr. **31**, 1919. Therap. Halbmonatsh. 1920, **4**: Leistungssteigerung durch Adrenalin und Hypophysin.
29. Bordet, Ann. Past. 1896. S. 193.
30. Boyksen, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1916.
31. Bruns, Beitr. z. klin. Chir. 1888.
32. Brüstlein, zit. nach Müller in Kraus-Levaditis Handb., Ergänzungsband.
33. Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1891.
34. — Münch. med. Wochenschr. 1890, 1891.
35. Bunting, John Hopkins Hospit. Bull. 1911.
36. Busse, Arch. f. Gynäk. **95**, 1908.
37. — Zentralbl. f. Bakteriolog. **47**.
38. Cemach, Wien. dermat. Gesellsch. 16. X. 1916.
39. Chantemesse und Kahn, Bull. acad. med. 1907: Natr. nuclein.
40. — und Widal, Ann. Past. 1892. S. 755.
41. Charrée und Vallé, Soc. biol. 1902.
42. Conradi und Bieling, Deutsche med. Wochenschr. **42**, 1916.
43. Cruveihler, Ann. Past. 1905.
44. — und Neustadtl, Wien. med. Wochenschr. **36**, **37**, 1915.
45. le Damany, Presse médicale. **14**, 1919.
46. v. Decastello, Wien. med. Wochenschr. **26**, 1915.
- 46a. Delbet, Presse méd. 1920, S. 109 u. 129.
47. Dimmer, Milchinjektionen in der Augenheilkunde. Wien. Ärztgesellschaft. I. XII. 1916.
48. Döllken, Vakzine, Bakterienautolysate, Tuberkulin bei Neuralgie. Berl. klin. Wochenschr. **46**, **47**, 1914. Bakterienpräpar. bei Tabes. Berl. klin. Wochenschr. **21**, 1913.
49. — Neurol. Zentralbl. **11**, 1919: Wiedererscheinen der Reflexe.
50. — Milch als Styptikum. Berl. klin. Wochenschr. **10**, 1919.
51. — Elektive Organwirkung. Münch. med. Wochenschr. **18**, 1919.
52. Donath, Nuklein bei Paralyse. Berl. klin. Wochenschr. **51**, 1910. Wiener klin. Wochenschr. **31**, 1909.
- 52a. Dorendorf und Mader, Berl. klin. Wochenschr. **38**, 1918.
53. Dorn, Berl. klin. Wochenschr. **42**, 1919.
54. v. Dungern, Zeitschr. f. Hyg. **18**.
55. Dunwody, zit. nach Löwenstein, Kolle-Wassermanns Handb. V.
56. Dziembowsky, Med. Klin. **45**, 1916.
57. Eber, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. **21**, 1893.
58. Eccard, nach Nonne.
59. Edelmann, Milch und Salizyl bei Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wochenschrift **51**, 1917.
60. — Milch und Salizyl bei Gelenkrheumatismus. Wien. klin. Wochenschr. **10**, **16**, 1917.
61. Elschnig, Milch bei Blennorrhoe ohne Erfolg. Prag. Ärztever. 1917. Med. Klin. 1917. S. 491.
62. Emmerich, Vers. Naturf. u. Ärzte 1886; Zeitschr. f. Hyg. **6**.
63. Esch, Blutinjektionen bei Anämien. Münch. med. Wochenschr. **41**, 1911.
64. Feer, Münch. med. Wochenschr. **13**, 1919.
65. Fischer, Nuklein bei Paralyse. Prag. med. Wochenschr. 1911. S. 105.
66. — Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psych. 1911. IV; idem.
67. Fleckseder, Wien. klin. Wochenschr. **21**, 1916.
68. Fraenkel, Deutsche med. Wochenschr. **21**, 1893.
69. — Hyg. Rundsch. 1894.
70. Franke, Zentralbl. f. Chir. **32**, 1916.
71. Franz, Nabelblutserum bei Schwangerschaftsdermatosen. Zentralbl. f. Gynäk. **36**, 1912.
72. Freund, Serum bei Dermatosen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1913.
73. Friedberger, Berl. klin. Wochenschr. **7**, 1919.
74. — und Dorner, Zentralbl. f. Bakt. **38**, 1905.

75. Friedemann, Rekonvaleszentenserum bei Grippe. Deutsche med. Wochenschr. 47, 1918.
76. Friedländer, Münch. med. Wochenschr. 38, 1912.
77. — Milch bei Konjunktivitis. Wien. klin. Wochenschr. 42, 1916.
78. Foà, Zieglers Beitr. 25.
79. Funk, nach Metschnikoff (Kolle-Wassermann).
80. Galambos, Wien. klin. Wochenschr. 33, 1916.
81. Gaertner und Roemer, Wien. med. Bl. 1891; Berl. klin. Wochenschr. 51, 1891.
82. Gellis und Winter, Milch bei gonorrh. Komplikation. Arch. f. Derm. Syph. 1918.
83. Gilbert und Boinet, Thérapeutique générale in Bouchards Pathologie général 1903.
84. Glaser, Zeitschr. f. klin. Med. 83, 1916.
- 84a. Goebel, Zeitschr. f. Chir. 51, 1916.
85. Goldscheider und Jakob, Zeitschr. f. klin. Med. 25.
86. Goldstein, Med. Klinik. 48, 1919.
87. Gomperz, Milch bei akuter Otitis ohne Erfolg. Wien. med. Wochenschr. 37, 1917.
88. Gramatschnikoff, Ann. Past. 1893.
89. Griesbach, Rekonvaleszentenserum bei Scharlach. Therap. Monatsh. 1, 1919.
90. Grigaut und Mautier, Soc. biol. 1918. Ref. Münch. med. Wochenschr. 8, 1919.
91. v. Gröer, Begriff der ergotropen Therapie. Münch. med. Wochenschr. 39, 1915.
92. — Begriff der ergotropen Therapie. Wien. klin. Wochenschr. 1915. S. 688.
93. — Begriff der ergotropen Therapie. Therap. Monatsh. 1916.
94. — Kein Vorzug hochwertiger Diphtheriesera. Zeitschr. f. ges. exper. Med. 7.
95. Grote, Antistreptokokken-, Rekonvaleszenten- und Pferdeserum bei Grippe. Deutsch. med. Wochenschr. 50, 1918.
- 95a. — Proteinkörperther. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 24, 1919.
96. Guzman, Milch bei Ulcus molle. Derm. Wochenschr. 48, 1918.
97. Györi, Auto Serum bei Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 25, 1918.
98. Haab, Typhusvakzine bei Augengonorrhöe. Münch. med. Wochenschr. 24, 1918.
- 98a. Habetin, Nuklein. Wien. klin. Wochenschr. 44, 1919.
99. Hahn, Kolle-Wassermanns Handb. 4.
100. — Steigerung der Bakterizidie. Arch. f. Hyg. 28.
101. — Berl. klin. Wochenschr. 1891.
- 101a. — und Langer, Anstieg der Typhusantikörper nach Aderlaß. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 26.
102. v. Halban, Streptokokken bei Paralyse. Zit. nach Löwenstein in Kolle-Wassermann 5.
103. Hannes, Zentralbl. f. Gynäk. 1906.
104. Hauber, Nuklein bei Paralyse. Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psych. 24, 1914.
105. Hashimoto und Pick, Zeitschr. f. Immun.-Forsch. 21, 1914.
106. — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 76, 1914.
107. Hecht, Intrakutane Milchreaktion. Med. Klin. 26, 1917.
108. Henke, Virch. Arch. 154.
109. Herz, Entkeimung von Bazillenträgern durch Milchinjektion. Wien. klin. Wochenschrift 41, 1916.
110. Herzfeld, Münch. med. Wochenschr. 34, 1919.
111. Heuck, Menschenserum bei Hautaffektionen. Münch. med. Wochenschr. 1912. 48.
112. Hilgermann und Arnoldi, Proteus X 19 = Vakzine beim Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr. 50, 1917.
113. Hohlweg, Rekonvaleszentenserum bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. 5, 1919.
114. Hoke, Doberauer und Pitroff, Prag. Ärzteverein 1916. Med. Klin. 1916. S. 801.
115. Holler, Prag. Ärzteverein 12. XII. 1915.
116. — Deut.-Alb. bei Typhus, Scharlach, Tetanus, Meningitis, Fleckfieber. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. 6, 1918.
117. Huber und Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr. 31, 1897.
118. Hühne, Milch bei Trachom. Zeitschr. f. Augenheilk. 36, 1917.
119. Hüppe, Wien. med. Presse 1890.
120. Imhofer, Milchinjektionen bei Ohrenkrankheiten. Zeitschr. f. Ohrenheilk. 77, 1918.

121. Issaeff, Zeitschr. f. Hyg. 16.
122. Jakob, Zeitschr. f. klin. Med. 30.
123. Jaksch, Prag. med. Wochenschr. 11, 1894.
124. Jeß, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1901. S. 636.
125. Kalberlah, Typhusvaccine bei Sepsis. Therap. Monatsh. 9, 1918.
126. Kanthack, Brit. med. Journ. 1892. Nr. 1642.
127. Karell und Luksch, Entkeimung von Bazillenträgern auch durch Heterobakteriotherapie. Wien. klin. Wochenschr. 7, 1916.
128. Karger, Deutsche med. Wochenschr. 22, 1919.
129. Kauerl, Münch. med. Wochenschr. 36, 1919: Milch bei Adnexerkrankungen ohne Erfolg.
130. Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. 83, 1916.
131. — Berl. klin. Wochenschr. 17, 1917.
132. — Therap. Monatsh. 10, 1917.
133. Kirstein, Deutsche med. Wochenschr. 11, 1917.
134. Klein, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1893. XIII. S. 426.
135. Klemperer, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
136. — Unspezif. der Tuberkulinreaktionen. Zeitschr. f. klin. Med. 20.
137. Klingmüller, Deutsche med. Wochenschr. 41, 1917; Münch. med. Wochenschr. 33, 1918.
138. Klotz, Berl. klin. Wochenschr. 42, 1919.
139. Koch, Münch. med. Wochenschr. 47, 1913.
140. — Berl. klin. Wochenschr. 22, 1915.
141. Kollé und Schloßberger, Med. Klin. 1, 4, 24, 1919 und Arb. aus d. Inst. f. exp. Ther. in Frankfurt. 8, 1919.
142. Königfeld, Münch. med. Wochenschr. 8, 1915.
143. Königstein, Milch bei Augenkrankheiten. Wien. Ärztegesellschaft. 1. XII. 1916.
144. Konteschweller, Presse méd. 45, 1919: „Fieberbehandlung“ chronischer Infektionen mit Natrium nuclein., Vakzinen, Milch.
145. Kraus, R., Heterobakteriotherapie. Wien. klin. Wochenschr. 2, 1915.
146. — und Mazza, Puerperale Infektion. Deutsche med. Wochenschr. 39, 1915.
147. — Heterobakteriotherapie. Deutsche med. Wochenschr. 31, 1914.
148. — und Penna und Cuenca, Wien. klin. Wochenschr. 28, 1917.
149. — und Schwoner, Zentralbl. f. Bakteriologie. 47, 1908.
150. — A., Milchinjektionen bei Trichophytie. Derm. Wochenschr. 51, 1918.
151. — O., Milch bei Erysipel. Med. Klin. 30, 1918.
152. Krausz, Milch bei Gonorrhöe. Wien. med. Wochenschr. 13, 1917.
153. Krehl, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 35.
154. — und Matthes, Arch. f. exper. Pharm. u. Path. 36.
155. Kyrle, Milch und Hg bei Lues. Wien. klin. Wochenschr. 22, 1917.
156. Labbé, Presse méd. 1903.
157. Langstein und Meyer, Hofmeisters Beitr. 5.
158. Lazarus, Berl. klin. Wochenschr. 1892. 43, 44.
159. Leiner, Wien. klin. Wochenschr. 8, 1919.
160. Lemaire, Arch. intern. Pharmacodyn. 1898.
161. Lengemann, Zieglers Beitr. 29, 1901.
162. Leyden, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 73, 1902.
163. Lichtenstein, Med. Klin. 24, 1910.
164. Liebermann, Milch bei Augengonorrhöe. Wien. med. Wochenschr. 23, 1918.
165. Liebmann, Rekonvaleszentenserum bei Grippe. Schweiz. Korrespondenzbl. 42, 1918.
166. Lindig, Münch. med. Wochenschr. 33, 1919: Kasein bei gyn. Affektionen.
167. Linser, Serum bei Dermatosen. Arch. f. Derm. u. Syph. 113, 1912.
168. Lippmann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 16, 1914.
169. Lönne, Zentralbl. f. Gyn. 45, 1919.
170. Loewenstein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1918. Dez.
171. Loewenfeld und Pulay, Tuberkulin und Terpentin bei Trichophytien. Wien. klin. Wochenschr. 19, 1919.
172. Loewit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes. 1892.

173. Loewy, Deutsches Arch. f. klin. Med. **120**, 1916.
174. — Fibrinogen. Zentralbl. f. inn. Med. **48**, 1916.
175. — und Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
176. Lubliner, Anaphylaxieartiger Anfall nach Milchinjektionen. Deutsche med. Wochenschrift **20**, 1918.
177. Lüdke, Münch. med. Wochenschr. **10**, 1915.
178. — Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. **4**.
179. Luithlen, Hautresistenz. Wien. klin. Wochenschr. **17**, 1913.
180. — Gefäßdurchlässigkeit. Med. Klin. **47**, 1913.
181. — Münch. med. Wochenschr. **16**, 1919.
182. — Milch und Normalserum bei Gonorrhoe. Wien. klin. Wochenschr. 1916, **9**.
183. — Arch. f. Derm. Syph. **123**, 1916.
184. Luithlen und Winterberg, Wien. klin. Wochenschr. **45**, 1918.
185. Luksch, Wien. klin. Wochenschr. **26**, 1915.
186. Lustig, Serum bei Grippe. Med. Klin. **2**, 1919.
187. Marx, Zeitschr. f. Hyg. **38**.
188. Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Med. **54**, 1894.
189. Mayer, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **19**, 1917.
190. — und Linser, Münch. med. Wochenschr. **52**, 1910.
191. Meixner und Decastello, Med. Klin. **1**, 1915.
192. Metschnikoff, Kolle-Wassermanns Handb. **4**.
193. — Ann. Past. 1893. VII. S. 5.
194. Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1919. **10**.
195. — Münch. med. Wochenschr. **31**, 1919: Diphtherieserum im Tierversuch.
196. Mikulicz, Lancet 1904. 4. Juli.
197. Miyake, Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir. **13**.
198. Modrakovsky und Orator, Wien. klin. Wochenschr. **35**, 1917.
199. Moll, Wien. klin. Wochenschr. **44**, 1903, u. Hofmeisters Beitr. **4**.
200. Moog, Therap. Monatsh. **1**, 1914.
201. Mourek, Baumgartens Jahresber. 1893. S. 791.
202. Much, Deutsche med. Wochenschr. **26**, 1919: Versuche zur Resistenzsteigerung.
203. Müller, L., Milch bei Iritis. Wien. Ärztegesellschaft. I. XII. 1916.
204. — Milch als Prophylaktikum bei Augenoperationen, bei Augenblennorrhoe. Wien. klin. Wochenschr. **34**, 1918.
205. — und Thanner, Milch bei Augengonorrh. Med. Klin. **43**, 1916.
206. — E. F., Med. Klin. **18**, 1918. Beitr. z. Klinik der Infektionskrankh. **8**, 1919.
207. — Aolan bei Hauterkrankungen. Therap. d. Gegenw. 1918; Derm. Wochenschr. 1918. Provokation von Gonorrhoe durch Aolan. Münch. med. Wochenschr. **1**, 1920.
208. — und Zalewski, Aolan, ein Milchpräparat. Med. Klin. **47**, 1918; Münch. med. Wochenschr. **7**, 1919.
209. — P. Th., Kais. Akad. d. Wissensch. Wien **114**, **115** (1904, 1905).
210. — Hofmeisters Beitr. VI. 1905.
211. — R., Milch bei gonor. Kompl. als erster. Wien. klin. Wochenschr. **27**, 1916.
212. — Theoret. zur Milchtherapie. Deutsche med. Wochenschr. **20**, 1918. Med. Klin. 1916. S. 911.
213. — Wien. klin. Wochenschr. **30**, 1919: Milch bei Bubonen.
214. — und Weiß, Milch bei Gonorrhoe. Wien. klin. Wochenschr. **9**, 1916.
215. — Gelatine bei Cholera. Wien. med. Wochenschr. 1916.
216. Münzer, Milch bei Grippepneumonie. Prag. Ärzteverein 1919.
217. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1912.
218. Neusser, Wien. klin. Wochenschr. **3**, **4**, 1892.
219. Neuschloß, Münch. med. Wochenschr. **4**, 1918.
220. Nolf, Ann. Past. 1900.
221. — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. X. 1913.
222. — Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 958. Ref. Pepton bei Typhus.
223. Nonne, Münch. med. Wochenschr. **5**, 1915.
224. Obermeyer und Pick, Wien. med. Wochenschr. **10**, 1904.
225. Odčstril, Vakzinen, Nuklein Milch bei Bubonen. Wien. med. Wochenschr. **52**, 1918.

226. Ogata, Zieglers Beitr. **52, 53.**
227. Oppenheim, Anaphylaxieartiger Anfall nach Milchinjektion. Wien. klin. Wochenschrift 1917. **48.**
228. Patschowsky, Milch bei Grippe, Polyarthrit. Münch. med. Wochenschr. **20,** 1919.
229. Pawlowski, Virchows Arch. **108,** 1887.
230. Petit, Ann. Past. 1904.
- 230a. Pentzoldt, Kongr. f. inn. Med. 1910.
231. Pfeiffer und Friedberger, Zentralbl. f. Bakteriol. **47,** 1908.
232. — und Issaeff, Zeitschr. f. Hyg. **17.**
233. — und Kolle, Zeitschr. f. Hyg. **21.**
234. — und Prausnitz, Rekonvaleszentenserum bei Grippe. Münch. med. Wochenschr. **5,** 1919.
235. Pflugk, Milch bei Augengonorrhoe. Wochenschr. f. Therap. u. Hyg. 1917.
236. Pilcz, Tuberkulin bei Paralyse. Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psych. **4,** 1911.
237. Pinard, zit. nach Löwenstein in Kolle-Wassermann V.
238. Polak, Münch. med. Wochenschr. **47,** 1911.
239. Possek, Heterovakzine bei Augenblennorrhoe. Wien. klin. Wochenschr. **3,** 1917.
240. — Wien. klin. Wochenschr. **29,** 1919.
241. Presser, Zeitschr. f. Heilk. 1895.
242. Prinzing, Med. Klin. **22,** 1914.
243. Ptitz, Milch bei Grippepneumonie. Therap. d. Gegenw. **3,** 1919.
244. Rauch, Milch bei Otitis. Wien. med. Wochenschr. **43,** 1917. u. Festschr. f. Urban-  
tschitsch 1919.
245. Rehder, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **120,** 1916.
246. Reibmayr, Münch. med. Wochenschr. **18,** 1915.
247. Reimanns, Wien. Ärztesellsch. Wien. klin. Wochenschr. **45,** 1918.
248. Reiß, Deutsche med. Wochenschr. **48,** 1918; Münch. med. Wochenschr. **8,** 1919.
249. Reiß und Hertz, Münch. med. Wochenschr. **35,** 1915.
250. Reiß und Jungmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106,** 1912.
251. Reiter, Weichardts Ergebn. **8.**
252. — Theoretische Einwände gegen Milchtherapie. Deutsche med. Wochenschr. **7,** 1918.
253. Renaud, Presse méd. 1911.
254. Renner, Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir. **XV.**
255. Reichenstein, Milch bei Bubonen etc. Wien. klin. Wochenschr. **11,** 1918.
256. Roger und Josué, Soc. biol. 1899.
257. Roemer, Virchows Arch. **128.**
258. — Tuberkulinumspez. Wien. klin. Wochenschr. **45,** 1891.
259. Rosenstein, Milch bei Trachom etc. Med. Klin. **7,** 1917; Wien. med. Wochenschr. **35, 36,** 1917.
260. Rösler, Wien. klin. Wochenschr. **12,** 1916.
261. Rößle, Nuklein wirkt bei Paralyse durch Komplementvermehrung. Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psych. **14.**
262. Rostoski, Wien. klin. Wochenschr. **31,** 1916.
263. Roubitschek, Wien. klin. Wochenschr. **26,** 1915.
264. Roux, X. internat. Kongr. Paris 1900.
265. Rowe, Med. Klin. **48,** 1913.
266. Rübsamen, Deutsche med. Wochenschr. 1913. **20.**
267. Rumpf, Deutsche med. Wochenschr. **41,** 1893.
268. Rumpel, Scharlach. Münch. med. Wochenschr. 1903. **S. 38.**
269. Ryhiner, Schweiz. Korrespondenzbl. **36,** 1919: Kein Erfolg der Milchbehandlung im Kindesalter.
270. Sachs, Anaphylaxieartiger Anfall nach Milchinjektion. Wien. klin. Wochenschr. **27,** 1918.
271. Saxl, Milch bei Typhus als Erster. Wien. med. Wochenschr. **3,** 1916; Wien. klin. Wochenschr. **30, 33,** 1916.
272. Schäffer, Münch. med. Wochenschr. **S. 468,** 1890.
273. Scherber, Milch und Hg bei Lues. Wien. med. Wochenschr. **27,** 1917.

274. Scherber, Verstärkung der WaR. nach Milchinjektion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918. S. 86.
275. Schittenhelm, *Münch. med. Wochenschr.* **49**, 1919.
276. Schmidt, *Zentralbl. f. Gynäk.* 1893.
277. — R., *Med. Klin.* **7**, 1916.
278. — *Zeitschr. f. klin. Med.* **85**.
279. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **131**, 1919.
280. — und Kaznelson, *Zeitschr. f. klin. Med.* **88**.
281. — und Kraus, *Med. Klin.* **21**, 1919.
282. Schnütgen, *Zeitschr. f. klin. Med.* **68**.
283. Schultz, *Therap. Monatsh.* **1**, 1918.
284. Schütze, *Zeitschr. f. Hyg.* **33**, 1901.
285. Schwimmer, *Wien. med. Presse* 1888.
286. Sieber, *Sbornik lékársky* 1915 (tschech.).
287. Singer, *Münch. med. Wochenschr.* **9**, 1915.
288. Slavik, *Prag. Ärztever.* 1919. *Jahresber. f. Kinderheilk.* **90**, 1919.
289. Sobernheim, *Hyg. Rundsch.* 1893.
290. Spiegler, *Zentralbl. f. klin. Med.* 1893.
291. Spiethoff, Eigenserum bei Dermatosen. *Münch. med. Wochenschr.* **10**, 1913.
292. — *Med. Klin.* **24**, **45**, 1913; **2**, 1915.
293. — *Derm. Wochenschr.* **42**, 1913.
294. — Eigenserum und Aderlaß. *Med. Klin.* **47**, **48**, 1916.
295. Spronck und Hamburger, *Wien. klin. Wochenschr.* **11**, 1917.
296. Stark, Milch bei Bubonen etc. *Prag. Ärztever.* 1917. *Med. Klin.* 1917. S. 491.
297. Steiger, Gegen Milchtherapie. *Deutsche med. Wochenschr.* **52**, 1917.
298. Stein, *Wien. klin. Wochenschr.* **36**, 1919: Iso- und Colivakzine bei Typhus.
299. Steinhardt und Banzhoff, zit. nach Müller in *Kraus-Levaditis Handb. Ergänzungsband.*
300. Stern, *Zeitschr. f. Hyg.* **16**.
301. Störk, *Wien. klin. Wochenschr.* 1915. S. 691. *Deuteroalb.*
302. Strümpell, *Leipziger Ärztever.* Ref. *Münch. med. Wochenschr.* **40**, 1916.
303. Stuhl, *Münch. med. Wochenschr.* **23**, 1918.
304. — *Münch. med. Wochenschr.* 1919: Tuberkulin Rosenbach günstig in einem Falle von Angina Plaut-Vincenti.
305. Stückgold, *Inaug.-Diss.* Berlin 1919: Einfluß von Infektionen und Milchinjektionen auf die Lues.
306. Stümpke, *Deutsche med. Wochenschr.* **30**, 1913.
307. v. Szily und Benko, *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1915. S. 517.
308. — und Schiller, *Wien. klin. Wochenschr.* **50**, 1916.
309. — und Sternberg, Heterovakzine bei Blennorrhoe. *Klin. Bl. f. Augenheilk.* 1917.
310. Thaller, *Wien. klin. Wochenschr.* **4**, 1917.
311. Thibaut, *Soc. biol.* **72**, 1912.
312. Trautmann, Eigenblut bei Hirnabszessen. *Münch. med. Wochenschr.* **47**, 1918.
313. Treupel, Eigenserum bei Hauterkrankungen. *Med. Klin.* **33**, 1915.
314. Trommsdorf, *Arch. f. Hyg.* **59**.
315. Turnheim, Milch bei Erysipel. *Wien. klin. Wochenschr.* **51**, 1917.
- 315a. Turró, Taruella und Presto, *Zentralbl. f. Bakt.* **34**.
316. Uddgren, Milch bei akuten und chronischen Augenkrankheiten. Ref. *Berl. klin. Wochenschr.* **15**, 1918.
317. Ullmann, Milch bei gonorrhöischer Arthritis. *Wien. Ärztesgesellschaft.* I. XII. 1916.
318. Vaubel, Diphtherieserum bei Grippe. *Münch. med. Wochenschr.* **3**, 1919.
319. Vaughan, *Intern. Kongreß Budapest* 1905.
320. Veiel, Normalserum bei Schwangerschaftsdermatosen. *Münch. med. Wochenschr.* **59**, 1912.
321. Veilchenblau, *Ther. d. Gegenw.* **6**, 1919.
322. v. d. Velden, Gerinnung und Aderlaß. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* **61**, 1909.
323. — Gerinnung nach Proteininjektionen. *Arch. f. klin. Med.* **114**, 1914.
324. — Proteine bei Grippe. *Deutsche med. Wochenschr.* **52**, 1918.
325. — Erfahrungen bei Proteinkörpertherapie. *Berl. klin. Wochenschr.* **21**, 1919.

326. Wagner, Wien. klin. Wochenschr. 1, 1912.
  327. — Therap. Monatsh. 1, 1914.
  328. — Wien. klin. Wochenschr. S. 991, 1919: Staphylokokkenvakzine, günstig bei multipler Sklerose und Enzephalitis.
  329. Wassermann, Deutsche med. Wochenschr. 1900. 18; Zeitschr. f. Hyg. 37, 1902.
  330. Weber, Blut intravenös bei Anämien. Münch. med. Wochenschr. 24, 1913.
  331. Weichardt, Über Ermüdungsstoffe. Ergebn. d. Immunforsch. VII. 1911.
  332. — Kolle-Wassermanns Handb. 2, 1913.
  333. — Monographie über Ermüdungsstoffe. 2. Aufl. Stuttgart, Ferd. Enke.
  334. — Blutkatalysator. Wien. klin. Wochenschr. 51, 1916. S. 1611.
  335. — Protoplasmaaktivierung. Münch. med. Wochenschr. 39, 1907. S. 1914/16.
  336. — Zeitschr. für die ges. Neurol. u. Psych. 22, 1914. S. 586.
  337. — Münch. med. Wochenschr. 45, 1915. S. 1525. 4, 1920.
  338. — Münch. med. Wochenschr. 22, 1918. S. 581.
  339. — Öffentliche Gesundheitspflege 1916, H. 2, S. 65. Arbeitshyg. Untersuchungen.
  340. — und Lindner, Öffentliche Gesundheitspflege 1916, S. 497. Ernährung u. Leistung.
  341. Weichardt, Arch. f. Hyg. 86, S. 109. Arbeitshygienische Untersuchungen.
  342. — und Schrader, Messung der Leistungssteigerung. Münch. med. Wochenschr. 11, 1919. S. 289.
  343. — und Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 10, S. 412, 448; 11, 69, 1912.
  344. — Untersuchungen über biologische Wirkungen von Eiweißspaltprodukten. Münch. med. Wochenschr. 34, 1910, S. 1769/71; 16, 1911, S. 841; 2, 1912 S. 67; 20, 1912, S. 1089.
  345. Weichbrodt, Infizierung von Paralytikern mit Tertiana. Deutsche med. Wochenschrift 1919. 18.
  346. Weil und Felix, Wien. klin. Wochenschr. 31, 1916.
  347. Weiß, Wien. klin. Wochenschr. 31, 1919: Milch in der Nachbarschaft gonorrhöischer Herde.
  348. — Milch bei Gonorrh.-Kompl. Wien. med. Wochenschr. 48, 1916.
  349. Weißbecker, Zeitschr. f. klin. Med. 30, 32.
  350. Weleminsky, Wien. klin. Wochenschr. 46, 1917; 39, 1916.
  351. Werigo, Ann. Past. 1892. S. 478.
  352. Werner, Wien. klin. Wochenschr. 1915. S. 686.
  353. Windesheim, Blut intrgl. bei Anämien. Münch. med. Wochenschr. 40, 1913.
  354. Winternitz, Zentralbl. f. inn. Med. 1893.
  355. Wodak, Wien. klin. Med. 51, 1915.
  356. Wolf, Normalserum bei Schwangerschaftspruritus. Berl. klin. Wochenschr. 36, 1913.
  357. Wooldrigde, Arch. f. Anat. u. Phys. 1888.
  358. v. Zumbusch, Serum und Blut bei Dermatosen. Wien. med. Wochenschr. 1913.
  359. Zupnik, v. Müller und Leiner, Wien. klin. Wochenschr. 3, 1916.
-

## VI. Neuere eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre.

Von

E. Herzfeld und R. Klinger-Zürich.

Der wichtigste Fortschritt, welcher in den letzten Jahren auf dem Gebiete der Immunitätslehre gemacht wurde, dürfte wohl die Erkenntnis sein, daß die hierher gehörigen Vorgänge vor allem physikalisch-chemische Probleme sind, daß sie mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Eiweißkörper (eventuell auch der Lipoiden) in innigem Zusammenhang stehen<sup>1)</sup>. Man fühlte immer deutlicher die Unzulänglichkeit der aus der ersten Zeit der Immunitätsforschung stammenden Vorstellungen, die auf rein chemischen Analogien beruhten, und bemühte sich, verschiedene neu entstandene Begriffe der physikalischen Chemie, namentlich der Kolloid-Chemie, auf die Theorie der Immunitätsreaktionen anzuwenden. Da diese Wissenszweige aber selbst noch in vollem Werden waren und an manchen Unzulänglichkeiten und Irrtümern litten, führte die neue Richtung zunächst nur dazu, daß anstatt Klarheit eine steigende Verwirrung eintrat, indem alle möglichen physikalisch-chemischen Vorstellungen auf die Immunitätserscheinungen übertragen und zu üppig gedeihendem Theorienbau herangezogen wurden. So kam es, daß sich das Gebiet, seiner allgemein biologischen Bedeutung zum Trotz, immer mehr zu einem Spezialgebiet weniger Fachleute zu entwickeln begann, dessen Verständnis dem Fernerstehenden kaum noch erreichbar war. (Wir erinnern an die Theorie der Komplementwirkung, an die elektro-chemischen Theorien der Präzipitation etc., an die physikalische Auffassung der Blutgerinnung und ihre Anwendung auf die Immun-Reaktionen und ähnliches.) Die stets wachsende Zahl nebeneinander bestehender und sämtlich ungenügend begründeter Theorien führte schließlich zu einer Desorientierung der ganzen Forschung; fast jeder einzelne Autor besaß und propagierte seine eigene Theorie, ohne diejenigen der anderen allzu ernst zu nehmen; eine allgemein gültige und bewährte Grundlage fehlte vollständig.

<sup>1)</sup> Unter physikalisch-chemischen Vorgängen verstehen wir solche, welche auf der Absättigung von „Neben-Affinitäten“ beruhen (z. B. die Löslichkeit der Stoffe und damit zusammenhängend der Verteilungsgrad, den sie in Lösungen aufweisen, Adsorptionsbindungen usw.). Eine scharfe Grenze zu den im gewöhnlichen Sinne „chemischen“ Vorgängen besteht natürlich nicht.

**ERGEBNISSE  
DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-  
FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

**FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG**

**UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE**

**HERAUSGEGEBEN VON**

**PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT  
ERLANGEN**

---

**SONDERDRUCK AUS BAND IV**

---

**E. HERZFELD UND R. KLINGER  
NEUERE EIWEISSCHEMISCHE VORSTELLUNGEN IN IHREN BEZIEHUNGEN  
ZUR IMMUNITÄTSLEHRE**



**SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920**

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.
- Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.
- Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.
- Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.
- Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.
- Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleeswijk.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süpfle.
- Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)
- Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)
- Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.
- Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)
- Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pflüger und Dr. W. Halle.
- Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.
- Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.
- Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)
- Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)
- Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.
- Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.
- Über rationelle Massenernährung. Von Privatdozent Dr. Alfred Gigon.
- Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.
- Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)
- Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)
- Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)
- Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.
- Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.
- Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.
- Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.
- Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.
- Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klinger.
- Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.
- Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.
- Die Immunisierung gegen Maleus. Von Dr. A. Marxer.
- Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.
- Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

Und dennoch war die Voraussetzung für eine solche Basis gegeben in der Tatsache, daß alle Immunitätsvorgänge sich am Eiweiß abspielen, somit in der Hauptsache eiweiß-chemische Reaktionen sind. Nur die Eiweiß-Chemie konnte für die zahlreichen Probleme der Immunitätsforschung brauchbare und feste Stützpunkte liefern und nur von ihr kann daher erwartet werden, daß sie die in eine gewisse Stagnation eingetretene und theoretisch zersplitterte Immunitätslehre wieder zu einem lebensfähigen und fruchtbaren Zweige der Biologie machen werde. Ja es wäre nicht schwer nachzuweisen, daß gerade die Unsicherheit und Unkenntnis, welche lange Zeit auf eiweiß-chemischem Gebiete geherrscht haben, die eigentliche Ursache für den allmählichen Stillstand waren, den die Entwicklung der Immunitätsforschung nach einem vielversprechenden Beginn aufweist.

Wir möchten im folgenden die wichtigsten Vorstellungen, welche im Laufe der letzten Jahre vom Bau der Eiweißkörper und ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften gewonnen wurden, klar legen und ihre Beziehungen zu den Immunitätserscheinungen entwickeln. Wir hoffen, daß es uns gelingen wird, hiermit den Weg zu einer einfachen und doch gut fundierten Theorie derselben zu weisen, durch welche sie der bisher noch stark, wenn auch uneingestanden vitalistischen Auffassung entzogen und der allgemeinen Biochemie ungezwungen eingegliedert werden kann.

Während man früher von Eiweiß-„Molekülen“ sprach und diese bloß viel größer und namentlich viel komplizierter annahm als diejenigen anderer Stoffe, wissen wir jetzt, daß eine strenge Abgrenzung nach genau gleichen Minimalquanten bei Eiweiß keine wesentliche Rolle spielt. Es ist zwar auf Grund von Überlegungen, auf welche wir weiter unten noch zurückkommen, wahrscheinlich, daß auch das Eiweiß aus lauter gleich großen und in ihrem Bau genau bestimmten „Elementarstücken“ sich zusammenfügt, die nichts anderes als Ketten polypeptidartig untereinander verbundener Aminosäuren sind. Das „Eiweiß-Teilchen“ aber, d. i. die praktisch in Betracht kommende Form, in welcher Eiweiß in seinen Lösungen in der Natur auftritt, setzt sich aus einer sehr wechselnden und nicht charakteristischen Zahl solcher „Elementarscheiben“ zusammen; es ist in seinem Verhalten (Löslichkeit, Fällbarkeit etc.) weit mehr durch physikalisch-chemische, als durch rein chemische Momente bedingt und speziell in seinem Wachstum an keine bestimmte Grenze gebunden. Da diese physikalisch-chemischen Gesetze auch für die Immunreaktionen von Belang sind, möchten wir hier kurz auf dieselben eingehen.

Es dürfte vor allem nötig sein, einige Worte über die Faktoren zu sagen, welche die Stabilität kolloider (und echter) Lösungen beeinflussen. Jede Lösung, sei es, daß sie zu einer molekularen Aufteilung des gelösten Stoffes führt (z. B. NaCl in Wasser) oder daß eine bloße Suspension mehr oder weniger grober Teilchen zustande kommt (niedrig und hoch disperse Kolloide), ist nur dadurch möglich, daß eine lockere chemische Bindung zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel eingetreten ist. Bei molekular löslichen Stoffen geschieht dies in der Weise, daß entweder alle oder wenigstens einzelne Atome sich mit einzelnen Atomen des Lösungsmittels (z. B. dem O-Atom des  $H_2O$ ) verbinden und so als Lösungsvermittler funktionieren (z. B. macht das O der OH-Gruppe das sonst

unlösliche Benzol um so wasserlöslicher, in je größerer Anzahl es in das Molekül eintritt (Phenol mäßig, Pyrogallol gut wasserlöslich). Bei den Kolloiden sind es die Stoffe, welche an der Oberfläche der an sich unlöslichen Teilchen sitzen, welche die kolloide Verteilbarkeit der Partikelchen und die Stabilität solcher „Lösungen“ garantieren (z. B. die Salze der Aminosäuren und Polypeptide an der Oberfläche der Eiweißteilchen; Fettseifen auf den Tröpfchen einer Fett-emulsion etc.). Je reichlicher solche Lösungsvermittler sich vorfinden, desto stabiler wird eine kolloide (oder echte) Lösung sein; während umgekehrt bei nur spärlichem Vorkommen derselben sehr leicht eine Ausscheidung eintreten wird. Denn jede Lösung ist nur dann beständig, wenn die einzelnen gelösten Teilchen vom Lösungsmittel eingehüllt und dadurch voneinander genügend isoliert sind. Ist dies nicht der Fall, so macht sich die gegenseitige Massenanziehung der Teilchen geltend und führt zur Aneinanderlagerung, d. i. Ausfällung.

Physikalisch-chemisch gelten nun für das Eiweiß folgende wichtige Gesetzmäßigkeiten: Gehen wir vom kolloiden, in Wasser gelöstem Eiweiß aus, wie es in allen natürlichen und den meisten „gereinigten“ Eiweißlösungen angetroffen wird, so läßt sich nachweisen, daß dasselbe aus lauter an sich wasserunlöslichen Partikelchen besteht, welche durch Lösungsvermittler in kolloider Verteilung gehalten werden. Jedes Teilchen hat somit einen festen Kern von eigentlichem Eiweiß, auf dessen Oberfläche wasserlösliche Eiweißbausteine sitzen und die für die „Lösung“ nötigen Beziehungen zum Wasser herstellen. Diese Lösungsvermittler gehören den verschiedensten Größenordnungen an, indem sie teils bloße Aminosäuren oder niedere Peptide, teils schon recht hoch (aus einer großen Zahl einzelner Aminosäuren) aufgebaute Polypeptide sind. Die höheren Polypeptid-Teilchen sind bereits, wie das eigentliche Eiweiß, so groß, daß sie durch die gewöhnlichen Membranen nicht mehr durchtreten, also deutlich „kolloide“ Teilchen. Vom Eiweiß unterscheiden sie sich aber dadurch, daß ihre Masse im Verhältnis zur wasserbindenden Oberfläche noch sehr klein ist, so daß sie noch gut wasserlöslich sind (wenigstens in der Hitze); solche Teilchen bleiben daher auch beim Kochen voneinander getrennt (von genügend großen Wasserhüllen umgeben) und sind aus diesem Grunde nicht hitzekaagulierbar („Albumosen“, z. B. Gelatine). Alles, was chemisch als Eiweiß bezeichnet werden darf, ist dagegen dadurch ausgezeichnet, daß es, bei neutraler Reaktion erhitzt, aus seinen wässrigen „Lösungen“ ausfällt. Dieser Vorgang beruht darauf, daß im heißen Wasser viele, nur locker adsorbiert gewesene Polypeptide von den Oberflächen der Teilchen abgelöst und teilweise aufgespalten werden; die zurückbleibenden Eiweißteilchen sind nicht mehr genügend mit Lösungsvermittlern versehen, sie werden daher durch ihre Massenanziehung aneinander gezogen, legen sich zusammen und fallen als grobe und unlösliche Masse aus. Diese „Denaturierung“ des Eiweißes ist somit nicht eine tiefgreifende chemische Veränderung, sondern im wesentlichen bloß eine Trennung der löslichen und unlöslichen Bestandteile einer Eiweißlösung. Das erhaltene, unlösliche Koagulum besteht (namentlich wenn es noch längere Zeit ausgekocht wird) aus dem reinen, d. h. von den Abbauprodukten befreiten Eiweiß. Nach dem oben Gesagten beruht seine Unlöslichkeit darauf, daß jetzt nur noch spärliche, zu Wasserverbindung befähigte Gruppen vorhanden sind, die bei weitem nicht ausreichen, um eine stabile kolloide Verteilung zu ermöglichen. Der Grund, warum Eiweiß wasserunlöslich ist, während seine Abbauprodukte

produkte um so besser löslich sind, je tiefer sie stehen, liegt darin, daß die Peptidbindung ( $\text{HN—CO}$ ) nahezu keine Affinität zu Wasser hat, wogegen die  $\text{NH}_2$ - und  $\text{COOH}$ -Gruppe, welche bei Aufspaltung (Hydrolyse) dieser Bindung entstehen, schon relativ gut Wasser zu binden vermögen. Noch weit besser ist die Löslichkeit dieser Stoffe dann, wenn anstatt der Aminosäuregruppen deren Salze (z. B.  $\text{COONa}$ ) vorhanden sind und wenn die  $\text{NH}_2$ -Gruppe nicht als solche, sondern mit angelagerten Salz- oder Säuremolekülen vorkommt (lösungsfördernde Wirkung der Neutralsalze infolge von Bildung von „Salzverbindungen“ der Aminosäuren, z. B.  $\text{NH}_2 \cdot \text{NaCl}$ ; ebenso wirkt freie Säure, z. B.  $\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  (sog. „Azid-Albumine“, die ihre Löslichkeit dieser Molekülverbindung mit Säure verdanken). Die gut lösende Wirkung von Alkali beruht dagegen auf der Umwandlung aller  $\text{COOH—}$  in  $\text{COONa—}$  etc. Gruppen („Alkali-Albuminate“). Ist Eiweiß durch Kochen von seinen Abbauprodukten befreit, so müssen wir, wenn wir es wieder kolloid verteilen wollen, durch Aufspaltung einer größeren Anzahl von Peptidbindungen (etwa mit  $\text{NaOH}$ ) den Oberflächen wieder  $\text{NH}_2$ - und  $\text{COONa}$ -Gruppen und damit Beziehung zum Wasser geben („Auflösung“ des Koagulums in Alkali etc.); wogegen eine bloße, wenn auch noch so hoch disperse Verteilung gefällten Eiweißes z. B. nach Trocknen und Verreiben zu feinem Pulver keine „Lösung“ ergibt, sondern eine schlechte Suspension grober, untereinander verklebter Massen.

Hiermit haben wir bereits ein wesentliches Moment, welches die Beschaffenheit von Eiweißlösungen beeinflusst, näher kennen gelernt: Die Menge und die chemische Natur der an den Oberflächen der Teilchen sitzenden Abbauprodukte. Es ist klar, daß andere Eingriffe, welche in analoger Weise diese Bedeckung mit Lösungsvermittlern herabsetzen, ähnlich fallend wirken müssen. Hierher gehört z. B. die Eiweißfällung mit Alkohol, welcher die niederen Peptide ablöst, während die höheren diesmal (im Gegensatz zur Behandlung mit heißem Wasser) unlöslich sind und daher mit dem Eiweiß ausfallen. Anders wirken dagegen die auf Zusatz von Metallsalzen beruhenden Eiweißfällungen. Hier findet schon eine chemische Veränderung statt, indem die betreffenden Schwer-Metalle an die Stelle der Alkali-Atome (der  $\text{COONa}$ -Gruppen) treten und dadurch die Wasseraffinität der vorher gut wasserlöslichen Gruppen herabsetzen. Eine dritte Art der Fällung beruht auf einem abermals ganz anderen Mechanismus, nämlich auf bloßer Wasserentziehung durch ein selbst stark wasseraffines Salz (Aussalzen mit konzentriertem Ammonsulfat, mit starken Säuren etc.). Hier wird die Bedeckung der Eiweißoberflächen mit Abbauprodukten relativ am wenigsten geschädigt, so daß die Fällung wieder glatt in Lösung geht, wenn wieder genügend Wasser zur Verfügung steht; bei wiederholtem Umfällen geht allerdings auch hier immer mehr von den leichter löslichen Abbauprodukten verloren, die Wiederauflösung des Koagulums wird daher in der Regel gröber dispers als die Ausgangslösung war. Entfernen wir schließlich die lösungsvermittelnden, z. T. nur sehr locker an den Eiweißoberflächen festgehaltenen Salze und niederen Peptide durch Dialyse, so muß ebenfalls eine Fällung einsetzen; diese umfaßt aber bloß einen Teil der gelösten Partikelchen, nämlich die gröber dispersen, welche sich in einem schon an sich labilen Zustande befanden („Globuline“). Alle Teilchen, deren Masse im Verhältnis zur Oberfläche klein ist (wie die höher dispersen „Albumine“ des Serums etc.), können durch bloße Dialyse nicht genügend ihrer

Lösungsvermittler beraubt werden, um auszufallen. Die Globuline gehen, sobald wir den Salzverlust ersetzen, wieder in Lösung, wenn auch nicht mehr eben so fein dispers wie früher, weil ja während der Dialyse nicht nur Salze, sondern auch niedere Peptide entzogen wurden, vor allem aber, weil ihre Teilchen für sich allein überhaupt nicht genügend isoliert (wasserbindend) sind, um nebeneinander frei im Wasser schweben zu bleiben. Sie legen sich daher auch bei Salzgehalt zu etwas gröber dispersen Komplexen zusammen und können erst dann wieder vollständig stabilisiert und in der früheren Feinheit verteilt werden, wenn wir zwischen sie andere, selbst gut stabile Teilchen bringen. Diese Rolle spielen für gewöhnlich die höher dispersen Elemente einer Eiweißlösung, z. B. im Serum die „Albumine“. Indem sie sich an und um die wenig wasserbindenden Oberflächen der gröber dispersen Bestandteile legen, wirken sie als „Schutzkolloide“ und geben der ganzen, aus sehr verschiedenen stabilen Elementen zusammengesetzten Lösung ihre scheinbar homogene Beschaffenheit. Es genügt aber oft schon, die Konzentration dieser stabilisierenden Zwischenglieder herabzusetzen, z. B. durch bloßes Verdünnen mit Wasser, um die labilsten Bestandteile ausfallen zu machen. Noch umfangreicher pflegt letzteres zu geschehen, wenn gleichzeitig die Wasserbindung der Oberflächen verschlechtert wird, z. B. durch Neutralisation der schwach alkalischen Eiweißlösungen mit stark verdünnter Säure (Verdünnung mit  $n/300$  HCl oder ähnlichem, wobei die vorher vorhandenen COONa-Gruppen der Aminosäuren in viel schlechter wasserlösliche COOH-Gruppen übergeführt werden).

Wir sehen somit, daß die Löslichkeit = kolloide Verteilbarkeit von Eiweiß und die Stabilität solcher Lösungen von der Größe der Teilchen und von den auf den Oberflächen sitzenden Abbauprodukten (und ihren Salzverbindungen) abhängt, eine Funktion der Stärke der Wasserbindung ist, welche die Oberflächen aufweisen. Nur wenn das Verhältnis zwischen Masse der Teilchen und Menge dieser Lösungsvermittler eine bestimmte Größe erreicht, kann die kolloide Verteilung aufrecht erhalten bleiben. Alle Eingriffe, welche dieses Verhältnis in der Richtung verschieben, daß entweder die Teilchen größer (d. h. ihre Oberfläche relativ zu ihrer Masse kleiner) werden oder die Wasserbindung der Oberflächen verschlechtert wird, müssen zu Zusammenlagerung von Teilchen (Verringerung des Dispersitätsgrades) und (bei genügender Stärke) zu einer Ausfällung führen.

Dieses für alle kolloiden Eiweißlösungen geltende Gesetz ist auch für die Immunitätsforschung von Bedeutung, weil ja viele Immun-Reaktionen auf Fällungsvorgängen beruhen und weil andererseits verschiedene von der Serologie verwendete Methoden der Isolierung einzelner Eiweißfraktionen auf demselben Prinzip beruhen (Darstellung von „Mittelstück“, Anreicherung der Antikörper etc.). Wir möchten hier auf einige wichtigere Reaktionen näher eingehen und versuchen, für dieselben mit Hilfe der eben entwickelten Vorstellungen eine einfache Erklärung zu bieten.

Die spezifische Präzipitation, welche nach Mischen von Antikörper (AK-)haltigem Serum mit seinem Antigen (Atg) erfolgt, ist ein typisches Beispiel einer Eiweißfällung. Gefällt, d. h. aus der vorher kolloiden Verteilung zu sichtbaren Flocken vereinigt wird der AK, das sind im betreffenden Serum enthaltene relativ grob disperse Eiweißteilchen, welche mit dem Atg in spezifi-

scher Weise reagieren und dadurch mit diesem und untereinander verkleben. Wir werden auf die Begründung der Spezifität dieser Reaktion weiter unten näher eingehen. Hier interessiert uns zunächst der Mechanismus der Fällung selbst. Für diesen wesentlich ist, daß sich die kolloiden Teilchen des AK einerseits, des Atg andererseits auf Grund chemischer Affinitäten gegenseitig adsorbieren. Indem nun ein Atg-Teilchen sich mit verschiedenen Teilen seiner Oberfläche an mehrere AK-Teilchen anlagert, verklebt es dieselben untereinander. (Ein jedes Klebemittel ist ein Stoff, welcher sich mit den verklebten Teilchen molekular verbindet.) Die entstehenden Komplexe weisen ein viel ungünstigeres Verhältnis der Oberfläche zur Masse auf und da die AK-Teilchen schon vorher zu den labileren Bestandteilen („Globulinen“) des Serums gehört hatten, so genügt dieser Umstand, um die Massenanziehung über die isolierenden Faktoren überwiegen zu machen. Die Wasserbindung der Oberflächen ist jetzt im Verhältnis zur Größe der Teilchen zu gering. Sobald sich zwei solche Komplexe daher nahe kommen, legen sie sich weiter aneinander und vereinigen sich zu immer größeren, bald mit freiem Auge sichtbaren Massen. Durch Schütteln kann man diese sekundär entstehenden Flocken wohl etwas verteilen, ohne daß hierbei der ursprüngliche Dispersitätsgrad erreicht wird, da die auf der Zwischenlagerung von Atg beruhende Verklebung sehr fest ist<sup>1)</sup>. Der Präzipitationvorgang ist somit in der Hauptsache physikalisch-chemischer Natur, wenn auch hier mehr wie bei manchen der oben analysierten Eiweißfällungen eine chemische Beziehung (die Affinität zwischen AK und Atg) als auslösender Faktor wirkt. Der ganze Prozeß setzt sich aus der auf der spezifischen Bindung beruhenden Verklebung und der daran anschließenden eigentlichen Ausflockung zusammen, zwei Einzelvorgänge, die bekanntlich gut voneinander unterscheidbar sind (s. d. Folgende).

Die Bedeutung dieser beiden Vorgänge dürfte vielleicht noch klarer hervortreten, wenn wir auf die Fibringerinnung hinweisen. Hier werden die grob dispersen Fibrinogenteilchen durch das Thrombin (im wesentlichen Ca-Salzverbindungen von Abbauprodukten) verklebt. Diese Verklebung führt ebenfalls zu Aneinanderlagerung, damit zur Bildung des Fibringerinnsels. Doch ist die gegenseitige Verklebung in diesem Falle so ausgesprochen, daß die Teilchen, welche einmal mit Thrombin besetzt sind, nur miteinander in Berührung gebracht werden müssen, um sofort fest aneinander zu haften. Wir können daher schon durch Bewegen der Lösung alle derart labilisierten Teilchen prompt vereinigen und in wenigen Sekunden von den sie isolierenden, höher dispersen Teilchen der Lösung abtrennen (Defibrinieren), wogegen die spezifischen Flockungsvorgänge, wo die Verklebung viel weniger ausgesprochen ist, durch Bewegung der Flüssigkeit geradezu gestört werden und nur bei Ruhe und allmählich zustande kommen.

In ganz analoger Weise erklären sich alle übrigen auf AK-Atg-Bindung beruhenden Fällungserscheinungen, gleichgültig, ob wir Bakterien oder andere Zellen (Blutkörperchen, Organzellen, Parasiten etc.) oder feiner kolloid gelöstes

<sup>1)</sup> Nur durch hydrolytische Aufspaltung oder wenn wir die Menge der Lösungsvermittler erhöhen (z. B. durch Autolyse und namentlich Verdauung (= Zusatz von Lösungsvermittlern), können wir das Präzipitat wieder hoch dispers verteilen. — Aus dem Gesagten dürfte auch verständlich sein, warum die präzipitierenden AK stets in der Globulinfraction des Serums angetroffen werden, während die stabileren Albumine keine AK enthalten. Was hier fehlt, sind vermutlich nicht die chemisch für den AK charakteristischen, artfremden Eiweiß-Bruchstücke, sondern ein für Fällungen geeigneter Träger derselben (auf eine andere Ursache der AK-Armut der Albuminfraktionen kommen wir noch unten zu sprechen).

Eiweiß als Atg benutzen. Eine Bakterien-Emulsion ist zunächst stabil, weil die einzelnen (im Vergleich zu den eben betrachteten AK-Teilchen sehr viel größeren) Partikelchen durch die Wasserbindung ihrer Oberfläche voneinander isoliert sind. Bringen wir nun den AK in diese Suspension, so wird er, abermals auf Grund chemischer Affinität, an die Bakterien-Oberfläche adsorbiert. Es tritt daher auch hier eine Verklebung ein, sowohl der Fortsätze des Ektoplasmas (Geißelfäden etc.), wie auch der einzelnen Bakterien untereinander<sup>1)</sup>. Auch hier werden auf diese Weise gröbere Komplexe geschaffen, die nicht mehr genügend stabil sind und daher ausflocken. Die bekannte Tatsache, daß in salzfreiem Milieu wohl noch die Bindung von AK und Atg erfolgt, die eigentliche Fällung aber ausbleibt, beweist, daß die Labilisierung der AK-Teilchen durch die Verklebung mit dem Atg an sich noch nicht ausreicht, um die Aneinanderlagerung zu größeren Flocken auszulösen. Es muß noch ein weiteres, unterstützendes Moment hinzukommen, d. i. die Anwesenheit eines selbst gut wasserbindenden Stoffes, welcher mit den Lösungsvermittlern der Eiweißoberflächen in Konkurrenz tritt<sup>2)</sup>. Hierzu geeignet sind vor allem gut lösliche Salze, aber auch wasserlösliche Aminosäuren wie Glykokoll, ferner Asparagin etc. Wasserlösliche Stoffe, die sich selbst an das Eiweiß anlagern, deren Affinität zum Wasser daher den suspendierten Teilchen zugute kommt, bewirken keine Fällung, sondern verzögern im Gegenteil die allmähliche Ausflockung solcher Suspensionen (z. B. Harnstoff, Zucker, KOH etc.). Wir haben gezeigt<sup>3)</sup>, daß ganz ähnliche Verhältnisse auch für die Ausfällung von Serum-Eiweiß durch Alkohol gelten und dasselbe ist von Tonsuspensionen seit lange bekannt.

Wir möchten hier kurz auf diese Versuche zurückkommen, weil sie mit sehr einfacher Technik diese physikalisch-chemischen Beziehungen zu demonstrieren gestatten; zugleich möchten wir eine wichtige Einzelheit in der damals gegebenen Versuchsanordnung nachtragen. Wenn man Serum etwa 25fach mit destilliertem Wasser verdünnt und je 1,0 mit 5—6 ccm 96%igem Alkohol versetzt, so fällt es stets schnell flockig aus. Gibt man aber zum Alkohol verschiedene Mengen von Alkali, so gelingt es, alle Zwischenstufen zwischen dieser groben Flockung über bloße Opaleszenz bis zum völligen Ausbleiben jeder Fällung (Klarbleiben) zu erzielen. Man wählt jene Alkalimenge (etwa ein Tropfen 10%iges NaOH auf 100 Alkohol), bei welcher das Serum nach einigen Minuten bloß eine mäßige Opaleszenz aufweist. Versetzt man eine Reihe solcher Röhren mit geringen Mengen (0,1) von 5%igen Lösungen von NaCl, CaCl<sub>2</sub>, Asparagin etc., so tritt nach 15—30 Minuten eine deutliche Agglutination ein, während die Kontrolle sich stundenlang opaleszent erhält.

Eine stärkere Entfaltung des Ektoplasmas ist für die Agglutination von großer Bedeutung. Gut begeißelte Bakterien agglutinieren weit besser als solche mit wenig oder kaum entwickeltem Ektoplasma (Typhus-Gruppe im Gegensatz zu den Kokken und ähnl.). Neben diesem Moment bestimmt noch der mit der Bakterienart selbst gegebene Gehalt der Oberfläche an wasserbindenden Abbauprodukten, d. h. die spontane Stabilität der Emulsion den Grad der Agglutinierbarkeit. — Das erste Zeichen einer beginnenden Agglutination ist der Verlust der Beweglichkeit der Bakterien. — Auch die bekannte Beobachtung, daß Bakterien in immunserumhaltiger Bouillon zu langen Fäden vereinigt wachsen, beruht auf Adsorption von AK-Teilchen und dadurch gegebenem stärkeren Zusammenhalten der einzelnen Individuen. Die AK-Partikelchen können, weil sie eben Eiweißteilchen und

<sup>1)</sup> Nicht die Bakteriensubstanz selbst wird klebrig (etwa durch teilweise Auflösung), sondern AK- und Atg-Teilchen haften = verkleben aneinander; diese Vorstellung ist somit eine wesentlich andere als die ursprünglich von Gruber zur Erklärung der Agglutination entwickelte.

<sup>2)</sup> Die Fibrin-Gerinnung tritt dagegen auch im salzarmen Milieu ein (große Labilität der Teilchen, stärkere Verklebung).

<sup>3)</sup> Bioch. Zeitschr. 83, S. 240.

nicht Eiweiß-Abbauprodukte sind, von nicht proteolytischen Bakterien nicht angegriffen werden und bleiben daher, wie bekannt, in Kulturen erhalten.

Ein Gegenstück zur spezifischen Ausfällung ist die Säureagglutination der Bakterien, welche mit einer Globulinfällung durch stark verdünnte Säure vollständig identisch ist. Hier wie dort werden die an den relativ grob dispersen Teilchen befindlichen und ihre Stabilität vermittelnden Alkalisalze der Abbauprodukte durch die Säure neutralisiert<sup>1)</sup>, die Beziehung zum Wasser und damit die Isolierung der einzelnen Partikelchen herabgesetzt, so daß ihre Wasserhüllen und damit ihre Stabilität aufgehoben werden.

Die Fällung hängt hier bloß von dem Verhältnis  $\frac{\text{Löslichkeit der Oberfläche}}{\text{Teilchengröße}}$

ab, wobei jetzt nicht die Vergrößerung der Partikel (durch Verklebung mehrerer), sondern die Veränderung der Lösungsvermittler das Primäre ist, wodurch die Agglutination herbeigeführt wird. Da bei der Säureagglutination ein eigentlich verklebender (dem AK entsprechender) Stoff nicht angelagert wird, so kommt eine deutliche Flockung überhaupt nur dort zustande, wo die ursprüngliche Beschaffenheit der Oberfläche, speziell ein reichlich entwickeltes Ektoplasma das Aneinanderhaften der Bakterien erleichtert. Gut säureagglutinabel sind daher nur die beweglichen Arten (ja sogar innerhalb einer Art nur die beweglichen Varietäten, wie z. B. W. Georgi für die Gasbrandbazillen festgestellt hat (Arb. Inst. exp. Ther. 7. 1919). Spezifische und Säureagglutinierbarkeit der Bakterien gehen sich im allgemeinen parallel. Mehrmals gewaschene, d. h. des größten Teiles ihres Ektoplasmas beraubte Typhusbazillen sind kaum noch säureagglutinabel etc. Es ist nach dem Gesagten verständlich, daß die Säureagglutination als „Globulin“-fällung nicht weitgehend charakteristisch für einzelne Arten sein kann, wie dies auch neuerdings von Ph. Eisenberg betont wurde (Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 9).

Vor mehreren Jahren wurde von einzelnen Forschern (Landsteiner) versucht, die Immun-Reaktionen auf elektrische Vorgänge, speziell auf Umladung und Entladung der betreffenden Eiweißteilchen („isoelektrischer“ Punkt) zurückzuführen. Diese Hypothese dürfte heute wohl kaum noch viele Anhänger zählen, so daß es sich erübrigt, auf dieselbe hier näher einzugehen. In der Tat ist sie ganz außerstande, zu erklären, warum zwei in ihren elektrischen Ladungen nicht nachweislich entgegengesetzte Teilchen wie AK und Atg sich gegenseitig entladen sollten und namentlich wieso die spezifische Einstellung möglich ist. Diese Vorstellungen stammen aus einer Zeit, wo man noch von Eiweiß-Ionen sprach und dachte, daß jeder Eiweißart eine bestimmte Ladung zukommen könnte.

Jetzt darf als sicher gelten, daß die Wanderung, welche Eiweiß und Zellen im elektrischen Felde aufweisen, nur auf die Salzverbindungen zurückgeht, welche die in wechselnder und kaum charakteristischer Menge vorhandenen Abbauprodukte jeweils an sich gebunden haben. Das Eiweiß selbst ist dagegen elektrolytfrei, selbstverständlich nicht ionisiert und daher für den Strom indifferent<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Daher die Wichtigkeit der H-Konzentration, was aber nichts mit der Ionenmenge an sich zu tun hat, denn sonst müßten auch ionisierte Salze die Säure ersetzen können; wir sehen aber, daß Salze die Säureagglutination viel mehr hemmen. Sobald wir zu stark konzentrierte Säure zugeben, bleibt die Agglutination ebenso aus, wie sich ein mit verdünnter Säure erhaltener Globulinniederschlag im Überschuß der Säure wieder löst, weil jetzt die freie Säure ihrerseits als Lösungsvermittler wirkt (durch Anlagerung an die NH<sub>2</sub>-Gruppen, s. o.).

<sup>2)</sup> Die Notwendigkeit von Salzen zur Agglutination verlangt, wie wir eben gesehen haben, keine elektro-chemische Erklärung, wie u. a. die Tatsache beweist, daß auch Nicht-Elektrolyte hierbei den gleichen Dienst tun können.

Das Hauptproblem der Immunitätsforschung ist die Frage nach der spezifischen Einstellung von AK und Atg; sie hängt, wie wir sehen werden, eng mit derjenigen nach dem Ursprung und der Natur der AK zusammen. Um sie zu beantworten, wollen wir von der nahe verwandten Frage ausgehen, wieso denn jede Tierart ein für sie charakteristisches Eiweiß besitzt? Von hier aus wird es dann leicht sein, zum Verständnis auch der Immunkörper-Spezifität zu gelangen.

Der Aufbau von Eiweiß erfolgt bekanntlich aus Aminosäuren oder niederen Peptiden in der Weise, daß immer neue Bausteine an den schon vorhandenen Kern von Eiweiß angelagert werden. Da diese Bausteine einer nur beschränkten Zahl von Typen angehören, die für fast alle Eiweißarten gemeinsam sind, während wir eine sehr große Menge deutlich verschiedener Eiweiß-Varietäten<sup>1)</sup> kennen, so kann deren Verschiedenheit nicht auf der Qualität der verwendeten Bausteine, sondern in erster Linie wohl nur darauf beruhen, daß diese Bausteine in jeweils anderer und für jedes Eiweiß charakteristischer Reihenfolge zusammengefügt sind. Hier wie sonst wäre es ganz unwissenschaftlich, diese Auswahl des Baumaterials der „Zelle“ oder dem lebenden Plasma, ähnlich wie einem überlegenden Wesen zuzuschreiben, wie dies noch vielfach in der biologischen Denkweise üblich ist. Bestimmend und daher wählend wirkt auch hier einzig die chemische Struktur des schon Bestehenden, sie ist es, welche die Neubildung nach ihrem inneren (chemischen) Gesetz regelt und dadurch bewirkt, daß alles Eiweiß, wenn es durch Synthese wächst, immer ein ihm ganz gleiches liefert. Ein wachsendes Eiweißteilchen kann somit nicht beliebige Bausteine, wie sie der Zufall des Stoffwechsels gerade in die Nähe bringt, anlagern, sondern jeweils bestehen an einer gegebenen, zur Synthese befähigten Stelle Bedingungen, welche für die Bindung einer bestimmten Aminosäure weit günstiger sind, als für alle anderen. Nur diese wird sich daher dem Bau des Ganzen anfügen, d. h. sie wird wirklich festgehalten, andere werden höchstens ganz locker, aber darum nicht dauernd gebunden. Bestimmend für diese Bevorzugung müssen die in der Umgebung befindlichen, mit Nebenvalenzen versehenen Atome sein, also vor allem C-, N- und O-Atome. Wir haben an anderer Stelle<sup>2)</sup> die Gründe näher entwickelt, welche uns dahin führen anzunehmen, daß das Eiweiß eine blätterige Struktur besitzen muß (ähnlich wie die Blätter eines Buches), indem es aus lauter molekular dicken Schichten sich zusammenfügt. Wir haben diese, da sie vermutlich von rundlichem Umriß sind, als „Elementarscheiben“ bezeichnet und müssen uns vorstellen, daß sie im selben Eiweiß stets von ganz gleicher Größe und chemischer Zusammensetzung sind. Das Wachstum des Eiweißes erfolgt in der Weise, daß auf der flachen Seite einer frei liegenden Scheibe neue Bausteine angelegt werden, und zwar genau dem durch diese Scheibe vorgezeichneten Plan entsprechend, so daß auf eine gegebene Aminosäure stets nur eine identische aufgelagert wird (z. B. auf ein Alanin-Molekül immer nur ein solches etc.); dies geschieht so lange, bis die Modellscheibe in ihrer ganzen Größe und Zusammensetzung in der neu entstehenden

<sup>1)</sup> Nicht nur von Art zu Art, von Rasse zu Rasse, sondern selbst für jedes Individuum scheint der Aufbau ein wenigstens etwas differenter zu sein, wie das seltene Angehen von Homotransplantaten beweist (im Gegensatz zu Autotransplantaten).

<sup>2)</sup> Bioch. Z. Bd. 99, 204; daselbst wurden auch die für Synthese und Abbau von Eiweiß maßgebenden Momente näher erörtert.

Schicht wiederholt ist. Durch stets erneute Aneinanderfügung solcher Schichten (die für sich allein nicht vorkommen, sondern stets nur zu größeren Komplexen vereinigt), wächst das Eiweiß zu kleineren oder größeren Partikelchen von rollen- oder walzenförmiger Gestalt, welche das Gerüst-Eiweiß der Zellen zusammensetzen und durch Abbauvorgänge wieder in kleinere Stücke zerfallen können (Kolloid gelöstes Eiweiß des Protoplasmas und der Gewebssäfte). Wesentlich ist, daß sich auf allen Eiweißteilchen einzelne Stellen ihrer Oberfläche vorfinden, welche den art-spezifischen Bau derselben flach ausgebreitet darbieten. Diese sind nicht nur die Orte, wo alle Synthesen und ein großer Teil des Abbaues stattfinden, sondern treten auch bei allen spezifischen Eiweiß-Reaktionen als die eigentlichen Verbindungsstellen in Aktion.

Im Organismus besteht ein prinzipieller Unterschied zwischen den (zu Geweben vereinigten) Zellen und der zwischen den Zellen und namentlich in den Blut- und Lymphgefäßen zirkulierenden Flüssigkeit. Der Ort des spezifischen Eiweißaufbaues ist einzig die durch eine Membran abgeschlossene Zelle. Nur hier besteht jene Konzentration des Materiales und jener relative Wassermangel, welche der unter Deshydratation verlaufenden Synthese günstig sind. Im Blut, welches mit den Resorptions- und Exkretionsorganen in ständigem Kontakt ist, durch welche fortwährend niedere Bausteine und Wasser hinein und heraus gelangen, und wo außerdem im Vergleich zum Protoplasma die Menge der Spaltstücke aller Größenordnungen eine sehr große ist, drängen alle Bedingungen zum Abbau, so daß hier eine Synthese von Eiweiß wenig wahrscheinlich scheint<sup>1)</sup>. Hier findet vielmehr ein konstanter, wenn auch nur allmählicher Zerfall aller Eiweißteilchen in niedrigere Bruchstücke statt. Selbst Zellen können sich, wenn sie allseitig vom Blut umspült sind, in diesem Milieu nicht auf die Dauer erhalten, alle Blutzellen ebenso wie alle Eiweißpartikelchen verfallen hier der Aufspaltung. Aus den Zellen entstehen bei ihrer Auflösung die Blut-Eiweißkörper, welche nicht etwa, wie früher angenommen wurde, von irgend welchen Organen ins Blut sezerniert werden — die sogen. „Blutdrüsen“ sind gegen das Blut durch Membranen abgeschlossen und geben, sofern sie überhaupt einen Bau besitzen, welcher den Eiweiß sezernierenden Drüsen entspricht (z. B. Schilddrüse) das eiweißhaltige Produkt ihres Zellzerfalles in besondere Hohlräume ab, während ins Blut nur Eiweißabbauprodukte übertreten. Eine Eiweißabgabe durch selbst erhalten bleibende Zellen, analog etwa der Pankreas- oder Schleimdrüsen-Sekretion, gibt es im Blut nicht; wohl aber ist dieses das große Reservoir, in das alle im Körper zerfallenden Zellen direkt oder indirekt (durch die Gewebslymphe) ihr Eiweiß (und ihre übrigen Bestandteile) abgeben.

Die frisch durch Zellauflösung frei gewordenen Eiweiß- (Protoplasma-) Trümmer sind zuerst grob dispers, erfahren aber eine immer weitere Aufteilung (Dispersitätserhöhung) und gehen dadurch von der ersten, gröbsten („Fibrinogen“)-Stufe allmählich über das Stadium der „Globuline“ und „Albumine“

<sup>1)</sup> Hiermit soll natürlich nicht gelegnet werden, daß die bei der Resorption vom Darm aus aufgenommenen, niederen Bausteine an die Flächen der im Blut vorhandenen Eiweißteilchen und ihrer Abbauprodukte adsorbiert und vielleicht sogar teilweise peptidartig gebunden werden. Derartige Synthesen dürften aber kaum sehr weit gehen und können jedenfalls nie bis zur Bildung von spezifischem Eiweiß führen.

in bloße Eiweißabbauprodukte (Albumosen, Peptone, niedere Polypeptide) und schließlich in Aminosäuren über („Metamorphose der Bluteiweißkörper“). Als letztere werden sie z. T. ausgeschieden (Gehalt des Harns an Aminosäuren normalerweise ca. 10% des Gesamt-N), zum größten Teil werden sie dagegen in gewissen Organen (Leber etc.) wie andere niedere Nährstoffe nach Desaminierung zu  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  und Harnstoff oxydiert. Aber auch die höheren Eiweißbruchstücke spielen im Eiweißstoffwechsel des Organismus eine wichtige Rolle. Wir können hier auf ihre Bedeutung bei der Resorption und der Ernährung der Gewebe nicht näher eingehen und heben bloß hervor, daß sie, je größer sie sind, desto mehr die Eigenschaft besitzen, von Eiweißoberflächen adsorbiert, mehr weniger locker festgehalten zu werden. Dies geschieht namentlich dort, wo frische Eiweißbruchflächen auftreten, also beim Zerfall größerer Eiweißkomplexe in kolloide Teilchen, bei der Aufteilung von grob in hochdisperse Partikelchen. Betrachten wir z. B. einen im Blut sich auflösenden Leukozyten, so werden aus dessen Protoplasma zunächst einzelne Zelltrümmer frei, welche durch die Bewegung des Blutes etc. rasch in grob disperse Eiweißteilchen zerfallen. Als solche haben sie nur wenig Abbauprodukte an ihren Oberflächen, sie sind daher geneigt, solche an sich zu adsorbieren. Dies geschieht hauptsächlich mit Abbauprodukten der höchsten Stufen, wogegen Aminosäuren und niedere Peptide an solchen kahlen Flächen kaum haften. Derartige Körper der Albumosenstufe finden sich aber bloß in spärlicher Menge im Blut im freien Zustande vor, sie sind, soweit vorhanden, bereits an die so zahlreichen Eiweißoberflächen adsorbiert<sup>1)</sup>. In Ermangelung von bloßen Spaltstücken lagern sich daher andere selbst mit Abbauprodukten umgebene (höher disperse) Teilchen locker an die Oberfläche der von uns betrachteten Teilchen an und hüllen sie so zunächst nach Art von Schutzkolloiden ein. An ihren Oberflächen gehen dank den daselbst vorhandenen Abbauprodukten fortwährend weitere Aufspaltungen vor sich, diese liefern nun auch für die neu angelagerten Teilchen geeignete Spaltstücke, die sich an denselben verankern und nun hier die weitere Zerklüftung des Teilchens in Gang bringen. So wird — eine für das Folgende wichtige Vorstellung — stets alles, was beim Zellabbau an neuen, adsorptionsfähigen Bruchflächen entsteht, im Laufe der nächsten Tage mit höheren Abbauprodukten belegt und erhält dadurch, ähnlich wie eine färbare Faser in einem farbhaltigen Milieu, eine Bedeckung mit art-eigenen Eiweißbruchstücken. Denn diese Stücke tragen alle ein mehr oder weniger artspezifisches Gepräge, d. h. sie enthalten die sie zusammensetzenden Aminosäuren in der für das betreffende Eiweiß charakteristischen Anordnung. Die größten, welche schon deutlich kolloide Partikelchen darstellen, dürften vielfach noch ganze Elementarscheiben oder nur wenig verringerte Bruchteile solcher sein und müssen daher den art-spezifischen Bau noch voll ausgeprägt besitzen; die tieferen sind dagegen für viele Tierarten identisch.

Wir kommen so zu der Vorstellung, daß im Innern der noch intakten, von einer Membran umgebenen Zellen, wohin nur die niederen, nicht mehr artspezifischen Eiweißbausteine eintreten können und wo die Bedingungen für Synthese gut sind, vor allem Neuanlagerung von Bausteinen in der für das betreffende Eiweiß charakteristischen Anordnung erfolgt (wobei die erwähnten

<sup>1)</sup> Über ihren Nachweis s. Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 102.

Elementarscheiben den streng maßgebenden Plan bieten). In der Zelle überwiegt also, wenn wir von gewissen funktionellen Veränderungen wie Sekretionszuständen und ähnlichem absehen, im allgemeinen das grob disperse Eiweiß über das stärker aufgeteilte, während an Abbauprodukten nur relativ wenig an den nicht sehr ausgedehnten Oberflächen vorkommt. Das Gegenteil ist im Blut und den Gewebssäften realisiert, wo die Eiweißkonzentration eine viel geringere ist, die Bedingungen durchgehend zum Abbau drängen und daher sehr viele hoch disperse Eiweißteilchen neben Abbauprodukten aller Stufen vorhanden sind. Durch das Blut wird der ganze Organismus mit arteigenen Eiweißbruchstücken sozusagen durchtränkt, die aus dem im vorhergehenden betrachteten physiologischen Eiweißzerfall stammen.

Es ist unter diesen Umständen verständlich, daß wir durch parenterale Zufuhr arteigenen Eiweißes gar nichts Besonderes auslösen können (von den auf gewisse Abbauprodukte wie Thrombin etc. zurückgehenden Wirkungen großer, intravenöser Seruminjektionen und ähnlichem sehen wir natürlich ab). Bringen wir aber ein artfremdes Eiweiß als solches (d. h. nicht tiefer abgebaut, wie es im Darm geschieht) in den Körper, so ist es als ob wir dem Blute eine zweite Farbe zugemischt hätten. Das zugeführte Material wird wie alles im Blute befindliche Eiweiß allmählich in kleinere Bruchstücke zerfallen; was aber hierbei frei wird, sind nicht mehr die gewohnten, der Art entsprechenden Teilchen, sondern (neben tieferen, unspezifischen Bruchstücken) solche, welche einen für sie eigenen Bau besitzen. Mit diesen geschieht nun dasselbe, was wir im vorhergehenden als eine allgemein physiologische Tatsache kennen gelernt haben: auch diese Spaltstücke werden an den verschiedensten geeigneten Eiweiß-Oberflächen, also namentlich an Bruchflächen, wie sie bei der Aufspaltung von Eiweißteilchen neu entstehen, adsorbiert und von nun an so lange von den betreffenden Teilchen herumgetragen, bis sie selbst zerfallen und dadurch ihren Art-Charakter verlieren oder bis ihr Träger seiner tieferen Aufspaltung anheimfällt (worauf sie eventuell auf andere Flächen übergehen können; meist werden sie dann auch selbst schon stärker zerfallen sein). Wenn größere Eiweißteilchen in kleinere zerfallen, so geschieht dies in der Weise, daß hierbei die Elementarschichten als neue Bruchflächen frei werden. Alle Teilchen, welche Atg-Stücke adsorbiert haben, tragen daher zugleich eine oder mehrere der für das Atg spezifischen Elementarflächen frei mit herum. So kommt dasjenige zustande, was wir als spezifisch gebauten Antikörper kennen und sein dem injizierten Eiweiß genau entsprechender Bau ist jetzt ohne weiteres verständlich, ja geradezu eine aus seiner Herkunft sich ergebende Notwendigkeit. Adsorption von Eiweiß oder höheren Abbauprodukten an noch nicht hiermit besetzten Eiweißflächen ist eine allgemeine und quantitativ verfolgbare Erscheinung; sie findet um so leichter statt, je mehr die adsorbierenden und die adsorbierten Oberflächen in ihrem chemischen Bau übereinstimmen. Wir möchten annehmen, daß die Elementarflächen des Atg im Immun-Tier gerade deshalb mehr als andere Eiweißflächen frei von Abbauprodukten und daher adsorptionsfähig bleiben, weil sich zu wenig ihnen verwandte Abbauprodukte in dem chemisch ganz differenten Milieu vorfinden, die sich auf sie adsorbieren könnten. Die Atg-Bruchflächen bleiben daher für eine Reaktion mit gleichem Eiweiß (Atg) frei. Wenn wir dagegen einen zwar etwas abweichenden, aber doch sehr nahe stehenden Eiweißkörper (z. B. Kaninchen-Hase)

injizieren, so werden die fremden Eiweißflächen viel besser von den verwandten Abbauprodukten überdeckt, verschwinden unter ihnen und sind daher bei der Re-Injektion nicht genügend reaktionsfähig. Dasselbe gilt auch für den Fall, daß wir eine zu große Atg-Menge zugeführt haben, auch dann wird der immunisierte Organismus mit dem Atg und dessen Abbauprodukten überschwemmt; es ist daher von vorneherein zu erwarten, daß es auch ein Zuviel der Immunisierung geben muß, das durch Störungen der normalen AK-Reaktionen und eventuell auch durch Allgemein-Symptome sich verraten wird (Schock-Unempfindlichkeit nach zu großen Serum-Injektionen etc.).

Sobald nun die AK-Teilchen in ein Medium kommen, in welchem sich relativ viel Atg-Teilchen befinden, findet die gegenseitige Adsorption und damit die oben beschriebene Dispersitätsänderung etc. statt.

Mit den hier entwickelten Vorstellungen können die verschiedenen Tatsachen der Immunitätslehre, namentlich auch die Verteilung und Menge der AK im Organismus, die Dauer ihres Verweilens etc. sehr wohl in Einklang gebracht werden. Die Adsorption der Atg-Spaltstücke findet vor allem dort statt, wo das Atg eingebracht wird und zerfällt. Bei Injektion ins Blut (ebenso in Körperhöhlen oder Gewebsspalten, von wo eine relativ rasche Aufnahme ins Blut erfolgt) sind es vor allem die Bluteiweißkörper, die durch Bindung von Atg-Stücken zu AK werden. Da aber viele Bruchstücke, noch bevor sie fester gebunden sind, mit der Blutflüssigkeit in alle Gewebe gelangen, ist auch an den verschiedensten anderen, von der Zirkulation erreichten Stellen die Möglichkeit zur Adsorption von Atg gegeben. Wenn z. B. nach den Untersuchungen von R. Pfeiffer & Marks in Milz und Knochenmark ein größerer Gehalt von AK nachweisbar ist, so mag dies in lokaler Anhäufung und Aufspaltung der verwendeten Atge (Bakterien) in diesen Organen erklärt sein. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß die AK-Bildung im Innern der Zellen der betreffenden Organe stattfindet. Diese früher ganz allgemein gemachte Annahme muß auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse der Eiweißkörper und der Atge als unhaltbar gelten. Die Membran intakter Zellen ist kolloid-impermeabel, das Atg kann daher, solange es noch nicht tiefer aufgespalten, d. h. solange es eben noch Atg ist, durch die Membran der gewöhnlichen Zellen nicht eintreten. Unversehrte Zellen können höchstens an ihren Membran-Außenflächen (deren Eiweiß natürlich zur Adsorption wie sonst eine Eiweißfläche geeignet sein kann) Atg binden und dadurch, wenn sie hinterher zerfallen, vielleicht freien AK liefern; in ihrem Innern aber eine fortlaufende AK-Produktion anzunehmen ist unmöglich. Höchstens phagozytierende Zellen, welche selbst grobe Teilchen in ihr Inneres aufzunehmen vermögen, könnten imstande sein, auch Atg-Eiweiß in sich hineinzuziehen und dadurch zu AK-Bildung im Innern der Zelle Anlaß zu geben. Phagozytierende und amöboide Zellen sind ja vor allen anderen Zellen <sup>1)</sup> auch dadurch ausgezeichnet, daß in ihnen nachweislich proteolytische Vorgänge in größerem Umfange als sonst möglich sind (weshalb sie auch in der Regel selbst bald zugrunde gehen, wenn sie nicht, wie die Einzelligen, besondere Ausscheidungsvorrichtungen besitzen). Hier wären also, wenn irgend in einer Zelle, die Bedingungen für die Aufnahme und Aufspaltung von Eiweiß erfüllt.

<sup>1)</sup> Von den Eiweiß oder Abbauprodukte sezernierenden Drüsenzellen (Pankreas etc.), für die besondere Verhältnisse gelten, sehen wir hier ab.

Alle anderen Zellen sind dagegen weder zur Aufnahme noch zur feineren Verteilung des Atg befähigt und können AK daher höchstens zwischen sich, aber nicht in sich bilden. Ob als der eigentliche und sozusagen physiologische Ort der AK-Entstehung vor allem die Gewebssäfte und das Blut oder mehr die phagozytierenden Zellen gewisser Organe und des Blutes anzusprechen sind, ist vorläufig noch nicht entschieden.

Wir sehen also, daß zwar die meisten Zellen von einer Beteiligung an der AK-Produktion ausgeschlossen werden müssen, daß aber andererseits wenigstens manchen Zellen eine Rolle hierbei zukommen könnte; diese Auffassung steht somit zwischen der rein zellulären und der rein humoralen Theorie und dürfte beiden, soweit sie es verdienen, gerecht werden<sup>1)</sup>.

Im Gewebe sind es anscheinend die so verbreiteten Bindegewebelemente (der Subkutis etc.), welche teils selbst Atg an ihren Oberflächen zu binden vermögen, teils fertigen AK zwischen sich festhalten und dadurch für längere Zeit als A K - Reservoir dienen, von wo aus das Blut noch lange weiter AK erhält, wenn sein eigener, ursprünglicher Gehalt schon (durch Abbau) verschwunden wäre. Daher die bekannte Tatsache, daß der Organismus nach starker AK-Entziehung (durch Blutentnahme) dennoch seinen Titer weitgehend aufrecht erhält, was nicht auf einer besonderen „Anstrengung“ „gereizter“, AK produzierender Zellen, sondern auf der mit größeren Blutentziehungen einhergehenden Einschwemmung von Eiweiß aus den Gewebe-Depots zusammenhängt; in gleicher Weise, d. h. durch Ausschwemmung aus den Geweben, möchten wir auch die gelegentlich (bei Fieber, gewissen Alkaloidwirkungen etc.) beobachteten Titer-Steigerungen bei Immuntieren zurückführen (soweit dieselben nicht auf Veränderungen des Milieus (chemische Zusammensetzung des Blutes, Wegfall von Hemmungen) beruhen).

Gegen die Ableitung der AK vom Atg, die ja schon in der Anfangszeit der Immunitätsforschung vereinzelt Verteidiger fand (Buchner u. a.) und die in der Tat für jeden mehr chemisch als teleologisch eingestellten Kopf geradezu zwingend erscheinen muß, gegen diese Vorstellung wurden vor allem die Mengenverhältnisse ins Feld geführt, welche zwischen AK und Atg bestehen. Man wies darauf hin, daß die Entstehung von vielen Tausenden von Antitoxineinheiten aus einer einzigen Toxineinheit ohne die Ehrlichsche Auffassung unverständlich sei, daß schon sehr kleine Eiweißmengen manche Tiere immunisieren oder sensibilisieren etc. Die ursprüngliche Buchnersche Annahme einer bloßen „Umwandlung“ des Toxins in das Antitoxin kann diese Tatsachen allerdings nicht befriedigend erklären. Stellen wir uns aber vor, daß die Atg-Teilchen aus sehr vielen, aneinandergereihten und spezifisch gebauten Elementarscheiben bestehen, welche im Tierkörper auseinanderfallen und nun an zahllosen Eiweißteilchen adsorbiert werden, so dürften die bei Immunisierungen beobachteten Mengenverhältnisse kaum mehr unbegreiflich erscheinen. Dazu kommt, daß es

<sup>1)</sup> Daß spezifische gebaute Toxine, wie das Diphtherie-Toxin aus intakten Bakterienzellen durch deren Membranen herausdiffundieren könnten, kann wegen des deutlich kolloiden Baues dieser Albumosen nicht angenommen werden. Solche Teilchen können nur beim Zellzerfall in Freiheit gelangen. Für Immunisierungen werden deshalb stets ältere Kulturen, in denen schon sehr viele Zellen sich aufgelöst haben, verwendet. Wenn auch ganz junge Diphtherie-Kulturen eine schon nachweisbare (allerdings noch sehr geringe) Toxizität zeigen, so beweist dies, daß auch hierin schon einzelne Zellen sich aufgelöst haben müssen.

sich bei der Reaktion von Atg und AK um Adsorptionsvorgänge handelt, bei denen daher keine genau quantitative Absättigung zu erwarten ist (siehe auch unten Daniszsesches Phänomen), so daß von einem Antitoxin-Teilchen mehrere Toxinteilchen festgehalten werden können. Schließlich muß darauf hingewiesen werden, daß zwar unter günstigen Umständen<sup>1)</sup> sehr kleine Eiweißmengen hinreichen, um einen deutlichen AK-Gehalt des Blutes zu erzeugen, daß aber, wofür eine ausgesprochene und einigermaßen dauerhafte Immunkörperbildung erzielt werden soll, doch stets weit größere Atg-Mengen (meist unter wiederholter Zufuhr) notwendig sind (s. Praxis der Menschen- und Tierimmunisierung).

Wir können somit in diesen Einwänden keinen Grund erblicken, auf die rein chemische Auffassung der AK-Bildung zu verzichten, sind vielmehr überzeugt, daß dieselbe diese und alle anderen Tatsachen der Immunitätslehre weit besser und wissenschaftlicher erklären kann als die früheren Anahmen, wonach gewisse Zellen, auf den „Reiz“ (?) des Atg hin dauernd oder doch lange Zeit hindurch einen dem Atg genau entsprechenden AK aus sich heraus sezernieren sollten! Dies zu glauben dürfen wir der modernen Biochemie, die nun doch wenigstens die ersten Kinderschuhe abgelegt hat, wohl nicht mehr zumuten, ebensowenig, als wir uns mit bloßen Phrasen, wie „Umstimmung der Körperzellen“ und ähnlichem zufrieden geben können.

Da für eine spezifische Eiweiß-Synthese Elementarscheiben nötig sind und da wir andererseits an den AK-Teilchen die Anwesenheit von noch spezifisch gebauten Elementen des Atg annehmen, erhebt sich die Frage, ob nicht im Organismus des immunisierten Tieres diese Atg-Eiweißreste gelegentlich zu einer Synthese, d. i. zu einer Vermehrung befähigt wären; so ließe sich in der Tat am leichtesten die Entstehung von oft so reichlichem AK aus relativ wenig Atg erklären, ebenso die manchmal beobachtete, plötzliche Restitution von früher vorhandenen Agglutinin-Titern und ähnlichem. Diese Annahme scheint uns aber unmöglich haltbar, weil sie nichts anderes bedeuten würde als daß ein in den Organismus eingebrachtes fremdes Eiweiß sich daselbst durch Wachstum vermehren könnte. Dies ist aber nach allen bisherigen Erfahrungen und nach dem oben über die Beschaffenheit des Blutes Gesagten ausgeschlossen. Wir wissen, daß nur in dem Falle, wenn wir intakte Zellen übertragen und diese nicht schnell zugrunde gehen, eine Synthese von fremdem Eiweiß in einem anderen Organismus möglich ist (ein Vorgang, der, wenn wir von den Parasiten absehen, nur ganz selten realisierbar ist). Im Blut überwiegt dagegen so sehr die Tendenz zum Abbau, daß hier an eine Synthese von fremdem Eiweiß nicht gedacht werden kann. Wir haben eben gesehen, daß eine solche Annahme auch nicht notwendig ist und möchten nur noch darauf hinweisen, daß die unspezifischen Titer-Steigerungen, wie sie öfters lange Zeit nach einer Immunisierung oder Erkrankung beobachtet werden, z. T. gerade unter Bedingungen auftreten, die ein neuerliches Wachstum des betreffenden Atg im Blute ganz besonders unwahrscheinlich machen: nämlich bei fieberhaften Prozessen oder nach Injektion von Albumosen und ähnlichem, wobei in beiden Fällen der Abbau im Blute gegenüber der Synthese noch mehr befördert wird.

Neben den spezifischen Eiweiß-Reaktionen, für deren Zustandekommen die Anwesenheit von intaktem Eiweiß oder wenigstens sehr hoch zusammengesetzten Bruchstücken desselben (Elementarscheiben) erforderlich ist, gibt es eine Anzahl ähnlicher Erscheinungen, bei denen auf Grund irgend welcher anderer chemischer Gruppen eine besondere Reaktion eintritt, wenn ein gegebener Stoff einige Zeit nach einer ersten Injektion reinjiziert wird. Viele als Arznei-Überempfindlichkeit bekannte Beobachtungen gehören wohl (im weiteren Sinne) hierher, sind aber zum größten Teil in ihrem Chemismus noch

<sup>1)</sup> Auf die besonderen Verhältnisse bei der Sensibilisierung von Meerschweinchen für den Schock kommen wir unten noch zu sprechen.

wenig aufgeklärt und wahrscheinlich z. T. verschiedener Natur. Wir möchten daher hier nur jene Phänomene kurz besprechen, bei welchen ausgesprochene, den AK-Reaktionen analoge Eiweißfällungen auftreten, wodurch sie einen engeren Zusammenhang mit den Immunitätserscheinungen bekunden. Hier sind die von Pick und namentlich die von Lansteiner und Lampl in den letzten Jahren ausgeführten Immunisierungsversuche mit chemisch stärker veränderten Eiweißkörpern zu erwähnen, in welchen es diesen Forschern gelungen ist, an Stelle der verschwundenen Artspezifität des Eiweißes neue, chemische Verwandtschaften zu erzeugen. Sie haben an Serum-Eiweiß durch geeignete Behandlung eine größere Anzahl verschiedener Diazokörper gekuppelt und mit denselben Immunsereen von Kaninchen gewonnen. Diese Sera wurden hierauf mit den homologen sowie mit den zahlreichen anderen, chemisch mehr oder weniger abweichenden Antigenen auf ihr gegenseitiges Präzipitationsvermögen geprüft. Es ergab sich, daß die serologische Spezifität der untersuchten Substanzen wirklich von der chemischen Beschaffenheit der an die Oberfläche der Eiweißteilchen gekuppelten Gruppen abhängig war und daß man imstande ist, auch Substanzen einfacher und bekannter chemischer Zusammensetzung, namentlich aromatische Aminosäuren, durch serologische Reaktionen zu unterscheiden.

In bezug auf alle Einzelheiten müssen wir auf die Originalarbeiten dieser Autoren verweisen, wir heben nur hervor, daß sich bei der Reaktion auch die gegenseitige Stellung der substituierten Gruppen als wichtig erwiesen hat, indem z. B. die Seren der Aminobenzoensäuren nur mit den der Stellung nach entsprechenden Aminobenzoensäurekörpern reagieren, daß somit auch hier eine gewisse räumliche Übereinstimmung von Atg und AK angenommen werden muß. Die Autoren kommen aber zu dem Schluß, daß außer der Konfiguration auch die chemische Eigentümlichkeit bestimmter Gruppen in der serologischen Spezifität zum Ausdruck kommt. Es dürfte nach dem Vorhergehenden begreiflich, ja geradezu selbstverständlich sein, daß zwei Moleküle, die mit  $2 \times 2$  Gruppen von Nebervalenzen zu gegenseitiger Bindung geeignet wären, dies nur dann vermögen werden, wenn diese Gruppen nicht durch ein ungleiches Stück zwischengelagerter und indifferenter Molekülmaße voneinander getrennt sind. Andernfalls könnten sich ja nur immer zwei Gruppen aneinanderlagern, die andern beiden bleiben frei und werden, gerade weil sie nicht abgesättigt sind, mit den Wassermolekülen der Umgebung reagieren; dadurch bleiben sie aber, was sie vorher waren: Lösungsvermittler für den Komplex, der dadurch höchstens ganz locker, nicht aber mit der für eine wirkliche Adsorption nötigen Festigkeit zusammengehalten sein und darum nicht ausfallen wird. Hier gilt dasselbe, wie wir es, nur wesentlich feiner und komplizierter, bei der eigentlichen Eiweißspezifität annehmen mußten. Gewiß kann weder die chemische Eigentümlichkeit bestimmter Gruppen an sich, noch können beliebige Gruppen, wofern sie nur in bestimmter räumlicher Anordnung sich vorfinden, das jeweilige Verhalten der AK erklären, sondern einzig nur geeignete Gruppen in entsprechender Anordnung werden hier wie sonst die prompte und feste Anlagerung und damit die Präzipitation auslösen. — Hierher gehören ferner die von Forssmann entdeckten Hämolyse gegen Hammelblut, welche im Kaninchen durch Injektion von Organen verschiedener Tiere (namentlich des Meerschweinchens) erzeugt werden können. Auch hier kann natürlich nicht von einer auf eiweiß-spezifischer Grundlage, sondern auf bloßer Gruppengemeinschaft beruhender Bindung die Rede sein.

Auch die Wassermannsche Reaktion ist ein typischer Adsorptionsvorgang, eine auf Grund von chemischen Affinitäten stattfindende Aneinanderlagerung der emulgierten Lipoidteilchen des Extraktes mit gewissen, im Serum enthaltenen Kolloiden. Auch hier war man früher geneigt, eine ausschließlich physikalische Erklärung anzunehmen, indem man dem luetischen Serum bloß besonders viele oder besonders leicht fällbare „Globuline“ zuschrieb, welche

durch den Extrakt oder die sonst verwendete Nachweistechnik labilisiert werden sollten. Überlegt man aber diese Erklärung näher, so dürfte sie kaum befriedigen, denn eine besondere Labilität der Globuline müßte auch einen besonderen Grund haben (etwa wie die nach Schütteln oder Behandeln mit Wasser etc. auftretende Labilisierung der Globuline); solange die Ursache der Labilität für das luetische Serum noch vollständig unaufgeklärt ist, ist mit dieser Erklärung, selbst wenn sie zutreffend wäre, der Kern des Problems nicht erreicht. Dazu kommt, daß das jetzt vorliegende experimentelle Material kaum zugunsten dieser zuerst naheliegenden Hypothese spricht. Die durch Labilisierung von Globulinen künstlich erzeugbare Wassermann-Reaktion hat sich, im Gegensatz zur luetischen, als sehr hinfällig (thermolabil) erwiesen; der Globulingehalt des syphilitischen Serums geht der Stärke der Wassermannschen Reaktion nicht parallel und ist häufig nicht deutlich vermehrt. Vor allem aber kann man gut positiven Seren ihre sämtlichen „Globuline“ (und zwar unter strengen Bedingungen, z. B. nach Erhitzen) wegnehmen, ohne daß die zurückbleibenden „Albumine“ ihr positives Verhalten einbüßen.

Wir müssen deshalb annehmen, daß die gegenseitige Bindung von Extrakt- und Serum-Kolloiden auf besonders ausgesprochenen chemischen Affinitäten zwischen beiden Komponenten resp. zwischen den auf den betreffenden Teilchenoberflächen befindlichen Stoffen oder chemischen Gruppen beruht (Eiweiß- oder Lipoid-Abbauprodukte). Dadurch wird die Anlagerung bei luetischen Seren viel fester und kommt vermutlich auch in viel größerem Umfange zustande, als wenn normale (unerhitzte) Menschen- oder gewisse Tierseren verwendet werden, die bekanntlich auch mehr weniger deutlich positiv reagieren können. Die letztere Tatsache beweist, daß gewisse Affinitäten des Extraktes zu sehr vielen Eiweißteilchen bestehen. Diese vermögen aber eine deutliche Fällung nur dann hervorzubringen, wenn diese Eiweißpartikelchen zugleich schon an sich sehr labil sind (Globuline vieler normaler oder künstlich veränderter Seren). Wird diese Labilität aufgehoben (Erhitzen) oder werden diese Teilchen entfernt (Ausfällen der Globuline), so ist das Serum damit bereits negativ geworden. Das luetische Serum bleibt dagegen diesen Eingriffen gegenüber positiv und beweist dadurch, daß hier viel ausgesprochenere Affinitäten und daher viel festere Komplexbildung vorliegt, die noch gegenüber gut stabilen Teilchen zur Geltung kommt.

Die Wassermannsche Reaktion beruht auf der Sichtbarmachung der eingetretenen Lipoid-Serumfällung durch die Methode der Komplementbindung. In den letzten Jahren wurden verschiedene andere, für das luetische Serum nicht minder charakteristische Reaktionen angegeben und auch praktisch erprobt, die für den Nachweis der erfolgten Reaktion ganz andere Methoden verwenden (direkte Sichtbarmachung der Bindung (Meinicke, Sachs-Georgi), oder Gerinnungs-Technik (Hirschfeld-Klinger) oder Verwendung wesentlich anderer hämolytischer Systeme (Schweine-Serum Vernes) etc. Allen diesen Reaktionen ist aber gemeinsam die Verwendung von Lipoid-extrakten, wir möchten sie deshalb als Lipoidfällungsreaktionen zusammenfassen und die jeweilige spezielle Technik erst in zweiter Reihe nennen (z. B. Lipoidfällungsreaktion positiv — Technik nach Wassermann und nach Sachs-Georgi), anstatt, wie es jetzt meist geschieht, den Ausdruck Wassermannsche Reaktion für die ganze Gruppe dieser von der ursprünglichen Wassermann-

Reaktion ja weitgehend verschiedenen Reaktionen zu verwenden. Das Wesen aller dieser Reaktionen läßt sich dahin definieren, daß sie in dem Auftreten einer Fällung infolge von gegenseitiger Adsorption des Extraktes und gewisser Serum-Kolloide beruhen, auf Grund von chemischen Affinitäten, die so stark sind, daß die Fällung auch dann noch eintritt, wenn wir die normalerweise oder nach gewissen Vorbehandlungen im Serum vorhandenen labilen Teilchen entfernt haben. Es ist also eine zu Fällung führende Extrakt-Serumeiweiß-Adsorption unter verschärften Bedingungen.

Der Grund dieser Eigenheit des syphilitischen Serums dürfte wohl in einem durch die Infektion gegebenen Zerfall gewisser Gewebe oder Gewebsbestandteile zu suchen sein, wodurch besonders extrakt-affine Stoffe in die Zirkulation kommen. Mit der spezifischen Eiweiß-Struktur des Erregers hat, darüber herrscht jetzt bereits allgemeine Übereinstimmung, die Reaktion nichts zu tun, wodurch sie von vielen, bei anderen bakteriellen Erkrankungen auftretenden biochemischen Reaktionen prinzipiell zu unterscheiden ist. Auch ist es wenig wahrscheinlich, daß die extrakt-affinen Stoffe von den Spirochätenleibern und nicht vielmehr vom Wirt stammen; sie werden wohl nur unter dem Einfluß des Spirochäten-Stoffwechsels aus dem Gewebsmaterial des Wirtes freigemacht.

Da die eben betrachteten Lipoid-Fällungsreaktionen ebenso wie die spezifischen Atg-AK-Fällungen Adsorptionsvorgänge auf Grund bestimmter chemischer Affinitäten sind, so ist es von vorneherein klar, daß hier wie bei allen anderen chemischen Verbindungen keine absolute Ausschließlichkeit in der Neigung zur Verbindung bestehen kann. Wir wissen ja, daß allgemein chemische Affinitäten nicht bloß durch eine einzige andere abgesättigt werden können, sondern daß fast immer viele und verschiedene Stoffe (resp. Atome) hierzu befähigt sind, freilich die einen meist weit besser als die anderen. Durch die ganze Chemie geht somit das Gesetz einer Bevorzugung, nicht aber einer ausschließlichen Wahl von Verbindungsgliedern; ein Zwang herrscht nur insofern, als in den meisten Fällen diejenigen Verbindungen eintreten müssen, welche die vorhandenen Affinitäten am besten absättigen (am wenigsten Neben-Affinitäten frei lassen). Bringen wir daher z. B. in eine AK-Lösung einen dem eigentlichen Atg nur verwandten, aber nicht voll entsprechenden Stoff, so wird auch jetzt eine Bindung eintreten, wenn auch langsamer und spärlicher, und diese Mit-Reaktion wird dem Grade der chemischen Ähnlichkeit des verwendeten Stoffes parallel gehen (Gruppen-Reaktion etc.).

Ganz ähnliches gilt auch gegenüber beliebigen und vollständig fremden Kolloidteilchen, welche in ein normales (oder Immun-) Serum gebracht werden. Finden sich in einem solchen Serum Teilchen, deren Oberfläche auf Grund irgendwelcher gemeinsamer oder sonst reaktionsfähiger Gruppen chemische Affinitäten zu den zugesetzten Partikelchen (den Abbauprodukten ihrer Oberflächen) aufweisen, so können auch hier gegenseitige Anlagerungen stattfinden. Sind die betreffenden Teilchen genügend labil, so kann natürlich auch hier — diesmal ganz ohne Vorbehandlung — eine Ausflockung zustandekommen. Solche „zufällige“ Affinitäten sind zwischen den verschiedensten Eiweiß- und Lipoidteilchen nicht selten; sie machen verständlich, wieso z. B. viele normale Sera bestimmte Bakterien agglutinieren, manche Blutzellen auflösen usw., und daß beim gegenseitigen Kontakt eine Bakterienart namentlich solche labile Teilchen an sich ziehen wird, für die eine gewisse chemische Beziehung noch relativ am ausgesprochensten ist. Eine nach Abzentrifugieren der ersten zu-

gesetzte zweite Emulsion einer ganz differenten Zell-Art wird vielleicht noch einige andere labile Teilchen antreffen, die sich durch andere Affinitäten an sie binden. Damit werden aber in der Regel die unspezifischen Agglutinine erschöpft sein, während event. im selben Serum vorhandene spezifische AK bisher nicht mitreagiert haben werden und daher für eine folgende spezifische Reaktion quantitativ zurückbleiben. So erklären sich die „Normal-Ambozeptoren“ (Normal-Agglutinine etc.), die weiter nichts als unspezifische Fällungen sind, d. h. nicht auf dem spezifischen Bau der betreffenden Teilchen, sondern auf einer durch einzelne Gruppen verursachten Affinität beruhen. Diese müssen deshalb nicht minder ausgesprochen sein wie die spezifischen Affinitäten. Ähnliche Beziehungen finden wir ja auch sonst allenthalben, wir erinnern an die elektive Bindung so vieler Toxine, Alkaloide usw. an bestimmte Zellen. Häufig ist die gegenseitige Einstellung bei den Normal-Ambozeptoren allerdings wesentlich unschärfer, sie werden daher auch durch hydrolytische und andere Einwirkungen (Erhitzen des Serums usw.) rasch stärker geschädigt, wogegen die Affinitäten der Immun-AK deren Gehalt am Atg-Derivaten zuzuschreiben sind und daher selbst bei stärkerer Erwärmung (60—65°) noch deutlich, wenn auch meist etwas abgeschwächt, bestehen bleiben.

Die auf normale Antikörper zurückführbaren Reaktionen erfolgen hauptsächlich zwischen relativ labilen Teilchen (Serum-Globuline einerseits, Bakterien oder Zellemlösungen andererseits), weil hier gegenseitige Adsorption besonders leicht stattfindet und zur Geltung kommt<sup>1)</sup>. Hier grenzen diese Fällungen an eine noch in anderer Hinsicht (Anaphylatoxin) für die Immunitätslehre von Interesse gewordene Erscheinung, daß nämlich sehr verschiedene Suspensionen mit aktiven Seren zusammengebracht, darin gewisse Globuline adsorbieren und dieselben meist sichtbar ausfallen. Auch hierbei erwiesen sich bestimmte Emulsionen besonders geeignet, was auf Mitwirkung chemischer Affinitäten hinweist (z. B. unter den Bakterien *Prodigiosum* und *Bakterium typhi* etc. besser als viele Kokken, im übrigen namentlich Stärke- und Agar-Emulsionen). Daß auch Toxine und andere höhere Eiweiß-Spaltstücke im normalen Serum vereinzelt, für sie stärker affine Teilchen finden werden (Normal-Antitoxingehalt), ist ebenso verständlich wie die Tatsache, daß die hierdurch mögliche Bindung von Giften weit hinter jeder spezifischen zurückbleiben muß.

Wir können somit in den Normal-Ambozeptoren und verwandten Erscheinungen kein besonderes Problem erblicken; auch der früher so viel diskutierten Frage, ob die Immun-AK aus den Normal-AK hervorgehen (etwa von den gleichen Zellen produziert werden etc.) dürfte bei der so wesentlich anderen Auffassung des Immunisierungsvorganges kaum noch dieselbe Bedeutung zukommen; es ist wohl denkbar, daß die grob-dispersen Normal-Ambozeptor-Teilchen u. a. jenes Eiweiß-Material vorstellen, aus dem durch Adsorption von Atg-Stücken die AK hervorgehen.

Wir haben uns bisher fast ausschließlich mit den zu Fällungen führenden Atg-AK-Reaktionen beschäftigt und die Voraussetzungen und die Gründe dieser Fällung untersucht. Diese stellen aber nur eine Spezialgruppe der überhaupt möglichen AK-Reaktionen vor; die Fällung ist keineswegs ein unerläßliches Merkmal einer Immunreaktion, sondern kann auch fehlen, ohne daß darum

<sup>1)</sup> Sie kommen daher im Plasma anscheinend reicher vor als im Serum (Gonzenbach und Uemura. C. B. 78).

der Mechanismus der Atg-AK-Bindung selbst ein wesentlich anderer wäre. Bleiben bei der gegenseitigen Absättigung von Atg und AK noch genügend lösungsvermittelnde Gruppen frei, so wird der Komplex sich in kolloider Verteilung erhalten können und nichts verrät äußerlich die eingetretene Reaktion. Wir können dieselbe entweder überhaupt nicht oder nur daran erkennen, daß gewisse andere, den ungebundenen Komponenten zukommende Eigenschaften verschwunden sind. Das bekannteste Beispiel hierfür sind die Toxine, das sind Eiweißbruchstücke der Albumosenstufe von großer physiologischer Wirksamkeit, die infolge gewisser chemischer Affinitäten elektiv von bestimmten Zellen gebunden werden; sie führen dadurch zu Aufspaltungen namentlich der Lipide und bewirken so eine schwere Schädigung gewisser Organfunktionen (Gefäße, Nervensystem etc.). Bringen wir aber gleichzeitig (resp. rechtzeitig) das Antitoxin in den Körper ein, so kommt es zu einer Konkurrenz der Affinitäten und es zeigt sich, daß das Antitoxin die Toxin-Teilchen fest genug an sich zu fesseln vermag, um die empfindlichen Zellen davor zu schützen; ein Beweis, daß auch die Bindung an die Zelle wenigstens zunächst keine auf intensiven chemischen Affinitäten (Hauptvalenzen), sondern bloß eine auf Nebenvalenzen zurückzuführende Adsorptionsbindung ist. Daher können wir das Toxin den Zellen noch einige Zeit lang durch das Antitoxin entreißen und können umgekehrt auch aus älteren Toxin-Antitoxingemischen das Gift durch Alkali oder Säure wieder frei machen. Es braucht aber hier wohl nicht wiederholt zu werden, daß auch den Adsorptionsbindungen stets ausgesprochene chemische Affinitäten zugrunde liegen, denn ohne diese fände überhaupt keinerlei Bindung statt<sup>1)</sup>. Für die meisten Toxine ist bekanntlich die Reaktion des Milieus wichtig; besetzen wir die alkalischen (NH<sub>2</sub>- oder NH-) Gruppen mit einer Säure, so machen wir die Adsorptionsbindung (an den AK oder an die Zelle) unmöglich, freilich nur für die Dauer dieser sauren Reaktion; beim Neutralisieren wird die Säure in Salz verwandelt, das an den alkalischen Gruppen nur noch schwach festgehalten wird, so daß diese jetzt ihrer chemischen Vorliebe für andere Stoffe nachgehen können.

Das Danyszsche Phänomen, welches bekanntlich darin besteht, daß bei allmählichem Zusatz des AK in wiederholten kleinen Dosen eine größere Menge desselben erforderlich ist, um den gleichen entgiftenden oder sensibilisierenden Effekt zu erzielen, als bei einmaliger Zugabe, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die bei der gegenseitigen Adsorption von Atg und AK auftretenden Komplexe noch weiter AK zu binden vermögen, also noch nicht

<sup>1)</sup> Das nach den Untersuchungen von Behring, Kretz u. a. bekannte Phänomen einer extremen Toxin-Empfindlichkeit, welche bei Pferden, Meerschweinchen etc. nach Vorbehandlung mit Diphtherie-Toxin (oft mit nur ganz kleinen Dosen) auftritt, kann vielleicht am besten so erklärt werden, daß sich hier als Folge der vorhergehenden Zufuhr von Toxin im Organismus Stellen entwickeln (vermutlich Nervenendigungen oder gewisse Zellmembranen), welche zu dem Toxin eine besonders ausgesprochene chemische Affinität besitzen. Kommt daher wieder Toxin in den Körper, so wird es von diesen Stellen elektiv aufgenommen und entfaltet daher hier seine schädigenden (lipo- oder proteolytischen) Wirkungen. Diese Affinität zum Toxin muß größer sein als diejenige, welche das Antitoxin zu ihm besitzt, denn wir sehen, daß diese Vergiftungen auch dann eintreten, wenn das betreffende Tier (Immun-Pferd) im Blut einen hohen Antitoxin-Gehalt besitzt. Nur mit dem schon ganz fest verankerten (in AK umgewandelten) Toxinresten vermögen diese überempfindlichen Organstellen nicht mehr zu reagieren, dagegen reißen sie das Toxin noch an sich, wenn es erst kurze Zeit am Antitoxin gebunden ist (frische Antitoxin-Toxin-Gemische); sie reagieren daher selbst gegen solche, für normale Tiere vollständig neutralisierte Toxinlösungen in sehr empfindlicher Weise.

ganz abgesättigt sind. Setzt man eine größere AK-Dosis auf einmal zu, so kann dadurch z. B. eine gegebene Toxinmenge eben abgesättigt, d. h. alle Toxinteilchen gebunden werden. Nehmen wir aber nur wenig, z. B.  $\frac{1}{2}$  dieser AK-Menge, so bleibt zunächst  $\frac{1}{2}$  des Toxins frei. Bei einer folgenden zweiten AK-Zugabe (etwa einem weiteren Drittel der ganzen Dosis entsprechend) wird nun nicht ein weiteres Drittel des noch freien Toxins gebunden, sondern ein gewisser Teil des AK adsorbiert sich an die schon bestehenden Toxin-Antitoxin-Komplexe; der Toxin-Rest, welcher ungesättigt bestehen bleibt, beträgt daher nicht ein Sechstel, sondern etwa ein Viertel der ganzen Toxin-Menge.

Wir wenden uns jetzt zu einer anderen Reihe von Erscheinungen, die im Anschluß an Atg-AK-Reaktionen auftretenden Abbauvorgänge. Es ist sicher, daß die Immun-Reaktionen sehr häufig von intensiven Aufspaltungen begleitet sind. Alle Immunität gegen Infektionen beruht ja darauf, daß Bakterien und andere Zellen im entsprechend vorbehandelten Organismus rasch, oft im Verlauf von wenigen Minuten aufgelöst, d. h. höher dispers verteilt oder wenigstens in ihren Membranen stärker geschädigt werden. Das nähere Studium derartiger Zellösungen hat ergeben, daß wir hierbei den streng spezifischen Vorgang der Atg-AK-Adsorption (Die „Sensibilisierung“) von einem sich daran anschließenden zweiten Akt, der eigentlichen Auflösung unterscheiden müssen; letztere ist in den meisten Fällen unspezifisch, d. h. sie wird durch lytische Stoffe hervorgerufen, die physiologischerweise im Serum fast aller Tiere (wenn auch in wechselnder Menge und Qualität) vorkommen („Komplementwirkung“).

Verfolgen wir nun mit Hilfe neuerer quantitativer Messungsmethoden die erste Phase, also die AK-Atg-Reaktion für sich allein hinsichtlich der Menge der hierbei auftretenden Abbauprodukte, so ergibt sich, daß weder sofort noch in den ersten, auf die gegenseitige Bindung folgenden Stunden eine Zunahme der höheren oder tieferen Spaltprodukte nachweisbar ist, ja, daß sogar umgekehrt meist ein Teil der in den getrennten Lösungen vorhandenen Abbauprodukte verschwindet<sup>1)</sup>. Diese Feststellung war auch zu erwarten, wenn wir bedenken, daß es sich um eine bloße Aneinanderlagerung, also Dispersitätsverminderung von Teilchen handelt, die an sich, d. h. ohne Mitwirkung von Abbauprodukten nicht sofort in ihr Gegenteil (Dispersitätserhöhung) umschlagen kann. Schließen wir eine Komplementwirkung aus, so besteht für die Reaktion von Eiweiß (Serum, Bakterien, Zellen etc.) mit seinem AK kein Grund, welcher uns einen raschen Abbau des einen durch den anderen infolge ihrer gegenseitigen Adsorption annehmen ließe. Nur wenn das Atg reich an Abbauprodukten ist (wie bei Toxinen) läßt sich ein Abbau des AK durch das Atg nicht ausschließen (hier bleibt auch die sonst nachweisbare Dispersitätsverminderung aus (keine Komplementbindung). — In vivo läßt sich die Bedingung des Komplementmangels nur selten erfüllen. Immerhin muß in komplementarmen Tieren (wie Kaninchen) bei Reinjektion von solchen Atg, die außerdem noch schwer aufspaltbar sind (wie Serum oder Hühnereiweiß) ein rascher Abbau dieser Körper als sehr unwahrscheinlich gelten. Erst allmählich nach der Injektion wird sich der Atg-AK-

<sup>1)</sup> Dieser letztere Vorgang ist jedoch nicht an die spezifische Reaktion gebunden, sondern tritt auch sonst bei Vermischung von beliebigen Abbauprodukten mit Eiweiß-Lösungen ein. Protokolle über diesbezügliche Untersuchungen (quantitative Bestimmung der mit Ninhydrin reagierenden Abbauprodukte bei Immunreaktionen s. H. Ettinger, ferner A. Spielberg, beides Diss. Zürich 1918, sowie eine im Druck befindliche Arbeit (K n ü s e l, Diss. Zürich, 1920).

**Komplex** wie alle im Blut befindlichen Eiweißkörper aufspalten und zu neuer AK-Bildung führen. Wir werden auf diese Verhältnisse bei Besprechung des anaphylaktischen Schocks noch zurückkommen. — Sind dagegen komplementartige Stoffe in größerer Menge zugegen, so setzt nach der AK-Bindung eine Reihe weiterer Reaktionen ein, die eine schnelle Aufteilung des Atg in kolloid-lösliche Bruchstücke nach sich zu ziehen pflegen.

Betrachten wir diese Komplementwirkung näher, so fällt vor allem auf, daß sie für sich allein nicht zur Geltung kommt, sondern stets der Mitwirkung des spezifischen AK (event. von „Normal-Ambozeptoren“) bedarf. Es ist sicher, daß diese Sensibilisierung des Atg nur notwendig ist, weil sie die Oberfläche der betreffenden Zellen uneben, für weitere Adsorptionen sehr geeignet macht. Soll aus einem Serum irgend ein Stoff an eine Zelle angezogen werden, so muß erst die normalerweise vorhandene, die Zelle schützende Hülle gebundenen Wassers durchtrennt und auf Grund ausgesprochener chemischer Affinitäten (des AK zu seinem Atg) eine erste Brücke zum Serum geschlagen werden. Bei sehr reichlicher Ausbildung des Niederschlages (starke „Über-Sensibilisierung“) löst ein komplementhaltiges Serum dann oft schon ohne weiteres. Für gewöhnlich braucht es aber noch einer Verstärkung des ersten Niederschlages durch eine weitere Ausfällung von Globulinen, die das komplementhaltige Serum selbst zu liefern pflegt („Mittelstück“-Fällung). Wird dieser als „Persensibilisierung“ bekannte Vorgang verhindert, sei es weil man das Mittelstück vorher aus dem Serum entfernt hatte, oder weil seine Ausscheidung erschwert wurde (höhere Salz-Konzentration, stabilisierende Salze wie Zitrat, stabilisierende Eingriffe wie Erhitzen = teilweise Aufspaltung und feiner disperse Verteilung der betreffenden Globuline etc.), so kann auch der eigentlich lösende Bestandteil des Komplementes (das „Endstück“) nicht wirken, die Lösung bleibt aus. Andererseits können wir das Mittelstück durch geeignete, dem lösenden Serum fremde Globuline (z. B. aus Schafserum) ersetzen. Daß die Zellen wirklich mit einer Ausscheidung belegt werden, ist direkt erkennbar: sie agglutinieren, verkleben, ihre vorherig allseitige Wasserumhüllung ist mehr weniger aufgehoben.

Bevor wir nun auf die Endstück-Wirkung näher eingehen, müssen ein paar Worte über die Bedeutung der Abbauprodukte für die kolloide Verteilung von Eiweiß (und Lipoiden) gesagt werden. Wir haben schon gesehen, daß die hoch zusammengesetzten Stoffe (sei es nun Eiweiß oder Lipoide oder Kohlehydrate) stets wasserunlöslich sind, weil ihre chemischen Affinitäten in sich zu sehr abgesättigt sind, um noch zu einer intensiveren Wasserbindung fähig zu sein. Diese ist aber die erste Voraussetzung für jede Aufspaltung. Solange ein Stoff zu Wasser keine innigere Beziehung hat, wird er in wässrigem Milieu beständig, d. h. vor Hydrolysen geschützt sein. Hierin liegt ja ein Grundgesetz der organischen Natur, daß jeder Organismus die wasserlöslichen Bausteine so hoch synthetisiert, daß sie wasserunlöslich werden, in dieser Form aus ihnen sich aufbaut und den Abbau nur in beschränktem Maße (in gewissen Zellteilen oder zwischen den Zellen) vor sich gehen läßt. Das letztere findet immer dann statt, wenn das Wasser an den Oberflächen der synthetisierten Produkte wieder angreifen kann. Zu diesem Zwecke müssen vorher wasserlösliche Stoffe an die Oberfläche adsorbiert werden. Wir haben gesehen, daß für derartige Adsorptionen vor allem chemische Affinitäten maßgebend sind und so sind es in

der Tat die chemisch am nächsten stehenden Stoffe, nämlich die eigenen Bruchstücke der hoch zusammengesetzten Körper, welche zwischen diesen und dem Wasser die erste Brücke schlagen.

An die hohen können sich dann tiefere Bruchstücke, die noch besser wasserlöslich zu sein pflegen (wegen größerem Reichtum an wasserbindenden Atomen<sup>1)</sup>) anlagern und so werden die vorher kahlen Flächen nun mit einer ausgesprochenen Wasserbindung versehen und dadurch der spaltenden Wirkung des Wassers zugänglich gemacht. Dieses löst die am leichtesten angreifbaren Bindungsstellen (z. B. die Peptidbindung) auf und zerlegt so die vorher einheitliche Fläche in größere und kleinere Bruchstücke. Diese wirken nun ihrerseits, da sie Wasser anziehen, wieder proteolytisch, d. i. aufteilend und so geht die Aufspaltung rasch weiter, wofern die Beschaffenheit des Milieu günstig bleibt (Menge des freien Wassers, Temperatur etc.).

Dieses Gesetz, welches für alle Hydrolysen (auch anderer als Eiweißkörper) entscheidend ist und in welchem das ganze Rätsel der proteolytischen und übrigen Fermente begründet liegt, ist auch für die uns beschäftigenden Vorgänge maßgebend. Es handelt sich wie gesagt darum, für die an sich nicht wasser-affinen Oberflächen der aufzulösenden Zellen die geeigneten Lösungsvermittler zur Stelle zu schaffen. Im Blut sind dieselben zwar vorhanden, aber an die zahlreich anwesenden Kolloid-Oberflächen locker gebunden. Sie müssen erst auf die zu lösenden Membranen angereichert werden und dies wird durch die Sensibilisierung resp. Persensibilisierung ermöglicht. Diese bestehen darin, daß Teilchen, welche vorher (im Blut oder Serum) von höher dispersen Schutzkolloiden eingehüllt und daher dem Milieu sozusagen entzogen waren, aus diesen Hüllen heraus an die Oberflächen der zu lösenden Zellen gezogen werden. Als grob disperse (relativ junge) Teilchen haben sie selbst nur schlechte Wasserbindung, sind arm an Lösungsvermittlern und daher an sich zu lösender Wirkung ganz unfähig. Sie haben aber zu den lytischen Stoffen des Blutes größere Affinitäten als jene Kolloide, an welche dieselben locker verankert sind und reißen sie daher an sich. So werden sie selbst und damit zugleich die Oberflächen der von ihnen sensibilisierten Zellen mit den lytischen Stoffen (Abbauprodukten) bedeckt. Diese können nun entweder direkt lösend wirken (z. B. Membranlipotide direkt wasserlöslich machen) oder in der geschilderten Weise durch Hydrolysen die hoch disperse Verteilung der Membran und event. der ganzen Zelle herbeiführen. Der wesentlich schnellere Verlauf des Lösungsvorganges bei höherer Temperatur (37°) spricht sehr dafür, daß hier hydrolytische Spaltungen die Hauptrolle spielen.

Auf diese Weise finden die als Hämolyse, Bakteriolyse etc. bekannten Erscheinungen ihre chemische resp. physikalisch-chemische Erklärung. Die vielfach ausgesprochene Vermutung, daß es sich hierbei um fermentative Vorgänge handelt, scheint uns nur insofern zutreffend, als eben die Wirkung der Fermente gleich wie diejenige des Komplementes auf ein und dasselbe physikalisch-chemische Grundgesetz zurückgehen. Es ist daher nicht notwendig, für die Erklärung der Immunitäts-Erscheinungen neue Fermente zu postu-

<sup>1)</sup> Bei der Auflösung einer Peptidbindung, die selbst fast kein Wasser bindet, entstehen, wie bereits oben ausgeführt wurde, eine  $\text{NH}_2$ - und eine  $\text{COOH}$ -Gruppe, die bereits deutlich wasserbindend sind; wird die letztere in  $\text{COONa}$  übergeführt, so steigt die Wasser-Affinität dieser Gruppe noch wesentlich höher.

lieren; vielmehr dürfte es genügen, wenn wir dieselben ebenso wie andere proteo- oder lipolytische Vorgänge dem großen Erscheinungsgebiet der hydrolytischen Aufspaltung infolge von vermehrter Wasserbindung der Oberfläche zuweisen.

Bei den gewöhnlichen Fermenten (Verdauungsfermente etc.) ist die Spezifität bekanntlich eine geringe, wenn sich auch häufig eine gewisse relative Spezifität nicht leugnen läßt (darin bestehend, daß ein gegebener Stoff durch solche Abbauprodukte besser abgebaut wird, welche durch seinen eigenen Zerfall entstanden sind). Es hängt dies damit zusammen, daß eben chemisch nahestehende Abbauprodukte an einer gegebenen Fläche besser adsorbiert werden und daher auch besser als Lösungsvermittler wirken können. Für die Erscheinungen der Hämolyse, Bakteriolyse und ähnlichem ist die Spezifität fast ganz auf die Vorbereitung zur Lösung beschränkt, wogegen der eigentliche Lösungsvorgang durch das Komplement in derselben unspezifischen Weise zustande kommt, wie etwa Verdauungsfermente sehr verschiedene Eiweißarten oder Lipoide aufzuspalten vermögen. Immerhin scheinen bei manchen Immunitätsvorgängen doch auch spezifische, lytische Stoffe mit einer Rolle zu spielen. Dies muß namentlich für solche Fälle als wahrscheinlich gelten, bei denen wir ein gesteigertes Auflösungsvermögen des Serums gegen gewisse Mikro-Organismen antreffen, ohne daß wir die gewöhnlichen spezifischen AK nachweisen können (Milzbrand — oder Schweinerotlauf — Immunsera, wo die lösenden Stoffe dem Serum durch den Kontakt mit den betreffenden Erregern nicht entzogen werden können). Hier ist es wahrscheinlich, daß vom Atg stammende, noch mehr oder weniger spezifische Spaltstücke auch unter den lytischen Stoffen sich vorfinden und die spaltende Wirkung des Serums steigern. Vielleicht spielen gerade solche Stoffe bei der natürlichen Immunität, die bekanntlich dem Agglutinin- und Präzipitin-Titer nicht immer parallel geht, eine größere Rolle.

Die von uns angenommene Anreicherung proteolytisch wirkender Stoffe an der Globulinfällung wird auch durch verschiedene andere serologische Tatsachen gestützt. So durch den bekannten Komplement-Schwund in mit Wasser verdünntem Serum: hierbei erfolgt eine als Trübung wahrnehmbare Dispersitätsvergrößerung, bedingt durch die teilweise Ablösung der Salze von der Oberfläche der größeren und daher labileren Globulinteilchen. Wird nach wenigen Minuten Salz zugesetzt, so löst sich die Trübung glatt auf und das Serum ist, von der Verdünnung abgesehen, in seinen Eigenschaften ganz unverändert. Lassen wir die Fällung aber eine halbe bis eine Stunde bestehen, so kommt (namentlich bei höherer Temperatur,  $37^{\circ}$ ) eine eigenartige Veränderung zustande, welche zum dauernden Verlust gewisser serologischer Eigenschaften führt (Komplement-Schwund nach Sachs und Teruuchi). Wir haben dieses Phänomen etwas näher untersucht und konnten zeigen, daß es sich hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit um Abbauvorgänge handelt, die an den Oberflächen der ausgefallenen Teilchen einsetzen. Es ist hierbei von Interesse, zu sehen, daß nicht etwa die Verdünnung oder die sonstigen Versuchsbedingungen diesen Abbau auslösen, sondern daß einzig die Fällung hierzu den Anlaß gibt; wird sie verhindert, so bleibt diese Autodigestion des Serums aus, selbst wenn man durch schwachen Alkalizusatz die Bedingungen für eine solche noch günstiger gestaltet. Ähnliche Verhältnisse beherrschen die dem Komplement-Spezialisten

bekannte „Brand“-sche Modifikation des Mittelstückes und machen sich auch bei Komplement-Bindungsversuchen gelegentlich geltend.

Als Folge einer Atg-AK-Reaktion sind im tierischen Organismus häufig Störungen zu beobachten, welche als anaphylaktische Erscheinungen bekannt sind. Soweit es sich hier um langsam verlaufende Reaktionen handelt, wie z. B. die allergische Reaktion chronisch Kranker oder immunisierter Individuen gegen die entsprechenden Mikroorganismen oder deren Toxine, oder um Erscheinungen wie das bekannte Arthussche Phänomen (Auftreten von Hautnekrosen bei Immun-Kaninchen nach subkutaner Reinjektion des Atg) etc., dürften dieselben wohl ohne weiteres auf den Abbau des Atg bezogen werden. Es kann allerdings in solchen Fällen kaum von einem schnellen Abbau die Rede sein, da ja die Reaktion Stunden und Tage bis zu ihrer Ausbildung benötigt und höchstens eine Beschleunigung gegenüber normalen Individuen zu beobachten ist<sup>1)</sup>.

Diese Vorstellung wurde nun auf das ganze Gebiet der Anaphylaxie übertragen und namentlich auch der akute anaphylaktische Schock als eine plötzliche Vergiftung mit Eiweißabbauprodukten aufgefaßt. Hierzu wurde man namentlich durch die Ähnlichkeit veranlaßt, welche das anaphylaktische Krankheitsbild mit demjenigen bietet, welches nach intravenöser Zufuhr von Albumosen oder von gewissen Tier-Seren und ähnlichem auftritt. Bedenken wir aber, daß die zur Sensibilisierung und zur Auslösung des Schocks erforderlichen Eiweißmengen sehr geringe sind und daß hierbei ebensogut auch Atge verwendet werden können, die alles eher als besonders leicht aufspaltbar sind (wie Hühnereiß, verdünnt gekochtes Serum etc.), so muß die unmittelbare Analogisierung mit der Peptonvergiftung (die relativ große Dosen verlangt) entschieden abgelehnt werden. Einen wichtigen Aufschluß gibt uns in dieser Frage eine Beobachtung, welche bei der passiven Anaphylaxie des Meerschweinchens gemacht wurde: Wenn wir einem normalen Tier einige Kubikzentimeter zitierten Blutes eines zweiten sensibilisierten Meerschweinchens in die Vene injizieren, so ist dieses Tier bekanntlich in den nächsten Stunden gegen eine Injektion des betreffenden Atg noch unempfindlich, erliegt aber nach 6—10 Stunden bereits dem typischen Schock, wenn ihm jetzt erst das Atg injiziert wird. Wir können nicht annehmen, daß die gegenseitige Reaktion von Atg und AK in dem einen Fall anders verläuft als im zweiten, ja sie müßte eher sofort nach der Blutübertragung noch intensiver stattfinden als später, weil unmittelbar nach der Injektion die Konzentration des übertragenen AK im Blut des passiv sensibilisierten Tieres eine größere ist als nach einigen Stunden. Bei dieser Versuchsanordnung bewahrt außerdem das Blut seine völlig normale Beschaffenheit, speziell auch seinen Komplementgehalt (das zur Verhütung der Gerinnung zugesetzte Zitrat wird nachweislich sofort verbrannt). Wenn also jetzt kein Schock eintritt, so kann dies mit Sicherheit weder daran liegen, daß keine Atg-AK-Bindung erfolgt, noch daß für deren eventuellen Abbau ungünstige Be-

<sup>1)</sup> Es sei hier daran erinnert, daß die Wirkung der Reinjektion auch bloß dadurch stärker hervortreten könnte, daß das Atg im Immun-Tier mehr als im normalen vom Gewebe festgehalten wird (wegen dessen AK-Gehaltes) und daher lokal stärker konzentriert bleibt; wird es dann abgebaut, so muß auch die Konzentration der entstehenden, eventuell schädlichen Abbauprodukte eine größere sein.

dingungen (Komplementmangel etc.) vorhanden wären. Der Versuch beweist vielmehr, daß der Schock mit den im Blute selbst sich abspielenden Reaktionen und daher auch mit einer plötzlichen Entstehung von Abbauprodukten im Blute nichts zu tun haben kann.

Man nahm, um dieses eigenartige Verhalten zu erklären, an, daß der passiv übertragene AK zuerst ins Innere gewisser Zellen eintreten muß (was einige Stunden brauchen sollte) und leitete daraus eine „zelluläre“ Theorie der Anaphylaxie ab. Nach dem oben Gesagten ist diese Annahme ganz unmöglich, da weder der AK noch das Atg infolge ihrer Eiweißnatur durch die kolloid-impermeable Zellmembran eintreten können. Es kann daher nur eine Wirkung auf solche Gebilde angenommen werden, welche nicht in, sondern zwischen den Zellen liegen und die zugleich genügend fein organisiert sein müssen, um auf die in ihrer Umgebung erfolgende Atg-AK-Reaktion mit einer biochemischen Veränderung zu antworten.

Derartige Gebilde sind nun die Nervenfasern und in der Tat wissen wir, daß Erregungen verschiedener Nervengebiete beim Schock nicht nur vorkommen, sondern die eigentliche Ursache nahezu aller Schock-Symptome sind. Zwischen den Endothelien der Blutgefäße endigen (wie auch sonst zwischen den Zellen fast aller Organe) zahlreiche Nervenfasern, die somit direkt von der aus den Gefäßen austretenden Flüssigkeit umspült werden.

Hier wie sonst haben dieselben die Fähigkeit, auf die leisesten chemischen Veränderungen des Milieus mit dem Auftreten von Nervenströmen, d. i. mit „Erregung“ zu reagieren. Es ist ja die Funktion der Nervenfasern, die bei chemischen Umsetzungen in ihrem Endigungsgebiet auftretenden Potentialdifferenzen in Form von Nervenströmen zur Geltung zu bringen; der so entstehende Strom fließt in andere Zellen ab und ruft dort seinerseits gewisse Veränderungen hervor (Hydrolysen, die als Muskelkontraktionen (Gefäßmuskeln, Bronchialmuskeln, glatte Muskulatur des Darmes etc.), als Zellsekretion etc. in Erscheinung treten). Dadurch wird häufig in funktioneller Hinsicht ein Ausgleich der erfolgten Störungen bewirkt und so die Konstanz der physikalischen und chemischen Qualitäten des Blutes (Druck, Wassergehalt etc.) garantiert. Die Erregung der Gefäßnerven entsteht wohl in der Weise, daß an den Nervenendigungen eine Änderung der Elektrolyt-Konzentration zustande kommt; das Auftreten einer solchen dürfte mit der Atg-AK-Fällung in der Weise zusammenhängen, daß durch dieselbe wasserbindende Substanzen (Salze oder Salzverbindungen von Abbauprodukten) in die unmittelbare Umgebung der Nervenendigungen gezogen (oder umgekehrt den Nerven entzogen) werden. Falls hierbei eine Adsorption lytischer Stoffe aus dem Blut stattfindet, so wäre dieser Vorgang der gewöhnlichen Komplementwirkung analog und es würde sich auch hier eine Beziehung zum Komplement und zu Abbauvorgängen ergeben (freilich in anderem Sinne als bisher meist angenommen wurde). Die hier entwickelten Vorstellungen würden außerdem verständlich machen, wieso so außerordentlich kleine Mengen von Eiweiß im anaphylaktischen Versuch nachweisbar sind, da für Erregung von Nerven auch sonst sehr kleine Stoffmengen ausreichen (Geruchsnerven etc.). Zugleich würde die Notwendigkeit einer Inkubationszeit bei passiver Übertragung verständlich sein, weil diese Nervenirritation eben nur dann zustande kommt, wenn der AK bereits in der nächsten Umgebung, vielleicht direkt an den Nervenendigungen verankert

(adsorbiert) ist. Es muß also gewissermaßen eine Lokalisation der spezifischen Reaktion in die Nähe gewisser Nervenendigungen erfolgen.

Analoge Vorgänge müssen es auch sein, welche die dem anaphylaktischen Schock vielfach sehr ähnlichen Symptome auslösen, die nach intravenöser Injektion unter sich sehr verschiedener Substanzen (namentlich von Eiweißabbauprodukten, gewissen normalen oder in bestimmter Weise vorbehandelten Tierseren („Anaphylatoxin“), andererseits aber auch von chemisch einfachen und molekular löslichen Stoffen) eintreten. Durch die sorgfältigen Untersuchungen, welche M. Loewit seit einer Reihe von Jahren dieser Frage gewidmet hat, wissen wir jetzt, daß hier keineswegs stets identische physiologische Wirkungen vorliegen, sondern deutlich trennbare Krankheitsbilder auftreten. Die Veränderungen umfassen aber doch ein jeweils ähnliches Erscheinungsbild (Störungen im Gebiete des sympathischen oder autonomen Systems, namentlich den Gefäßtonus, Atmung und Herztätigkeit betreffend), so daß es naheliegend ist, eine wenigstens im Prinzip ähnliche Art der Auslösung zu vermuten. Auch hier dürften Erregungen der zwischen den Endothelien liegenden Nervenendigungen die erste pharmakologische Wirkung sein und die beobachteten Unterschiede bloß darauf zurückgehen, daß diese Innervationen bei verschiedenen Tieren anders ausgebildet sind und durch verschiedene Stoffe natürlich auch verschiedene Nervengebiete erregt werden.

Über den näheren Verlauf derartiger nervöser Erregungen (Nervenbahnen) sind wir vorläufig noch wenig unterrichtet. Für den Schock des Hundes ist bekanntlich die Leber von Bedeutung, so daß wir annehmen müssen, daß hier die für die wichtigsten Symptome verantwortlichen Nervenerregungen stattfinden (Fischler, Denecke). Es wäre aber möglich, daß die Leber auch in diesem Falle bereits das Erfolgsorgan einer Nerven-erregung ist, die in ihr selbst ausgelöst wurde. Jedenfalls scheint ihre Rolle darin zu bestehen, daß aus ihr auf die Nerven-Stromzuleitung hin hydrolytisch entstehende, niedere Spaltprodukte ins Blut austreten (hydrolytische Wirkungen ähnlicher Art sind ja auch für andere Drüsen-Nerven bekannt). Eine Vermehrung der tieferen Abbauprodukte des Blutes ist beim echten Schock und bei einigen ähnlichen Störungen durch die erschwerte Gerinnung („Antithrombin“) und häufig schnelle Wieder-Auflösung des Fibrin-Koagulums sehr wahrscheinlich. Derartige Spaltprodukte, in größerer Menge ins Blut geworfen, könnten dann selbst wieder zu Erregung von Gefäßnerven Anlaß geben (ähnlich wie Pepton-Injektion, die mit dem anaphylaktischen Schock die Blutdrucksenkung und eine Reihe anderer Symptome gemeinsam hat). Wie weit es sich bei diesen und ähnlichen Vorgängen um primäre oder sekundäre (auf dem Umweg durch Nerven-Erregungen) ausgelöste Vorgänge handelt, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Wesentlich scheint uns dagegen die Forderung, für das Zustandekommen des anaphylaktischen und ähnlicher Schockwirkungen die Erregung sympathischer Nerven in den Vordergrund zu stellen. Ein tieferes Verständnis der einschlägigen Probleme wird deshalb erst dann möglich sein, wenn die für die Entstehung von Nervenströmen maßgebenden Faktoren besser aufgeklärt sein werden.

#### Literatur.

1. Bechhold, H., Die Kolloide in Biologie und Medizin. 2. Aufl. 1919.
2. Beniasch, M., Zeitschr. f. Imm.-Forschung. 12. 1912.
3. Eisenberg, Ph., Wien. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 9.
4. Ettlinger, H. (Änderung der Abbaufähigkeit von Blutseren unter verschiedenen Einflüssen). Diss. Zürich 1918.
5. Fleckseder, W., Klin. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
6. Forssmann, J., Bioch. Zeitschr. 37, 1911; 44, 1912; 61, 77.
7. Georgi, W., Arb. Inst. exp. Ther. 7, 1919.

8. Georgi, W., Zeitschr. f. Imm.-Forschung **27**, S. 518. Dermatol. Wochenschr. **68**, 1919, S. 193. Biochem. Zeitschr. **93**.
  9. v. Gonzenbach u. Uemura, Zentralbl. f. Bakt. **78**.
  10. Herzfeld, E., Biochem. Zeitschr. **59**, **68**, **70**. Deutsche med. Wochenschr. 1915, **39**.
  11. — u. Klinger, R., Biochem. Zeitschr. **78**, 349, **82**, 201, 1917, **83**, S. 42 u. 228; **85**, 1, **87**, **36**, **88**, 210, 1918; **93**, **234**, **95**, **260**, **99**, 204, **102**. Beiträge zur physikal. Chemie d. Flüssigkeiten, Zürich 1919 (nicht im Buchhandel).
  12. Konradi, M., Kl. 1918. Nr. 27.
  13. Landsteiner, K., Biochem. Zeitschr. **50**, 1913. München, med. Wochenschr. 1904, Zentralbl. f. Bakt. **39**, **40**, **41**, **42**.
  14. — u. Lampl, H., Biochem. Zeitschr. **86**, **343**, 1918. Zeitschr. f. Imm.-Forschung **20**, 211 und 618, **21**, **93**, **26**, **133**, 1917; **26**, 122, 142, 258, 293.
  15. — u. Herzig, J., Biochem. Zeitschr. **61** u. **67**.
  16. — u. Prazek, Biochem. Zeitschr. **74**, 1916.
  17. Loewit, M., Zeitschr. f. Imm.-Forschung **27**, 1918, S. 407. Biochem. Zeitschr. **82**. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **65**, **68**, **73**, **77**.
  18. — u. Bayer, G., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **74**, 1913.
  19. Meinicke, Berl. klin. Wochenschr. 1917, 1918. Münch. med. Wochenschr. 1917, 1918 und 1919.
  20. Michaelis u. Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **47**, 1912.
  21. — u. Mostynski, Biochem. Zeitschr. **24**, 1910. Deutsche med. Wochenschr. 1911, **21**.
  22. Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1906. Handbuch. Kolle, Wassermann. 1912.
  23. Sachs, H., Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1462.
  24. — u. Altmann, K., Zeitschr. f. Imm.-Forschung **26**, 460.
  25. — u. Georgi, W., Mediz. Klinik, 1918, Nr. 33.
  26. — u. Teruuchi, Berl. klin. Wochenschr. 1907.
  27. Spielberg, A. (Quantitative Untersuchungen über den Eiweißabbau bei der Serum-Autolyse.) Diss. Zürich 1918.
  28. Starckenstein, E. u. Zitterbart, R., Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50.
  29. Vernes, A. C. R., Acad. Scienc. **165**, **769**, **166**, **575**, **167**, **383** und **500**. **168**, **247**.
  30. Weichardt, W., Münch. med. Wochenschr. 1918 Nr. 22; 1919 Nr. 11.
-

## VII. Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919.

Von

Hans Schmitt-München.

---

Wenn etwas geeignet war, die Segnungen der Hygiene auch dem Fernstehenden zum Bewußtsein zu bringen, so waren es die Kriegsjahre. Die Anwendung der hygienischen Maßnahmen brachte Tausenden von Menschen Wohlbefinden und Gesundheit, ihre Außerachtlassung oder die Unmöglichkeit, sie zur Anwendung zu bringen, vielen Krankheit und Tod.

Durch unermüdeliches Forschen und Belehren in langen Friedensjahren waren die Erkenntnis und das Verständnis für die Seuchenbekämpfung soweit gediehen, daß man mit viel mehr Zuversicht und Aussicht auf Erfolg als in früheren Kriegen an die Bekämpfung dieses Übels herantreten konnte. Eine unserer besten Waffen in der Seuchenbekämpfung sind die Desinfektionsmaßnahmen, d. h. Maßnahmen, die der Abtötung der krankheitserregenden Keime dienen. Dies kann erreicht werden durch die Anwendung von Hitze oder durch chemische Desinfektionsmittel oder durch eine Kombination beider, z. B. Formalin und Hitze.

Die Neuorientierung, die durch Koch und seine Schüler auf dem Gebiete der Desinfektion erfolgte, veranlaßte zunächst die Konstruktion und Aufstellung zahlreicher Dampfapparate. Das weitere Bestreben, mit möglichst geringen Kosten und unter Vermeidung einer Beschädigung der zu desinfizierenden Gegenstände eine sichere desinfektorische Wirkung zu erreichen, war für die Wissenschaft und Technik ein ständiger Anreiz zu neuen Untersuchungen und Konstruktionen. Dazu kam noch die behördliche Kontrolle der Apparate (für Bayern durch Erlaß des Staatsministeriums des Innern vom 30. Januar 1914 [16]) und das allgemeine Interesse infolge drohender Seuchen, was zahlreiche Neuanschaffungen bedingte. In Preußen standen nach dem Bericht Löfflers (84) im Jahre 1912 für den einzelnen Regierungsbezirk im Durchschnitt 35 Dampf- und 100 Formalin-Apparate zur Verfügung.

Im folgenden soll nun in gedrängter Kürze untersucht werden, ob und welche Neuerungen und Fortschritte auf dem Gebiete der Hitzedesinfektion in der Zeit von 1914 bis 1919 zu verzeichnen sind.

Es wird sich dabei keine scharfe Grenze zwischen Desinfektion und Sterili-

**ERGEBNISSE  
DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-  
FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

**PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**HANS SCHMITT**

**KRITISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEITEN ÜBER HITZEDESINFEKTION  
AUS DEN JAHREN 1914 MIT 1919**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.
- Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.
- Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.
- Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.
- Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.
- Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleeswijk.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süpfle.
- Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)
- Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)
- Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.
- Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)
- Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pflüger und Dr. W. Halle.
- Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.
- Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.
- Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)
- Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)
- Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schröder.
- Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.
- Über rationale Massenernährung. Von Privatdoz. Dr. Alfred Gigon.
- Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.
- Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeller. (Mit 13 Abb.)
- Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)
- Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)
- Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.
- Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.
- Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.
- Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malarieähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.
- Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.
- Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klingler.
- Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.
- Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.
- Die Immunisierung gegen *Malvus*. Von Dr. A. Marxer.
- Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.
- Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

sation, d. i. die Beseitigung aller Keime, ziehen lassen. Dagegen sind alle Verfahren, die sich nur mit Entlausung beschäftigen, unberücksichtigt geblieben.

Vorausgeschickt sei noch, daß Süpfler und Dengler (123) die für die Prüfung von Desinfektionsverfahren allgemein interessierende Tatsache feststellten, daß es von Wichtigkeit sei, für die Nachkulturen der zur Prüfung von Desinfektionsverfahren benützten Bakterien optimale Nährböden zu benutzen. Sie fanden, daß Staphylokokken, die  $1\frac{1}{2}$  Stunden in 1%iger Phenollösung gehalten wurden, bei Nachkultur in gewöhnlicher Bouillon abgetötet schienen, dagegen solche, die  $2\frac{1}{2}$  Stunden in 1%iger Phenollösung gehalten waren, bei Verbringung in 3%ige Traubenzuckerbouillon wuchsen. An Milzbrandsporen stellten sie bei Nachkultur in 3%iger Traubenzuckerbouillon mit Zusatz von 5%igem sterilem Rinder- oder Pferdeserum eine Dampfresistenz bis zu 25 und 30 Minuten fest, während diese nach bisher geltender Anschauung nach 4 bis 6, spätestens in 12 Minuten für abgetötet gehalten wurden. In weiteren Untersuchungen stellte Süpfler (126) als optimalen Nährboden für Streptokokkus pyogenes und Diphtheriebazillen 1%ige Traubenzuckerbouillon mit Zusatz von 5% Serum, für Kolibazillen 1%ige Traubenzuckerbouillon fest.

Ferner betont Süpfler (124), daß die Vorkulturen nicht zu alt und nicht zu jung sein sollen, eventuell durch Tierpassage die Virulenz gesteigert werden soll.

#### Heiße Luft.

Die heiße Luft hat sich als Entlausungsmittel vorzüglich bewährt. Läuse und Nissen werden bei einer Temperatur abgetötet, die Kleider, Lederwaren Pelze usw. nicht schädigt und es wurden solche Heißluftentlausungsapparate in großer Menge gebaut und improvisiert. Es lag nun schon aus ökonomischen Gründen der Gedanke nahe, einen solchen Entlausungsapparat auch auf sein Desinfektionsvermögen hin zu untersuchen und in Empfehlung zu bringen. Soweit eine solche desinfektorische Wirkung behauptet oder untersucht wurde, sollen die Verfahren im folgenden kurz besprochen werden.

Preßburger (100) beschreibt den Hartmannschen Entlausungskasten, einen Blechkasten von ca. 1 cbm Inhalt, der durch zwei Lötlampen in 6 Minuten auf  $100^{\circ}$  erhitzt und dessen Temperatur leicht noch höher gesteigert werden kann. Er übernimmt die allgemein gültige Regel, daß durch heiße Luft Milzbrandsporen bei  $140^{\circ}$  in drei Stunden, Pestbazillen bei  $100^{\circ}$  in einer Stunde, Shiga- und Typhusbazillen bei  $100^{\circ}$  in 10 Minuten und Cholera Bazillen bei  $100^{\circ}$  sofort getötet werden, auch für den beschriebenen Apparat und empfiehlt ihn zur Desinfektion, ohne scheinbar Versuche mit infektiösem Material, vor allem mit in der Tiefe verpacktem, angestellt zu haben. Hartmann (52) gibt eine Verbesserung des Kastens an, durch die ein stärkeres Strömen der heißen Luft erreicht wird dadurch, daß nach innen von der Wand, durch die die Lötlampe gesteckt wird, eine zweite Wand angebracht wird, die oben und unten im Kasten frei endigt. Das untere Ende dieses Hohlraumes befindet sich über der Flamme, wodurch eine saugende Wirkung im Hohlraum erzeugt wird, die angesaugte Luft aber durch die Flamme wieder in den Kasten hineingebblasen wird. Dadurch befindet sich die heiße Luft, solange die Lötlampe im Gange ist, in ständiger Zirkulation. Aber auch durch diese strömende Heißluft ist, wie weiter unten noch näher dargelegt werden soll, keine Garantie für die desinfektorische

Wirkung gegeben, und es ist auch gegenüber den weiteren Arbeiten von Hartmann und Preßburger (53) und Pronai (101), die den Hartmannschen Entlausungskasten empfehlen, mit Hesse (57) daran festzuhalten, daß alle derartigen Vorrichtungen einer eigenen genauen Prüfung hauptsächlich der Temperatur im Inneren des Desinfektionsgutes und der Zeitdauer bedürfen. Auch aus den Versuchen, die Weiß (135) mit dem Hartmannschen Entlausungskasten anstellte, geht hervor, daß Sporen nur sehr schwer und auch vegetative Formen nur bei locker gehängten Kleidungsstücken einigermaßen sicher getötet werden, weshalb bei Verwendung des Kastens zu Desinfektionszwecken Vorsicht geboten scheint. Das gleiche gilt für eine Arbeit von Bass (21), der eine aus dem Erdreich ausgehobene Grube für Heißluftdesinfektion ausbaut und für die er zur Abtötung von Cholera Bazillen eine Temperatur von 90 bis 100° während zweier Stunden vorschreibt, ohne sie durch entsprechende Versuche zu belegen.

Mit dem Desinfektionswert stark bewegter trockener Heißluft beschäftigt sich Rautmann (104). Er nimmt an, daß die Abtötung der Keime bei der Heißluftdesinfektion 1. durch die Austrocknung der Mikroben, 2. durch die Gerinnung ihres lebenden Eiweißes erfolgt. Von einer praktisch verwertbaren Desinfektion verlangt er 1. daß das bakterizide Prinzip schnell an die Ansteckungstoffe herangetragen wird, auch wenn sich diese im Innern umfangreicher Objekte befinden, 2. daß nur die Krankheitskeime, nicht auch die Träger derselben (die Objekte) Schaden erleiden und 3. daß der Kostenpunkt ein entsprechender ist. Die Dampfdesinfektion würde zwar die erste Forderung einwandfrei erfüllen, nicht aber die zweite und dritte. Die beiden letzteren würde die trockene Heißluft erfüllen. Die in den Desinfektionsgegenständen eingeschlossene ruhende Luft wirkt zunächst ähnlich den Doppelfenstern der Wohnräume und erschwert den Wärmeaustausch, weiterhin übt die stärker erwärmte Luft auf die kältere eine Spannung aus, die, da der Ausdehnungskoeffizient der Gase gleich ihrem Spannungskoeffizienten, bei einer Erwärmung auf  $100^\circ = \frac{100}{273} = \frac{1}{3}$  beträgt. Es müßte also eine Möglichkeit geschaffen werden, daß die keimtötende Heißluft durch alle Desinfektionsobjekte gepreßt wird und daß der entstehende Überdruck beseitigt wird, jedoch ohne daß Keime an die Außenluft gelangen. Nach diesen Prinzipien wurde von Ingenieur Vordran-Halle ein Apparat gebaut, bei welchem durch einen elektrischen Motor ein starker Ventilator in Gang gesetzt wird, welcher Luft in einen Heizkörper treibt, von wo aus sie durch siebartige Öffnungen in den Desinfektionsraum getrieben, wieder abgesaugt und zum Ventilator zurückgeführt wird. Es ist also nur der vom Apparat eingeschlossene Luftraum zu erhitzen, was rasch, billig und auf genügend hohe Temperatur (nach  $\frac{1}{2}$ stündiger Tätigkeit 155 bis 158° im Innenraum) erfolgen kann. Auf Grund der Versuche kam Verfasser zu dem Ergebnis, daß stark bewegte Heißluft — es ergab sich eine Geschwindigkeit des Luftstromes von 2,8 m in der Sekunde — geeignet ist, selbst in umfangreichen schlechten Wärmeleitern verstaute Keime sicher zu töten (Milzbrandsporen bei 150° in 2 Stunden 11 Minuten), ohne daß die Objekte (Watte, Kleider, Lederwaren) irgendwie geschädigt werden.

Zu einer ähnlich günstigen Beurteilung wie Rautmann kommt Heine (54).

Baerthlein (19) nahm eine Nachprüfung des Verfahrens vor. Auf Grund früherer Untersuchungen (Literatur siehe bei Baerthlein) muß man annehmen,

daß das wirksame Prinzip bei trockener Heißluft 1. die Austrocknung ist und daß diese bei Mikroorganismen nur ganz allmählich innerhalb eines größeren Zeitraumes (bis zu 3 Stunden bei 140°) eintritt, 2. reine Wärmewirkung (Oxydation). Diese Annahmen wurden auch durch die angestellten Versuche bestätigt. Denn es wurden Erdsporen bei 114° in einer Stunde nur zum Teil getötet, Typhusbazillen bei 95 bzw. 100° in 2 Stunden nicht getötet, bei Proben von Staphylokokken von 10 Proben bei 95° nur vier, bei 100° nur sechs getötet. Das Ergebnis war also zunächst wenig befriedigend. Baerthlein will, bevor weitere Versuche auf Keimtötung unternommen werden, zunächst die Widerstandsfähigkeit von Pelz- und Lederwaren bei Temperaturen von 90 bis 100° während einer Stunde, was er als unterste Grenze einer praktisch verwertbaren Desinfektion annimmt, prüfen.

Hier sei erwähnt, daß nach Untersuchungen von Friedmann (43) Persianer, Schafpelz und Opossum einmaliges Erhitzen mit trockener Luft auf 80° gut vertragen. Bei wiederholtem Erhitzen selbst nur auf 78° riß bei Persianer und Opossum das Leder leicht, die Haare waren noch gut. Schafpelz ist recht widerstandsfähig.

Zu einem ablehnenden Standpunkt gegenüber dem Vorndranschen Apparat kam auch Kutscher (78). Er verpackte angetrocknete Ruhr (y)- und Typhusbazillen in Papierdüten und Watte und steckte sie in die Taschen der Kleider. Von 20 Testobjekten, die 30 Minuten auf 70°, weitere 10 Minuten auf 80° und nochmals 10 Minuten auf 90° erhitzt waren, ließen sich aus sechs Proben Ruhr- und Typhusbazillen züchten. Nach dem Gutachten sollte der Apparat Typhusbazillen in 20 Minuten bei einer von 50 auf 87° steigenden Temperatur töten.

Auch Seeligmann und Sokolowsky (118) konnten bei einem improvisierten Entlausungs-ofen, dessen wirksames Prinzip strömende Heißluft ist, Typhus-, Kolibazillen und Staphylokokken bei 100 bis 120° und 1/2stündiger Desinfektionsdauer überhaupt nicht, bei 150 bis 160° und halbstündiger Desinfektionsdauer nicht in allen Fällen abtöten, weshalb sie den Ofen als Desinfektionsofen ausdrücklich ablehnen.

Lange (80) kam in eingehenden Laboratoriums- und praktischen Versuchen zu dem Ergebnis, daß ruhende trockene Heißluft bei 110° in einer Stunde alle in Betracht kommenden Krankheitskeime mit Ausnahme der Staphylokokken, für die zwei Stunden, und der Milzbrandsporen, für die zwei Stunden bei 120° erforderlich sind, tötet. Die Objekte werden sehr langsam erhitzt, so daß die Betriebsdauer 4 Stunden beträgt. Bewegte trockene Heißluft (1,3 bis 1,5 m pro Sekunde) verkürzt die Eindringungszeit nur bei grobporigen Objekten. Bei freiliegenden Bakterien ist keine Verkürzung der Abtötungsdauer zu konstatieren. Der Vorndransche Apparat bietet daher keine nennenswerten Vorteile gegen ruhende Heißluft, ist teuer und nicht zur Desinfektion, sondern nur zur Entlausung verwendbar.

Schürmann (112) untersuchte die Sterilisierung von Glassachen an einem Apparat, dessen Prinzip auf strömender Heißluft beruht (System Vorndranschürmann). Er tötete Diphtherie-, Koli-, Typhus-Paratyphusbazillen, Staphylokokken und Sporen von Milzbrand- und Heubazillen bei durchschnittlichen Temperaturen von 100 bis 140° in längstens 1 Stunde 15 Minuten.

Da man jedoch den nämlichen Effekt mit einem gewöhnlichen Trockenschrank auch erreichen kann, wird wohl im allgemeinen wenig Gebrauch von dem

immerhin komplizierten Apparat — er ist mit Gebläse, Staubfilter, Kompressor ausgerüstet — gemacht werden.

Fritsch (45) empfiehlt für die Desinfektion von Eisenbahnpersonenwagen das Einbringen in luftdicht abschließbare Kammern und Erhitzung durch heiße Luft auf 110 bis 120°.

In diesem Zusammenhange sei noch eine Arbeit Matsudas (86) erwähnt, der die Hitzebeständigkeit getrockneter Antikörper (Choleraimmunserum, Diphtherieimmunserum und hämolytisches Serum) prüfte und fand, daß diese bei einer Temperatur von 70 bis 75° erst nach 60tägiger Erhitzung ihre Wirksamkeit teilweise verlieren, daß sie bei einer fünftägigen Erhitzung auf 80 bis 85° und bei einer 24stündigen Erhitzung auf 90 bis 95° ihr spezifisches Vermögen bewahren und erst durch eine weitere 4 Tage lange Erhitzung bei 90 bis 95° in größerem Maße geschädigt werden. Dadurch erhält man, „sofern man bei der Gewinnung das Hineingelangen sporenbildender Keime verhindert hat“, keimfreies Serum, dessen Verwendung mehr Sicherheit gegen Infektionen bieten dürfte.

Stassano (120) empfiehlt zur Feststellung der Abtötungstemperatur und zur Herstellung von Vakzine, die Bakterien nicht in Flüssigkeiten, sondern zwischen Metallplatten, die  $\frac{1}{100}$  mm voneinander entfernt sind, zu erhitzen. Er fand, daß 18stündige Kulturen von Cholera Bazillen bei 45° in  $\frac{1}{3}$  Sekunde zur Hälfte, bei 50° in  $\frac{1}{3}$  Sekunde zu  $\frac{4}{5}$  und bei 55° in  $\frac{1}{3}$  Sekunde bis auf wenige Keime getötet werden.

Der Vollständigkeit halber sei noch angeführt, daß bei den therapeutischen Verfahren der Heißluftbehandlung außer der auf Erhöhung der Säftezirkulation beruhenden Wirkung bis zu einem gewissen Grade eine Abtötung von Bakterien durch die Hitzewirkung in Frage kommen dürfte.

Rost (107) hält dies für die Gonokokken bei der Heizsondenbehandlung für wahrscheinlich. Auch bei der von Lichtenstein (82) und Wehmann (134) angegebenen Heißlufthändedesinfektion wird die Möglichkeit in Erwägung gezogen. Exakte Versuche über Abtötung von Bakterien im lebenden Körper durch Hitze liegen nicht vor.

Man darf aus den vorliegenden Arbeiten wohl den Schluß ziehen, daß auf dem Gebiete der Desinfektion durch heiße Luft keine nennenswerten Fortschritte erzielt wurden. Zur Keimtötung bei 100° und darunter gehört eben ein gewisser Feuchtigkeitsgrad, um das Eiweiß der Bakterien zur Gerinnung zu bringen. Dabei werden dann aber empfindliche Gegenstände wie Lederwaren und dgl. beschädigt. Soll die heiße Luft allein abtötend wirken, also durch Oxydation oder Austrocknung, so sind sehr hohe Hitzegrade (140°) oder lange Zeiten (3 Stunden) erforderlich, wodurch wieder eine Beschädigung des Desinfektionsgutes eintritt.

#### Pasteurisation und Biorisation.

Ayers und Johnson (17) fanden, daß das Erhitzen der auf Flaschen abgezogenen Milch auf 63° während  $\frac{1}{2}$  Stunde genügt, um genügende Keimfreiheit zu erhalten, wenn vorher entsprechende Sauberkeit beobachtet wurde. Noch bessere Resultate wollen sie erzielt haben, wenn sie die Milch im ganzen auf diese Weise pasteurisierten und dann auf Flaschen zogen.

Ayers, Henry, Bowen, John und Johnson (18) empfehlen eine langsame Abkühlung der pasteurisierten Milch durch einen von oben eindringenden Luftstrom von etwa 4° in etwa 3 Stunden von 64° auf 10°, wodurch das Bak-

terienwachstum eher langsamer zunimmt als bei Eiskühlung. Aufnahmefähigkeit und Geruch der Milch leiden dadurch nicht.

Barthel und Stenström (20) berichten über die Dauerpasteurisierung der Milch in einer Stockholmer Milchzentrale. Der Apparat faßt 700 Liter Milch, welche unter stetem Umrühren 20 bis 30 Minuten lang auf 60° bis 64° erhitzt wird. Tuberkelbazillen werden dadurch, wie durch Tierversuche belegt wird, mit Sicherheit abgetötet. Außerdem leidet die Milch in physikalischer, chemischer und physiologischer Hinsicht nicht.

Kämnitz (60) weist darauf hin, daß dies Verfahren in der Dresdener Molkerei Gebrüder Pfund schon seit 1899 mit bestem Erfolg geübt wird. Weigmann (133) beschreibt einen nach Angaben des Molkereidirektors Stier vom Bergedorfer Eisenwerk erbauten Apparat für Dauerpasteurisierung.

Im Jahre 1912 gab Ingenieur Lobeck (11) ein neues Verfahren der Milchsterilisation (Biorisation) an, das zu großen Hoffnungen berechtigt. Den zustimmenden Veröffentlichungen aus der Zeit vor 1914 (Schloßmann (12), Freund [5]) schließen sich in dem hier zu behandelnden Zeitraum eine ganze Reihe weiterer sehr günstiger Beurteilungen des Verfahrens an (Hering (55, 56), Liepe (83), Klunker (63), Schmitz (109), Kühl (77), Rehfeld (105), Orland-Jensen (98), Patzschke (99), Strecker, Vieth, Weigmann und Martiny [122]). Einwände, um dies vorweg zu nehmen, macht eigentlich nur Binder (25). Er glaubt, daß sich das Verfahren infolge seiner komplizierten Apparatur sehr teuer stellt, was besonders ins Gewicht fallen werde infolge der Unbrauchbarkeit des Apparates bei Ausbruch von Maul- und Klauenseuche<sup>1)</sup>, ferner beanstandet er, daß man kein Mittel besitze, um biorisierte Milch von Rohmilch zu unterscheiden, was zu Unterschiebungen benutzt werden könne. Diese Einwände dürften, wie aus folgendem hervorgehen wird, nicht stichhaltig genug sein, um dem neuen Verfahren nicht die vollste Aufmerksamkeit entgegenzubringen. Da die günstigen Urteile alle ziemlich eindeutig sind, seien nur die beiden Arbeiten von Schmitz (109) und Patzschke (99), die sich in eingehenden Versuchen mit dem Verfahren beschäftigten, herausgegriffen. Schmitz gibt eine Beschreibung und Gebrauchsanweisung des Biorisatorverfahrens mit Abbildungen. Das Prinzip ist eine plötzliche und sehr kurze Erhitzung der Milch auf etwa 75° und eine ebenso plötzliche Abkühlung. Die Erhitzung geschieht dadurch, daß die vorher filtrierte Milch durch einen aus einer Kohlen säurebombe entnommenen Druck von 4 Atmosphären in einen Raum hineinersprüht wird, der durch einen umgebenden entsprechend regulierbaren Dampfraum auf die gewünschte Temperatur gebracht wird. Die Abkühlung erfolgt durch einen gewöhnlichen Liebig-Kühler. Die Versuche ergaben bezüglich des Rohmilchcharakters ein fast völlig befriedigendes Ergebnis, es zeigte sich nur die Labgerinnungsfähigkeit um eine Spur herabgesetzt. Die Abtötung der gewöhnlichen Milchkeime mit Ausnahme der Sporenbildner gelang vollständig, ebenso die Abtötung von in großen Mengen zugesetzten Tuberkelbazillen, letztere sogar schon bei einer Temperatur von 70 bis 73°. Auch dicke Cholera-bazillenaufschwemmungen wurden unter Erhaltung ihrer antigenen Eigenschaften

<sup>1)</sup> Nach § 27 der Ausführungsvorschriften des Bundesrats zum Viehseuchengesetz müssen Sammelmolkereien mit Einrichtungen versehen sein, mit denen Milch sicher und nachweislich auf 90° erhitzt werden kann.

leicht abgetötet, weshalb Verfasser glaubt, daß sich das Verfahren für die Herstellung von Impfstoffen modifizieren ließe. Auch ein Versuch zur Sterilisation von Trinkwasser fiel zur Zufriedenheit aus, Geschmack, Aussehen und Härtegrad blieben unverändert. Ein Versuch, Serum zu sterilisieren, war ungenügend, da das an die Kesselwand spritzende Serum, wo scheinbar eine höhere Temperatur herrschte als im freien Raume, gerann. Um der durch das erwähnte Überleben der Sporenbildner resultierenden Gefahr der Peptonisierung und des Kratzigwerdens der Milch zu begegnen, empfiehlt Verfasser das Einimpfen von Milchsäurebakterien oder das Perhydraseverfahren.

Patzschke fand übrigens ein hitzebeständiges Milchsäurebakterium (*Streptoc. thermoph. lact.* — verträgt Erhitzen auf 75° 3 Minuten, auf 85° 10 Sekunden —) überlebend und empfiehlt auf Grund dieser Tatsache zur Verlängerung der Haltbarkeit und Verhütung des Kratzigwerdens, die biorisierte Milch während 4 bis 6 Stunden bei 44° aufzustellen, um eine Anreicherung des *Streptoc. thermoph. lact.* hervorzurufen. Im übrigen kam der Verfasser zu gleich günstigen Resultaten wie Schmitz. Sämtliche Krankheitserreger, einschließlich der Tuberkel- und Colibazillen, werden bei 75° spätestens in 5 Sekunden abgetötet.

Auch in einer neuesten Arbeit aus dem Reichsgesundheitsamte von Wedemann (131), in der zugleich die gesamte bisher erwachsene Literatur eingehend gewürdigt ist, wird das Verfahren günstig beurteilt.

Kruse (76) erwähnt einen fahrbar hergestellten Trinkwasserbiorisator.

Mit dem Biorisatorverfahren scheint die Milchhygiene um eine bedeutende Errungenschaft bereichert zu sein. Es ist dadurch ermöglicht, die Milch von Krankheitskeimen zu befreien unter vollständiger Erhaltung ihrer Fermente. Der Apparat dürfte sich wohl leicht so modifizieren lassen, daß mit ihm den gesetzlichen Bestimmungen beim Ausbruch von Maul- und Klauenseuche (s. Anmerkung Seite 315) genügt werden kann. In dieser Erwartung wurde wohl auch die Frist für Beschaffung von Milcherhitzern in Preußen seinerzeit hinausgeschoben (44).

### Kochen und heiße Wasserdämpfe.

Das Abkochen zur Bereitung von Trinkwasser im Felde ist allenthalben (Croner (31), Freund (41), Hesse (57), Fürst [46]) empfohlen und in Zusammenhang damit die verschiedenen Modelle (Rietschel-Henneberg, Lautenschläger, Hartmann) der Trinkwasserbereiter. Neuerungen sind auf diesem Gebiete nicht zu verzeichnen.

Schultes (113) empfiehlt einen Apparat, in dem Sputumflaschen in Wasser gekocht werden. Durch Tierversuche stellte er die sichere Abtötung der Tuberkelbazillen fest.

In Verfolgung einer bereits früher angegebenen Methode zur Desinfektion von Stuhl (9) bringt Kaiser (61) zur Desinfektion von Sputum das infektiöse Material in einen Topf mit frischem, ungelöschtem Ätzkalk zusammen, den er im Verhältnis 1: 2 bis 1: 3 mit Wasser von ca. 60° übergießt. Dadurch erreicht er während genügend langer Zeit ( $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde) Temperaturen von 100° und etwas darunter, die in Verbindung mit der chemischen Wirkung des Kalkbreies und Kalkwassers zur Desinfektion genügen.

G. Seiffert und Spiegel (114) fanden, daß im Glycerinbad von 120° die mit Eiter vermischten und an Drahtgaze angetrockneten Sporen von *Baz. subtilis* und *anthracis* in 1 Minute getötet werden und empfehlen daher dieses Verfahren zum Sterilisieren von Instrumenten usw. Im Paraffinölbade dauerte

die Abtötung etwas länger, welchen Unterschied die Verfasser der desinfizierenden Wirkung des Glycerins zuschreiben. Das Glycerin hat im Gegensatz zum Öl noch den Vorteil, daß es sich leicht von den Gegenständen entfernen läßt.

In diesem Zusammenhange seien hier noch Arbeiten erwähnt, die sich mit der Desinfektion von milzbrandhaltigen Häuten in Salzsäure-Kochsalzlösungen beschäftigen und wobei Wärmegrade eine Rolle spielen. Hailer (51) fand folgende Kombination wirksam:

1%	Salzsäure	+	10%	Kochsalz	bei	40°:	9	Stunden
oder 2	„	„	+ 10	„	„	20°:	24	„
oder 2	„	„	+ 10	„	„	40°:	6	„

Die Zeiten sind Minimalzeiten, innerhalb derer in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Abtötung stattfand. Ob eine Schädigung der Häute auftritt, wurde nicht festgestellt. Abt (13) gibt folgende Kombination als zweckmäßig an:

2%	Salzsäure	+	10%	Kochsalz	bei	15—20°:	48	Stunden
oder 1	„	„	+ 10	„	„	40°:	6	„

Nach Ansicht des Verfassers dürften die Häute dabei kaum ungeschädigt bleiben.

Gegenbauer und Reichel (49) stellten auf Grund von Untersuchungen über milzbrandige Felle und Häute eine Tabelle auf, aus der sich bei konstant bleibendem 10%igem Kochsalzgehalt, verschiedener (0,5—2,0%iger) Salzsäurekonzentration und wechselnder Temperatur (20—40°) die jeweils nötige Desinfektionsdauer entnehmen läßt.

Mit der Dampfdesinfektion befaßte sich in eingehenden Versuchen Kutscher (79). Er untersuchte verschiedene, hauptsächlich von Braatz (1, 2, 3) erhobene Einwände, so die Fragen der Vorwärmung, der Durchdringungsdauer und der Art der Dampfzuleitung.

Bezüglich der Vorwärmung unterscheidet er Apparate, die mit einer besonderen Vorwärmungseinrichtung, Rippenheizkörpern, versehen sind, und solche ohne eigentliche Vorwärmeinrichtung.

Die auf erstere bezüglichen Versuche wurden ausgeführt mit einem großen Sterilisierapparat für Verbandstoffe usw. für strömenden Dampf, einem großen Dampfdesinfektionsapparat für gespannten Dampf und einem Vakuum-Formalindesinfektionsapparat (Rubner-Apparat) der Firma F. und M. Lautenschläger. Kutscher kam zu dem Ergebnisse, daß innerhalb der Objekte bei der üblichen Vorwärmungsdauer von 10 bis 15 Minuten ein Temperatur-Anstieg überhaupt nicht stattfindet. Sie könnte also, ohne eine Schädigung der Objekte infolge Kondensation oder eine Beeinträchtigung des Sterilisationserfolges befürchten zu müssen, fortfallen. Die Objekte müssen nur gegen abtropfendes Kondenswasser geschützt werden. In den äußersten Randschichten der Objekte treten bei der jetzigen Betriebshandhabung keine so hohen Temperaturen auf, daß eine nennenswerte Überhitzung des hinterher einströmenden Dampfes eintreten kann. Es wurde nämlich in unmittelbarer Nähe der Heizkörper nach 10 Minuten eine Temperatur von etwa 32°, nach 15 Minuten von 38°, nach 20 Minuten von 49° beobachtet.

Als Apparate ohne eigentliche Vorwärmungseinrichtung diente ein Schimmelbusch-Lautenschlägerscher Verbandstoff-Sterilisator mit Doppel-

mantel und ein Feldsterilisiergerät (nach Art des Kochschen Dampftopfes). Bei den Versuchen mit ersterem Apparat wurde festgestellt, daß die Vorwärmung keine so hohen Grade erreicht, daß eine die Sterilisationswirkung beeinflussende Dampfüberhitzung zu befürchten wäre, gleichgültig, ob die Objekte in den ungeheizten oder den schon angeheizten Apparat gebracht werden. Im Feldsterilisiergerät findet eine Vorwärmung überhaupt nicht statt. Für die Wasseraufnahme der Verbandstoffe usw. ist es praktisch gleichgültig, ob sie vorgewärmt sind oder nicht, ob sie in den kalten oder den schon angeheizten Sterilisator gebracht werden, ob sie in Metalleinsätzen oder in Papierhüllen lagern. Man muß sie nur vor abtropfendem Kondenswasser schützen.

Die großen Schimmelbusch'schen Einsätze mit ihren feinen seitlichen Öffnungen verzögern das Eindringen des Dampfes um  $\frac{3}{4}$  bis 1 Stunde, so daß die Gebrauchsvorschrift, die nur eine Sterilisationsdauer von 45 Minuten vorsieht, für 75 bis 80 Minuten (60 Minuten Durchdringungszeit und 20 Minuten eigentliche Sterilisationsdauer) zu ändern wäre. Für die Kochschen Dampftopf-einsätze sowie für Drahtkörbe genügt die bisherige Sterilisationsdauer.

Bezüglich der Frage der Dampfzuleitung, ob von oben oder von unten, kam Verfasser zu dem Ergebnisse, daß kein Grund vorliegt, von der Zuleitung des Dampfes von oben grundsätzlich abzugehen. Andererseits kann, wenigstens bei kleineren Apparaten, auch die Dampfzuleitung von unten erfolgen, ohne daß eine Herabminderung der sterilisierenden Wirkung zu fürchten wäre, da auch in diesem Falle die Luft aus der Kammer bald verdrängt ist. Die Zuführung aus einer neben der Kammer liegenden Dampfquelle ist dabei nicht nötig, sondern es kann der Dampfwickler unmittelbar unter dem Sterilisiererraum liegen, was die schnelle Füllung des Raumes mit Dampf begünstigt, im Gegensatz zur Zuführung durch ein enges Rohr.

Die Desinfektion mit Dampf in einem Eisenbahnwagen als Desinfektionsraum empfiehlt Friedenthal (42). Nach ihm gelingt es mit Leichtigkeit, einen Güterwagen so abzudichten, daß mit Hilfe einer Heißdampflokobile, die mit etwa 10 bis 20 Pferdekräften arbeitet und etwa 300 cbm Dampf in der Stunde liefert, in 2 Stunden der gesamte Inhalt des Wagens eine Temperatur von etwa 90° angenommen hat. Nicht nur die Erreger von Cholera, Typhus und Ruhr können auf diese Weise abgetötet werden, sondern es gelingt auch nach der Behauptung des Verfassers, mit Hilfe des Abdampfes von Lokomotiven und Lokomotiven in einem Eisenbahnwagen die zur Abtötung von Milzbrand- und Tetanussporen nötigen Temperaturen zu erreichen. In Bahnhöfen kann man Riesendesinfektionsräume bauen, in denen Bagagewagen und ähnliches unausgepackt desinfiziert werden können.

Durch Versuche ist die Arbeit nicht belegt und man wird wohl bezweifeln dürfen, ob die Abtötung sporenhaltigen Materials und eine genügende Desinfektionswirkung in unausgepackten Bagagewagen selbst bei Anwesenheit weniger resistenter Infektionserreger möglich ist.

Blumberg (26) macht Versuche an Ziegelstein- und Holzbaracken von 1200 und 1650 bis 2655 cbm Rauminhalt. Der Dampf wurde aus vier einzylindrigen Hochdrucklokomobilen mit 6 bezw. 7 Atmosphären Druck bezogen. Die Dampfströmung erfolgte am Boden zunächst aus einem durchlocherten, verzweigten Rohrnetz, weiterhin aus dem 10 cm in die Baracke hineinragenden einfachen Rohr. Als Abdichtungsmittel bewährte sich besonders Torfmull.

Es wurden bei einer Einströmungsdauer von etwa 2 Stunden Innentemperaturen von 71 bis 76°, ja bis 96° erreicht. Verfasser schließt daraus, daß auch eine Abtötung der praktisch wichtigsten pathogenen Bakterien, z. B. Cholera-, Pest-, Ruhr-, Typhusbazillen bewirkt wird. Versuche darüber wurden nicht angestellt, die Versuche erstreckten sich vielmehr nur auf Entlausung. Hervorzuheben ist noch, daß die Temperatur in den oberen Partien immer höher gefunden wurde als in den unteren. Endlich glaubt Verfasser, auf die ursprünglich angewendete Vorheizung der Baracken selbst bei Temperaturen von 0° verzichten zu können.

Es dürfte bei solchen niedrigen Temperaturen aber zum mindesten eine unerwünschte Kondensation des Wasserdampfes bewirkt werden.

G. Seifert (115, 116) untersuchte an einer 1000 cbm großen doppelwandigen Holzbaracke die Desinfektionswirkung von eingeleitetem heißem Dampf. Die Dampfquelle bildeten 2 Lokomobile von 5 bzw. 8 Atmosphären Überdruck. Die Zuleitung erfolgte am Boden in Röhren, die mit einer Anzahl von Öffnungen versehen waren. Die Abdichtung erfolgte durch Vernageln mit Brettern, Verschmieren mit Lehm usw. Ein völliges Abdichten ist nicht möglich und auch nicht nötig, da der Dampfverlust nicht allzu groß ist. Bei dieser Versuchsanordnung erreichte Verfasser nach 4stündiger Dampfeinströmung Temperaturen von 60 bis 65° und es waren die an Seidenfäden angetrockneten und an verschiedenen Stellen der Baracke angebrachten Bakterien (Typhus-, Cholera-, Y-Ruhr-, Paratyphus-, Koli- und Pyocyaneus-Bazillen) durchschnittlich nach drei Stunden tot. Bei Dampfzuleitung von oben waren nach 4stündiger Einwirkung die am Boden liegenden Bakterien noch nicht abgetötet. Milzbrand- und Tetanus-sporen waren bei diesen Versuchen mit heißem Dampf allein nicht abgetötet. Diese beschränkte Desinfektion kann aber nach dem Verfasser zu einer vollkommenen gemacht werden, wenn mit dem Dampf gleichzeitig Formalin eingeleitet wird.

Ein Verfahren zur Desinfektion von größeren Räumen, z. B. Bibliotheken, mit Dampf und Formalin beschreibt Kraus (70). Aus einem Dampfkessel wird einerseits Dampf zur Heizung von Heizkörpern entnommen, um unter Benützung eines selbsttätigen Regulators die gewünschte Temperatur (50 bis 60°) zu erreichen, andererseits Dampf für den Formalinvergaser.

Eine solche kombinierte Anwendung von Dampf und Formalin benützte weiterhin Schneidt (111) zur Desinfektion von Eisenbahnwagen. Er konstruierte zu diesem Zwecke einen eigenen Apparat, der im wesentlichen aus einem 2 Liter fassenden, gut abdichtbaren Behälter besteht, in dem das Formalin bzw. Ammoniak durch Zuleitung des Dampfes vom Heizkesselwagen bzw. von der Lokomotive aus in Dampfform übergeführt und mit dem Dampf vermischt in den Eisenbahnwagen geleitet wird. Es werden auf diese Art in allen Teilen des Desinfektionsraumes Temperaturen von 50 bis 65° erreicht. Durch die Kombination von heißem Dampf und Formalin wird im Gegensatz zu dem sonst gebräuchlichen Formalin-Vakuum-Desinfektionsverfahren eine wesentliche Abkürzung der Desinfektionsdauer erzielt — Schneidt schreibt eine Einwirkung von mindestens einer Stunde nach Erreichung der gewünschten Temperatur vor — ohne daß eine Erhöhung der Formalinmenge nötig ist. Es wurden auf 1 cbm Raum 18 ccm Formalin angewendet.

Das Verfahren wurde nachuntersucht zunächst von Jacobitz (58), der fest-

stellte, daß sich auch eine erfolgreiche Tiefenwirkung bei Steigerung der Formalinmenge und der Einwirkungsdauer erzielen läßt. Er tötete vegetative Bakterienformen in der Tiefe bei Verwendung von 30 ccm Formalin auf 1 cbm in 24 Stunden, bei 50 ccm auf 1 cbm in 6 Stunden. Sporenmateriale in der Tiefe wurde durch 50 ccm Formalin auf 1 cbm in 24 Stunden vernichtet.

Weiterhin stellten Lange und Werz (81) eingehende Versuche mit dem Schneidtschen Verfahren an und kamen zu dem Ergebnisse, daß es ein hervorragend wirksames Desinfektionsverfahren sei, das neben der Sicherheit der Wirkung die Vorzüge der Einfachheit, Raschheit und Billigkeit habe. Sie empfehlen die Verwendung von 10 ccm 35%igen Formalins auf 1 cbm bei einer Temperatur von 55° und 1½-stündiger Einwirkungsdauer. Bei kalter Jahreszeit halten sie eine Vorwärmung des Desinfektionsraumes auf 16 bis 20°, die durch die Heizkörper der Wagen bewerkstelligt werden kann, für notwendig, um eine zu starke Kondensation zu vermeiden. Während der Verschußzeit ist jedoch die Heizung abzustellen, da sonst durch die große, von den Heizkörpern ausstrahlende Hitze die relative Feuchtigkeit für die Einwirkung des Formalins zu gering wird und infolgedessen besonders die Bakterien, die in der Nähe der Heizkörper lagern, nicht mehr abgetötet werden, eine Tatsache, auf die auch Löwenstein (85) verweist. Erst kurz vor der Ammoniakleinleitung ist die Heizung wieder anzustellen.

Die bisher erwähnten Arbeiten über Desinfektion unter Zuhilfenahme von Formaldehyd und Wasserdampf entsprechen im Prinzip der sogenannten Kasten-desinfektion und es soll daher in diesem Zusammenhange noch eine Arbeit von Elgström und Erlandsen (39) besprochen werden, die in zahlreichen Versuchen, in denen sie die Art der Infizierung der Objekte und die Lagerung derselben, die Desinfektionsdauer, die Temperatur des Formalinwasserdampf-gemisches, die Formalinmenge und die Luftfeuchtigkeit berücksichtigten, die Desinfektion von Wolldecken in einer Kammer prüften. Für eine praktisch sichere Desinfektionswirkung verlangen die Verfasser, daß die relative Feuchtigkeit der Kammerluft während der ganzen Desinfektionsdauer 80 bis 90% betrage und daß bei einer Füllung, die zwei Wolldecken auf einem cbm entspricht, folgende Desinfektionszeiten und Formaldehydmengen eingehalten werden: bei neuen Wolldecken mindestens 9 Stunden und 20 bis 25 g Formaldehyd pro cbm, bei abgenutzten 35 bis 37 g. Bei Decken, deren Aufsaugungsfähigkeit durch Imprägnierung mit infektiösem Material herabgesetzt ist, 22 Stunden und 45 g Formaldehyd pro cbm. Stark besudelté und beschmutzte Decken müssen auf andere Weise desinfiziert werden. Die Temperatur bei den Versuchen betrug im Durchschnitt 50 bis 60°.

Das gegebene Verfahren, um Gegenstände, die Wasserdampf von ca. 100° nicht vertragen, zu desinfizieren, schien bis zum Jahre 1914 das Formalin-vakuumverfahren nach v. Es-march-Rubnerschem Prinzip zu sein, das darauf beruhte, durch ein Vakuum den Siedepunkt einer wässerigen Formalinlösung soweit unter 100° zu halten, daß empfindliche Objekte nicht mehr geschädigt wurden (50 bis 60°), und diese Herabsetzung von Druck und Temperatur während der ganzen Desinfektionsdauer annähernd gleichmäßig zu erhalten. Dies Verfahren war von Haus aus infolge der zahlreichen nötigen Nebenapparate sehr kompliziert und schwer zu überwachen, auch nicht billig, so daß Verbesserungen und Vereinfachungen ständig erstrebt wurden. Krüger (71) beschreibt

einen solchen Fortschritt in der Konstruktion. Bei dem Apparat (Henneberg-scher Desinfektor, System Döberitz) ist die Desinfektionskammer doppelwandig gebaut, was bewirkt, daß der unten im Zwischenraum des Doppelmantels eintretende Formaldehydwasserdampf sich solange kondensiert, bis die dem Vakuum entsprechende Temperatur (50 bis 55°) erreicht ist. Höher kann sie infolge des von der Luftpumpe erhaltenen Überdruckes nicht steigen, so daß eine Überhitzungsgefahr ausgeschlossen ist. Der Formalinverdampfer ist in dem unteren segmentartigen Raum des Desinfektionsraumes eingebaut, wo durch eine Heizschlange das Formalin verdampft wird. Der Formalinkondensator befindet sich über dem Desinfektionsraum, wodurch ein automatisches Zurückfließen des kondensierten Formalins bewirkt wird.

Ebenfalls der Verbesserung der Vakuum-Apparate dient eine Arbeit von Gg. Mayer (87). Die Versuche sind mit einem Vakuum-Rapid-Desinfektor gemacht, bei dem als Neuerung eingeführt ist, daß das Formalintropfgefäß durch einen Vergaser ersetzt ist und daß an Stelle des Formaldehyds das Polymerisationsprodukt desselben, das Paraform verwendet wird, das wegen seiner Pulverform handlicher ist als Formalin. Außerdem ist es dadurch möglich, eine möglichst große Menge Formalin rasch dem Dampfe zuzuführen. Die Methode soll zwei- bis dreimal billiger als die bisher angewendete sein und soll die Desinfektionsdauer um  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Stunden abkürzen. Hochempfindliche Gegenstände werden in einem Apparat von 2 bis 3 cbm Inhalt bei 50° und 400 g Paraform, alle anderen Gegenstände bei mindestens 50°, aber nicht mehr als 60 und 250 g Paraform  $\frac{5}{4}$  bis  $1\frac{1}{2}$  Stunden desinfiziert.

Spaet (119) kommt auf Grund einer Reihe von Versuchen, die sonst nichts Neues bieten, zu dem Ergebnisse, daß die Vakuumformaldehyd-Desinfektion eine wertvolle Ergänzung der Dampfdesinfektion bildet.

Die Formaldehyd-Dampfdesinfektion ohne Vakuum nahm als erster in bahnbrechender Weise, nachdem von anderer Seite schon diesbezügliche Anregungen (Hoffmann (8), Laifle (10), Dienes (4)) und Versuche (Glaser [6, 50]) gemacht waren, O. Mayer in Angriff. Er führte zunächst (90, 91) Versuche an gewöhnlichen Dampfdesinfektionsapparaten aus, indem er auf der reinen und unreinen Seite aus zwei Formalinlampen nach System Dieudonné-Lang je zwei Liter Formalin und zwei Liter Wasser verdampfte und die Dämpfe von unten in den Apparat einleitete. Damit erreichte er bei einer Temperatur von 60° und ohne verminderten Luftdruck dieselbe Tiefenwirkung wie bei den Kontrollversuchen mit Vakuum-Apparaten (Hennebergscher Universal-Vakuum-Desinfektionsapparat, Modell Döberitz und Formalinvakuum-Dampfdüsendesinfektor, System Weimar 1912). Es war nun Aufgabe der Technik, einen Apparat zu konstruieren, in dem die Zuführung der Formaldehyddämpfe von der reinen Seite aus möglich und eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Dämpfe, genügend lange Einwirkung bei einer 70° nicht überschreitenden Temperatur und möglichst geringe Kondensation gewährleistet war. Diese Aufgabe scheint durch den nach den Angaben O. Mayers konstruierten Universal-Formalindesinfektor ohne Vakuum der Firma Hartmann-Berlin in glücklicher Weise gelöst zu sein. O. Mayer (94) und Krüger (72, 73, 74) geben an der Hand von Abbildungen Beschreibungen des Apparates. Das Wesentliche des Apparates besteht darin, daß der Desinfektionsraum doppelwandig ist. Durch diesen mit Wasser gefüllten Doppelmantel ist zunächst eine Vorwärme-

einrichtung geschaffen, wodurch eine entsprechende Aufnahmefähigkeit der zu desinfizierenden Gegenstände für die Formalindämpfe ermöglicht wird, weiterhin wird mit Hilfe dieses Wassermantels und eines Regulators die für die eigentliche Desinfektionsdauer gewünschte Temperatur erhalten. Das Formalindampfgemisch wird am Boden eingeführt und möglichst gleichmäßig verteilt. O. Mayer (94, 95) berichtet über Versuche mit diesem neuen Apparat, die zu sehr befriedigenden Ergebnissen führten. Er erreichte bei Verwendung von 4 Litern Formalin und 4 Litern Wasser, bei einer Desinfektionsdauer von 2 Stunden und einer durchschnittlichen Temperatur von 50 bis 60° die Vernichtung von Sporenmaterial auch in der Tiefe (im Innern von Federkissen und 8 fach zusammengelegten Decken, so daß dieser Apparat den Vakuumapparaten zum mindesten ebenbürtig ist. In den Apparaten kann auch mit strömendem gespanntem Wasserdampf desinfiziert werden, auch sind sie fahrbar hergestellt. Neben der viel einfacheren Handhabung gegenüber den Vakuum-Apparaten fallen noch die billigeren Anschaffungs- und Betriebskosten ins Gewicht. Eine Schädigung des Desinfektionsgutes tritt nicht ein.

Auch von anderer Seite (siehe Gutachten von v. Gruber, bei Krüger (72) und O. Mayer [95]) wurde sowohl die Neuheit als auch die Brauchbarkeit des Verfahrens anerkannt. An diesen Ergebnissen konnten auch verschiedene von hygienischer (G. Mayer [88, 89]) und technischer (Kratsch [68, 69]) Seite erhobenen Einwände scheinbar nichts mehr ändern. Entsprechende Erwiderungen erfolgten von O. Mayer (92, 93, 96) und Krüger (75).

Süpfle (125) untersuchte an einem solchen Hartmannschen Apparat, ob es nicht möglich wäre, mit der Formalinmenge herabzugehen und fand, daß bei wenig Objekten schon  $\frac{3}{4}$  Liter Formalin und  $1\frac{3}{4}$  Liter Wasser bei 2 Stunden Desinfektionsdauer zur wirksamen Desinfektion genügten, während bei reichlicher Beschickung als Optimum bei einer Desinfektionsdauer von 2 Stunden und einer Innentemperatur von 55 bis 59° in dem ca. 3,3 cbm fassenden Desinfektionsraum 2 Liter Formalin und 3 Liter Wasser genügten, um Milzbrandsporen abzutöten.

Apparate, die auf dem gleichen Prinzip beruhen, wurden auch von anderen Firmen gebaut, so von der Deutschen Desinfektions-Zentrale Berlin, beschrieben von Ebert (35, 36) und von der Apparatebau-Anstalt und Metallwerke A.-G. in Weimar, beschrieben und durch Versuche erprobt von Croner (32).

In diesem Zusammenhange sei noch erwähnt, daß Baumgarten (22, 23) versuchte, Naphthalin zu Desinfektionszwecken zu benützen. Er führte 200 g Naphthalin durch Erhitzen auf 217° in Dampfform über und leitete diesen Dampf in eine 0,1 cbm große Kammer, die auf eine Temperatur von 60 bis 80° gebracht war. Er will damit günstige Resultate erreicht haben und zwar sei es ihm gelungen, bei 70° Cholera-, Ruhr-, Typhus- und Koli-Bazillen nach längstens 3 Stunden, bei 80° nach 2 Stunden, sicher zu töten. Für Abtötung von Milzbrandsporen sind scheinbar 4 Stunden bei 80° notwendig.

Ickert (59) kam auf Grund von Versuchen, die jedoch ungünstiger angeordnet waren als die Baumgartenschen, zu der Anschauung, daß das Naphthalin nicht zur Desinfektion geeignet sei und empfiehlt das Verdampfen von Karbolsäure.

In neuerer Zeit konnte Süpfle (127) in Verfolgung seiner eingangs erwähnten Versuche über optimale Nährböden für die Praxis der Formaldehyd-Raum-

desinfektion den Nachweis führen, daß die bisher geltende Anschauung, es genüge eine  $3\frac{1}{2}$ stündige Einwirkung von 5 g Formaldehyd auf 1 cbm Rauminhalt bei Übersättigung der Luft mit Wasserdampf zur Tötung von Diphtheriebazillen, Streptokokken, Staphylokokken, Tuberkelbazillen und Milzbrandsporen mittlerer Resistenz, nicht richtig sei, sondern daß höhere Formaldehydmengen oder längere Einwirkungszeiten nötig seien. Für Milzbrandsporen fand er eine Einwirkung von 15 g Formaldehyd auf 1 cbm 7 Stunden lang für notwendig zur Abtötung, für Diphtheriebazillen 5 g Formaldehyd 6 Stunden lang oder 7,5 g Formaldehyd  $3\frac{1}{2}$  Stunden lang.

Als größere Neuanlagen für Desinfektion seien angeführt:

Ebert (37) beschreibt die Desinfektionsanlage der Festung Krakau. Es kam dort ein Vakuumform-Desinfektions-Apparat der Österreichischen Desinfektions-Zentrale, Wien-Bodenbach, zur Aufstellung, der es ermöglicht, Dampfdesinfektionen mit gespanntem Dampf und Formaldehyd-Desinfektion unter Vakuum vorzunehmen.

Die Stadt Neukölln (33) stellte 4 große Desinfektionsapparate von der Apparate-Bauanstalt A.-G. Weimar und Rudolf Hartmann-Berlin auf. Einer der letzteren ist für Vakuumformalin-Desinfektion eingerichtet.

Ein Formalinvakuumapparat wurde als Entkeimungsanlage für die Wiener städtische Straßenbahn gebaut (40).

In einer neuen Desinfektionsanstalt der Stadt Bochum (130) wird der Dampf-erzeuger mit Gas geheizt und dabei durch eine Drosselung die Dampf- und Wasserzufuhr reguliert.

Schmitz (110) und Böhm (28) beschreiben die Einrichtung von Eisenbahnzügen zu Desinfektionszwecken.

Ebert (38) gibt eine Beschreibung der verschiedenen Vorwärmungssysteme und kommt zu dem Schlusse, daß das doppelmantelige System zu bevorzugen sei.

Eine ganze Reihe von Autoren behandeln Improvisationen auf dem Gebiete der Dampfdesinfektion, so Fürst (47, 48), Allhoff (14, 15), Ruß (108), Stiassny (121), Uhlenhuth und Olbrich (128, 129), Wegener (132), Dobbertin (34), Berghaus (24), Seiffert (117), Bass (21), Rauch (102, 103), Ohm (97), Blumberg (27), Bofinger (29). Eine Zusammenstellung von solchen Improvisationen erfolgte von Wolf (136). Prinzipiell Neues ist darunter nicht zu verzeichnen.

Kossowicz und Nassau (67), Kossowicz (64, 65, 66) und Kallert (62) beschäftigen sich mit der Frage der Fleischkonservenbereitung. Es ist daraus zu entnehmen, daß für rohes Fleisch in Büchsen von 250 g eine Sterilisierungsdauer von 70 Minuten bei einem Druck von  $1\frac{1}{4}$  bis  $1\frac{1}{2}$  Atmosphären entsprechend einer Temperatur von 123 bis 127° zu verlangen ist. Kallert erachtet für Büchsen von 400 g bei einer Sterilisierungsdauer von 70 Minuten eine Temperatur von 120,5° für genügend.

Bezüglich der Tierkadaver-Beseitigung sei erwähnt, daß man aus wirtschaftlichen Gründen von dem früher geübten Verbrennen (Korische Verbrennungsöfen) abkam und Apparate konstruierte (System Podewils, Goslar, Heiß-Nießen), in denen die Kadaver und Schlachthofabfälle bei einem Druck von 2 bis 3 Atmosphären entsprechend einer Temperatur von 130 bis 140° einschließlich der Knochen vollkommen zerkocht und damit natürlich auch sterilisiert werden,

um dann weiter zu Fett und Futtermittel verarbeitet zu werden. Näheres über neue Apparate siehe bei Bongert (30) und Reich (106).

Als wichtigste Ergebnisse aus der umfangreichen Literatur über Dampfdesinfektion lassen sich herauschälen,

1. daß die Sterilisationsdauer für die großen Schimmelbusch'schen Einsätze von bisher 45 Minuten auf 75 bis 80 Minuten zu erhöhen ist;
2. daß es bei entsprechender Anordnung gelingt, große Räume, wie Eisenbahnwagen und Baracken mit Dampf zu desinfizieren, besonders unter gleichzeitiger Anwendung von Formaldehyd;
3. daß in den Formalindampfdesinfektions-Apparaten ohne Vakuum ein, was desinfektorische Wirkung anlangt, den Vakuumapparaten mindestens gleichwertiger, was Kosten und Einfachheit der Bedienung betrifft, ihnen überlegener Ersatz geschaffen ist;
4. daß die Benützung optimaler Nährböden zur Nachkultur besonders für die Formaldehyd-Raumdesinfektion lehren wird, daß bisher die Formaldehydmenge bzw. die Einwirkungsdauer zu niedrig bemessen war.

#### Literatur vor 1914.

1. Braatz, Zur Dampfdesinfektion in der Chirurgie. Münch. med. Wochenschr. 1901. 55.
2. — Zur Dampfdesinfektion in der Chirurgie. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 65, 541. 1902.
3. — Fortschritte in der Theorie und Praxis der Dampfdesinfektion. Zeitschr. f. Krankenpflege und klin. Therapie 1911. 195.
4. Dienes, Über Tiefenwirkung des Formaldehyds. Zeitschr. f. Hyg. 73, 43. 1913.
5. Freund, Das Biorisatorverfahren nach Dr. Lobeck. Molkereizeitung Hildesheim. 1913. 1189.
6. Glaser, Vorschritt über die Verhütung und Bekämpfung der Infektionskrankheiten im k. u. k. Heere. Wien 1911.
7. Graßberger, Die Desinfektion. Handbuch der Hygiene von Rubner, v. Gruber, Ficker. 1913.
8. Hoffmann, Rück- und Ausblicke auf dem Gebiete der praktischen Desinfektion. Berlin 1913. Mittler & Sohn.
9. Kaiser, Über ein einfaches Verfahren, infektiöse Stühle zu desinfizieren. Arch. f. Hyg. 78, 129. 1913.
10. Laifle, Zur Theorie und Praxis der Formaldehyd-Vakuumdesinfektion. Gesundheitsingenieur. 765. 1912.
11. Lobeck, Ein neues Verfahren zur Herstellung einwandfreier Trinkmilch. Deutsche med. Wochenschr. 1912. 2082.
12. Schloßmann, Über keimfreie Rohmilch. Arch. f. Kinderheilk. 60—61, 676. 1913.

#### Literatur der Jahre 1914 mit 1919.

13. Abt, Essais de stérilisation des spores charbonneuses. Annal. de l'Inst. Pasteur 28, 149. 1914.
14. Allhoff, Desinfektion infektiöser Kleiderstoffe und Entlausung im Felde. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1915. 244..
15. — Fahrbarer Desinfektionsapparat. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1915. 247.
16. Anleitung zur Prüfung der Dampfdesinfektions-Apparate (Bayern). Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1914. 2. Beil. S. 52.
17. Ayers und Johnson, Pasteurization in bottles and the process of bottling hat pasteurized milk. Journal of infect. Diseases. 14, 217.. 1914.
18. Ayers, Henry, Bowen, John und Johnson, Cooling hat bottled pasteurized milk by forced sir. U. S. Depart. of. Agricult. Bur. of. anim. Industr. Bull. 420. 1916.
19. Baerthlein, Der Vorndransche Heißluftapparat und seine Wirkungsweise gegenüber Läusen, Nissen und bakteriellen Keimen. Zentralbl. f. Bakteriologie. Orig.-Bd. 78, 527. 1916.

20. Barthel und Stenström, Die Einwirkung der Dauerpasteurisierung auf die Tuberkelbazillen in der Milch. Molkereizeitung Hildesheim 1915. 983.
21. Bass, Neue Vorrichtungen zur feldmäßigen Desinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1916. 991.
22. Baumgarten, Über ein neues Entseuchungs- und Entlausungsverfahren. Münch. med. Wochenschr. 1917. 434.
23. — Ersatzverfahren für Formalinraumdesinfektion. Deutsche med. Wochenschr. 1917. 1540.
24. Berghaus, Desinfektion im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1915. 422.
25. Binder, Biorisation und Enzymmilch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1914. 121.
26. Blumberg, Über Massenentlausung und Desinfektion von Gefangenenlagern durch Lokomobilen. Med. Klin. 1915. 837.
27. — Über behelfsmäßig herstellbare Anlagen zur Entlausung und Desinfektion im großen. Öffentliche Gesundheitspflege 1918. H. 10.
28. Böhm, Ein Bade- und Desinfektions-Eisenbahnzug. Gesundheitsingenieur 1919. 233.
29. Bofinger, Transportabler behelfsmäßiger Entlausungs- und Desinfektions-Apparat. Münch. med. Wochenschr. 1918. 354.
30. Bongert, Die Gewinnung von Ersatzfuttermitteln aus Tierkadavern usw. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1917. 289, 309, 339.
31. Croner, Trinkwassersterilisation im Felde. Deutsche med. Wochenschr. 1914. 1734.
32. — Über Desinfektion und Entlausungsversuche mit dem fahrbaren Dampfdesinfektions-Apparat Type O A F der Apparatebauanstalt und Metallwerke A.-G. (vormals Gebrüder Schmidt u. Richard Brauer) in Weimar. Gesundheit 1917 Nr. 1.
33. Die neue Desinfektionsanstalt der Stadt Neu-Kölln. Gesundheit 1916. 7.
34. Dobbertin, Behelfsmäßiger Desinfektionsapparat fürs Feld. Deutsche med. Wochenschr. 1915. 1430.
35. Ebert, Fahrbare Desinfektions-Apparate im Kriege. Gesundheitsingenieur 1915. 87.
36. — Desinfektionsautos. Gesundheit 1914. 530.
37. — Die neue Desinfektionsanlage der Festung Krakau. Gesundheitsingenieur 1915. 182.
38. — Systeme der Vorwärmung bei Desinfektions-Apparaten. Gesundheitsingenieur 1914. 694.
39. Elgström und Erlandsen, Untersuchungen über Woldeckendesinfektion mit Formaldehyd. Zeitschr. f. Hyg. 76, 1. 1914.
40. Entkeimungsanlage der Wiener städt. Straßenbahnen. Die Zeit. Wien, 28. Dezember 1915.
41. Freund, Die Bereitung keimfreien Trinkwassers im Felde. Pharm. Zentralhalle. 1915. 49.
42. Friedenthal, Über Massendesinfektion im Felde mit Hilfe von Heißdampflokomobilen. Münch. med. Wochenschr. 1915. 281.
43. Friedmann, Beiträge zur Bekämpfung der Kleiderläuse in Kleidern. Zentralbl. f. Bakteriol. Original-Bd. 77, 320. 1916.
44. Frist zur Beschaffung von Milcherhitzern für Sammelmolkereien. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1914. 316.
45. Fritsch, Zur Entseuchung der Eisenbahnpersonenwagen. Österr.-ungar. Eisenbahnblatt. 16. Sept. 1915.
46. Fürst, Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Ergebn. d. Hyg. Bakteriol. 2, 109. 1917.
47. — Ein improvisierter Desinfektionsapparat für den Feldlazarettbetrieb. Münch. med. Wochenschr. 1915. 462.
48. — Improvisation der Desinfektion im Felde. Ergebn. d. Hyg. Bakteriol. 2, 143. 1917.
49. Gegenbauer und Reichel, Zur Desinfektion milzbrandiger Felle und Häute. Zeitschr. f. öffentl. Gesundheitspflege. 1916. 1.
50. Glaser, Über die Tiefenwirkung von Formaldehyddämpfen in Dampfdesinfektionsapparaten mit und ohne Einrichtung verminderten Luftdruckes. Gesundheitsingenieur 1914. 311.
51. Hailer, Die Abtötung von Milzbrandsporen an Häuten und Fellen durch Säurekochsalzlösungen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. 47, 69. 1914.

52. Hartmann, Die Bekämpfung der Kleiderläuse durch trockene Hitze. *Med. Klin.* 1915. 1079.
53. Hartmann und Preßburger, Zur Frage der Entlausung und Desinfektion anlässlich der Demobilisierung. *Med. Klin.* 1917. 710.
54. Heine, Vorteile bewegter Heißluft im Vergleiche zum strömenden Wasserdampf. *Der prakt. Desinfektor* 1915. 109.
55. Hering, Biorisation und Enzymamilch. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene* 1914. 55.
56. — Über die etwaige Bedeutung infizierter Milch für die Widerstandsfähigkeit der damit ernährten Individuen. *Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene* 1916. 151.
57. Hesse, Die Hygiene im Stellungskriege. *Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog.* 2, 1. 1917.
58. Jacobitz, Die Desinfektion von Eisenbahnwagen mit dem Schneidtschen Formalindampfapparat. *Hyg. Rundschau* 1917. 109.
59. Ickert, Ersatzverfahren für die Formalinraumdesinfektion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1917. 1172.
60. Kämnitz, Zur Dauerpasteurisierung der Milch. *Molkereizeitung Hildesheim* 1915. 1020.
61. Kaiser, Zur Sputumdesinfektion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1918. 68.
62. Kallert, Herstellung von Fleischkonserven. *Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel.* 1917. 356.
63. Klunker, Biorisator. *Molkereizeitung Hildesheim* 1914. Nr. 33 u. 34.
64. Kossowicz, Sterilisierung und Keimgehalt von Fleischkonserven. *Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel.* 1916. 69.
65. — Sterilisierung und Keimgehalt von Fleischkonserven. *Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel.* 1917. 491.
66. — Die Sterilisation von Fleischkonserven und die Betriebskontrolle. *Chemiker-Zeitung* 1917. 211.
67. Kossowicz und Nassau. Beiträge zur Bakteriologie und Technologie der Fleischkonservenfabrikation. *Wiener tierärztl. Monatsschr.* 1916. 81.
68. Kratsch, Der neue Universal-Desinfektor ohne Vakuum. *Gesundheitsingenieur* 1916. 510.
69. — Die Formalindesinfektion mit und ohne Vakuum. *Der praktische Desinfektor* 1917. 25 u. 134.
70. Kraus, Die Formaldehyddesinfektion. *Heilanstalt.* 1915. 61.
71. Krüger, Formaldehyd-Vakuumdesinfektions-Apparat. *Fortschritt in ihrer Konstruktion. Gesundheitsingenieur.* 1914. 73.
72. — Der neue Universal-desinfektor ohne Vakuum. *Gesundheitsingenieur* 1916. 225 u. 297.
73. — Hartmanns Uniformol-Desinfektor. *Der prakt. Desinfektor.* 1916. 97.
74. — Der neue Universal-desinfektor ohne Vakuum. *Dermatol. Wochenschr.* 1916. 225.
75. — Der neue Universal-desinfektor ohne Vakuum. *Gesundheitsingenieur* 1916. 511.
76. Kruse, Zur Entkeimung von Trinkwasser im Felde. *Münch. med. Wochenschr.* 1915. 1157.
77. Kühl, Pasteurisierung der Milch. *Pharm. Zentralhalle* 1916. 595.
78. Kutscher, Prüfung des Vorndranschen Entseuchungs-Apparates. *Münch. med. Wochenschr.* 1916. 337.
79. — Experimentelle Untersuchungen über einige Fragen aus dem Gebiete der Dampfdesinfektion. *Zeitschr. f. Hyg.* 77, 534. 1914.
80. Lange, Über Desinfektion mit trockener Heißluft. *Zeitschr. f. Hyg.* 82, 327. 1916.
81. Lange und Wenz, Versuche über die Desinfektion von Eisenbahnwagen nach dem Schneidtschen Verfahren. *Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig.-Bd.* 79, 398. 1917.
82. Lichtenstein, Heißluft-Händedesinfektion. *Münch. med. Wochenschr.* 1918. 703.
83. Liepe, Etwas über das neue Lobecksche Biorisationsverfahren zur Entkeimung der Milch. *Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene.* 1914. 156.
84. Loeffler, Ein kurzer Überblick über die Entwicklung des Desinfektionswesens in Preußen. *Zeitschr. f. Medizinalbeamte* 1914. 571.
85. Löwenstein, Zur Frage der Wohnungsdesinfektion mit Formaldehyd. *Zeitschr. f. Hyg.* 78, 363. 1914.

86. Matsuda, Über Trockenerhitzung von Immuns Serum. Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig.-Bd. 75, 83. 1915.
87. Mayer, Gg., Versuche mit Formaldehyd-Vakuumdesinfektion. Gesundheitsingenieur 1914. 149.
88. — Über die Tiefenwirkung von Formaldehyddämpfen in Dampfdesinfektions-Apparaten mit und ohne Einwirkung verminderten Luftdruckes. Münch. med. Wochenschr. 1914. 344.
89. — Über die Tiefenwirkung von Formaldehyddämpfen usw. Gesundheitsingenieur 1914. 310.
90. Mayer, O., Über die Tiefenwirkung von Formaldehyddämpfen usw. Münch. med. Wochenschr. 1914. 132.
91. — Über die Tiefenwirkung von Formaldehyddämpfen usw. Gesundheitsingenieur 1914. 93.
92. — Über die Tiefenwirkung von Formyldehyddämpfen usw. Münch. med. Wochenschr. 1914. 456.
93. — Über die Tiefenwirkung von Formaldehyddämpfen usw. Gesundheitsingenieur 1914. 310.
94. — Versuchsergebnisse mit dem neuen Dampf- und Formalindesinfektionsapparat. Gesundheitsingenieur 1914. 761.
95. — Die Formalindesinfektion mit und ohne Vakuum. Der prakt. Desinfektor 1917. 61.
96. — Die Formalindesinfektion mit und ohne Vakuum. Der prakt. Desinfektor 1918. 12.
97. Ohm, Eine neue, der Vorschrift für Militärfahrzeuge entsprechende Bade- und Desinfektionseinrichtung für den Feldgebrauch. Münch. med. Wochenschr. 1917. 37.
98. Orla-Jensen, Der Biorisator. Milchwirtschaftl. Zentralbl. 1915. 273.
99. Patzschke, Über die Widerstandsfähigkeit von Bakterien gegenüber hohen Temperaturen und das Lobecksche Biorisierverfahren. Zeitschr. f. Hyg. 81, 227. 1916.
100. Preßburger, Die Bekämpfung der Kleiderläuse durch trockene Hitze. Med. Klin. 1915. 673.
101. Pronai, Der Hartmannsche Entlausungskasten. Wien. med. Wochenschr. 1917. 1993.
102. Rauch, Der Grubendesinfektor. Wien. klin. Wochenschr. 1916. 537.
103. — Die häufigsten Fehler bei behelfmäßigen Entkeimungsanlagen im Felde. Wien. klin. Wochenschr. 1917.
104. Rautmann, Untersuchungen über den Desinfektionswert stark bewegter trockener Heißluft. Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig.-Bd. 77, 50. 1916.
105. Rehfeld, Zur städtischen Milchversorgung während der Kriegszeit. Korrespondenzbl. d. ärztl. Kreis- u. Bezirksvereine im Königreich Sachsen. 1915. Nr. 18.
106. Reich, Neuere Tierkörperverwertungsapparate. Gesundheitsingenieur 1918. 409.
107. Rost, Die Heizsondenbehandlung der chronischen Gonorrhoe und der Strikturen der Harnröhre. Münch. med. Wochenschr. 1917. 1345.
108. Ruß, Eine neue Improvisation eines Dampfdesinfektionsapparates für die Truppen im Felde. Der Militärarzt. 1915. 337.
109. Schmitz, Über die Leistungsfähigkeit des Lobeckschen Milchsterilisierverfahrens (Biorisation). Zeitschr. f. Hyg. 80, 233. 1915.
110. — Beiwagen der Lazarettzüge. Eisenbahntechnische Zeitschr. Jahrg. 10. Nr. 5 u. 6.
111. Schneidt, Ein Desinfektionsapparat für den Eisenbahnbetrieb. Hyg. Rundsch. 1916. 309.
112. Schürmann, Ein kombinierter Apparat zur Sterilisierung von Glassachen usw. Deutsche med. Wochenschr. 1917. 809.
113. Schultes, Ein vereinfachter Sputumdesinfektionsapparat. Zeitschr. f. Tuberkul. 1914. 569.
114. Seiffert, G. und Spiegel, Über die Verwendung des Glycerins zur Sterilisation von Instrumenten. Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig.-Bd. 74, 518. 1914.
115. Seiffert, G., Desinfektion großer Räume. Münch. med. Wochenschr. 1915. 1353.
116. — Dampfdesinfektion großer Räume. Arch. f. Hyg. 85, 41. 1915.
117. Seiffert, Ein Entlausungs-Apparat am Kranken- und Lazarettzug. Münch. med. Wochenschr. 1915. 764.

- 328 Hans Schmitt: Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion.
118. Seligmann und Sokolowsky, Untersuchungen an einem Entlausungs-ofen. Münch. med. Wochenschr. 1915. 962.
119. Spaet, Über Vakuumformaldehyddesinfektion. Öffentl. Gesundheitspflege 1916. 106 u. 129.
120. Stassano, De la stérilisation des cultures ou des émulsions microbiennes par la chaleur, sous couche mince. C. r. Acad. des Sciences. 160, 820. 1915.
121. Stiassny, Ein improvisierter Desinfektor zum Gebrauch im Felde. Der Militärarzt 1915. 233.
122. Strecker, Vieth, Weigmann und Martiny, Biorisatorerhitzer. Arbeiten der Deutschen Landwirtschafts-Gesellschaft 1916. 50.
123. Süpfle und Dengler, Die Bedeutung optimaler Nährböden zur Nachkultur bei der Prüfung von Desinfektionsverfahren. Arch. f. Hyg. 85, 189. 1916.
124. Süpfle, Über die Resistenz der Bakterien und ihre experimentelle Prüfung. Sitzungsbericht der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München. 30, 1914. 42. 1916. München (J. F. Lehmann). 1917.
125. — Über die Brauchbarkeit des Otto Mayerschen Formalindesinfektions-Apparates ohne Vakuum. Münch. med. Wochenschr. 1917. 1411.
126. — Weitere Untersuchungen über optimale Nährböden zur Nachkultur bei der Prüfung von Desinfektionsverfahren. Arch. f. Hyg. 87, 232. 1918.
127. — Über die Wirksamkeit der Formaldehyd-Raumdesinfektion. Arch. f. Hyg. 87, 235. 1918.
128. Uhlenhuth und Olbrich, Improvisation von Dampfdesinfektions-Apparaten und Entlausungsanstalten im Felde. Med. Klin. 1915. 447.
129. — Anleitung zur Improvisation und Betrieb von kleineren und mittleren Entlausungsanstalten. Med. Klin. 1915. 776.
130. Vom Tage, Der praktische Desinfektor. 1916. 107.
131. Wedemann, Versuche mit dem Lobeckchen Biorisator. Arb. a. d. Reichsgesundheitsamte 51, 397. 1919.
132. Wegener, Improvisation eines Apparates zur Abtötung von Kleiderläusen. Med. Klin. 1915. 807.
133. Weigmann, Die Pasteurisation der Marktmilch. Ein neuer Apparat für Pasteurisierung großer Mengen im laufenden Betrieb. Molkereizeitung Hildesheim 1915. 901 u. 911.
134. Weihmann, Heißluft-Händedesinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1918. 892.
135. Weiß, Desinfektionsversuche mit dem Hartmannschen Entlausungskasten. Arch. f. Hyg. 88, 40. 1918.
136. Wolf, Die Improvisation von Dampfdesinfektionsapparaten. Dresden. Volkswohlfahrt. 1916.

**ERGEBNISSE**  
**DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-**  
**FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**H. CHR. NUSSBAUM**

**DIE TECHNISCHEN UND WIRTSCHAFTLICHEN GESICHTSPUNKTE FÜR DIE  
GESTALTUNG DER NEUSIEDLUNGEN UND DIE HERSTELLUNG DER NEUBAUTEN  
VON HEIMEN UND BESCHIEDENEN WOHNUNGEN**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.  
Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.  
Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.  
Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.  
Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.  
Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.  
Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.  
Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.  
Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleswijk.  
Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süpfle.  
Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serundiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.  
Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.  
Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)  
Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)  
Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)  
Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.  
Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)  
Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pflüger und Dr. W. Halle.  
Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.  
Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.  
Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.  
Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)  
Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 3 Abb.)  
Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.  
Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)  
Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.  
Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.  
Über rationelle Massenernährung. Von Privatdozent Dr. Alfred Gigon.  
Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.  
Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)  
Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)  
Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)  
Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.  
Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.  
Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.  
Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malarisähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.  
Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.  
Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klinger.  
Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.  
Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neubauten und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.  
Die Immunisierung gegen Maleus. Von Dr. A. Marxer.  
Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.  
Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

# VIII. Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen.

Von

H. Chr. Nußbaum-Hannover.

## Einleitung.

Die Bestrebungen, Kriegerheimsiedlungen zu schaffen und die Wohnungsnot durch Neubauten zu beheben, finden ein wesentliches Hemmnis an der Kostenvermehrung, die durch die Höhe der Arbeitslöhne und der Baustoffpreise geschaffen ist. Der Kohlenmangel bewirkt, daß Eisenträger, Ziegel und Zement nur in unzureichender Menge beschafft werden können. Man ist daher hauptsächlich auf Baustoffe angewiesen, die zu ihrer Erzeugung keiner oder geringer Kohlenmengen bedürfen, und muß ferner trachten, durch weise Sparsamkeit die Herstellungskosten der Siedlungen und Neubauten herabzusetzen, um einer allgemeinen Mietsteigerung von außerordentlicher Höhe entgegenzuwirken.

Zwar bleibt der Weg, die gegenüber den Preisen von 1913 entstehenden Mehrkosten der Siedlungen und Neubauten von der Allgemeinheit tragen zu lassen. Aber die vom Reichstag für diesen Zweck bereits bewilligten Summen dürften hierzu kaum ausreichen, weil das Wohnungsbedürfnis in Stadt und Land ein ungemein großes ist. Die übrigen Zuschüsse durch öffentliche Sammlungen, freiwillige Hergaben usw. scheinen nicht beträchtlich ausgefallen zu sein. Man hört nichts mehr von ihnen, seit die öffentliche Sammlung abgeschlossen ist. Die Mehrzahl der Gemeinden wünscht für ihre Zuschüsse ganz oder zur Hälfte Ersatz durch das Reich oder den Staat. So muß durch jenes Sparen mindestens erstrebt werden, daß die verfügbaren Zuschüsse zur Behebung der Wohnungsnot und zur Heimstättensiedlung ausreichen.

Allerdings würde auch der Vorschlag von Adolf Damaschke zu diesem Ziele führen, scheint jedoch für unsere Finanzwirtschaft nicht annehmbar zu sein, da trotz seiner Befürwortung durch angesehene Fachmänner die maßgebenden Behörden ihn überhaupt nicht erwähnen. In den Jahren 1871 bis 1873 ist er zur Behebung der damals herrschenden Wohnungsnot den Regierungen ebenfalls vergeblich unterbreitet. Dieser Vorschlag geht dahin, für

die gesamten Neusiedlungs- und Baukosten zinsloses Geld zur Verfügung zu stellen, indem das Reich oder die Einzelstaaten Darlehenskassenscheine für diesen Zweck ausgeben, die durch Tilgungshypotheken Sicherheit erhalten. Die Tilgung würde mit etwa 2 v. H. erfolgen können, ohne die Mietpreise wesentlich höher werden zu lassen, als sie zur Zeit sind, also verhältnismäßig rasch die Wiedereinlösung dieser Darlehenskassenscheine gestatten. Nach diesem Zeitpunkte wären sämtliche Siedlungen schuldfreies Eigentum des Geldhergebers, falls für die Heimstätten nicht vorgezogen wird, sie durch die Tilgung allmählich in das Eigentum der Inhaber übergehen zu lassen.

Doch auch dann, wenn dieser Vorschlag sich durchführen lassen sollte, würde eine sparsame Bauweise den Vorzug verdienen, solange sie die Güte der Neubauten nicht beeinträchtigt. Denn je billiger die Siedlungen sich stellen, um so frühzeitiger lassen die Darlehenskassenscheine sich wieder einziehen und belasten die Finanzkraft Deutschlands nicht mehr, falls man nicht vorzieht, die Miete oder die Jahrestilgung niedriger zu halten.

Die Art des Sparens bedarf jedoch sorgfältiger Erwägungen, wenn es ohne Nachteil bleiben soll. Das billige Bauen führt nicht ohne weiteres zu einem befriedigenden Ziele. Noch weniger würden oberflächliche Berechnungen dies tun. Mit weitschauendem Auge ist sorgfältig zu erwägen, auf welche Weise der wahre Nutzen sich erreichen läßt.

So werden z. B. etwaige Mehrkosten für den Wärme- und Wetterschutz des Hauses reichlich aufgewogen durch die Verbilligung der Anlage und des Betriebes der Heizung. Die hierdurch erzielte Kohlenersparnis ist nicht nur für die Inhaber bescheidener Heime oder Wohnungen bedeutungsvoll, sondern auch volkswirtschaftlich von erheblichem Wert. Ausgaben für die erhöhte Haltbarkeit der Verputzungen, der Dachdeckung, der Spengler- und Schlosserarbeiten u. dgl. machen sich bezahlt durch die Ermäßigung der Nachputzungen und der Wiederherstellungsarbeiten, sowie durch die längere Haltbarkeit und Benutzbarkeit der Häuser. Ganz besonders bedeutungsvoll sind in der letzteren Richtung die Maßnahmen zur Vorbeugung des Auftretens von Trockenfäule und Hausschwamm. Die Aufwendungen für sie machen sich hundertfältig bezahlt und die Heimstätte muß unbedingt gegen diese Holzkrankheiten geschützt werden. Denn ihr Erwerber pflegt wirtschaftlich nicht kräftig genug zu sein, die hohen Kosten zu tragen, die zur Vernichtung dieser Schädlinge und für die Wiederherstellung der durch sie heimgesuchten Bauten entstehen.

Keinesfalls darf das Sparen das von den Siedlungen ihren Bewohnern gebotene Wohlbefinden und Wohlbehagen beeinträchtigen oder die Haltbarkeit der Neubauten herabsetzen, ihre Wärmeverhältnisse oder ihre Trockenerhaltung ungünstig gestalten. Vielmehr wird man trachten müssen, nach allen diesen Richtungen Verbesserungen durchzuführen, die neuzeitigen Forschungsergebnisse für das bescheidene Haus nutzbringend zu verwerten.

Ferner erheischt die rasch steigende Volkskultur und der sich mehrende Volkswohlstand eine Innenausstattung der Heime und Wohnungen, die auf viele Jahrzehnte den ständig sich erhöhenden Ansprüchen ihrer Inhaber zu entsprechen vermag.

Ganz besonders ist hierbei zu berücksichtigen, daß nach der Überwindung der Arbeitslosigkeit ein erheblicher Teil der Hausfrauen und der erwachsenen Töchter jener Inhaber außer dem Hause einem Berufe wird nachgehen wollen

oder müssen, um die ständig sich steigenden Kosten der Lebenshaltung bestreiten, zu Aufwendungen für die Annehmlichkeiten des Lebens die Mittel gewinnen zu können. Daher dürfen sie für die Sauberhaltung der Wohnstätte, für ihre Heizung und Beleuchtung, sowie für die Speisebereitung nur wenig Zeit verwenden. Namhafte Arbeiterleichterungen müssen deshalb in diesen Richtungen geboten werden. Etwa hierdurch entstehende Mehrkosten machen sich reichlich bezahlt durch die Ermöglichung der Frauenberufarbeit. Die steigende Volksbildung wird diese Verbesserungen binnen weniger Jahrzehnte ohnedies erheischen.

Es gilt demnach, preiswerte Siedlungen zu schaffen, die dennoch dem Volkswohl dauernd dienstbar zu sein vermögen und deren Bewohnen den Inhabern zur Freude gereicht, ihr Wohlbefinden und Wohlbehagen fördert, ein gesundes Geschlecht heranwachsen läßt.

### 1. Die Geländeaufteilung.

An den Kosten der Geländeaufteilung darf und muß in erster Linie gespart werden. Denn hier ist jede über das Erfordernis hinausgehende Aufwendung zumeist zwecklose Vergeudung. Der Reiz der Siedlung und die Staubfreiheit der Luft dürfen allerdings nicht leiden. Aber es ist mehr Sache der Gartenkunst als der Baukunst, an ihrer Erzielung zu arbeiten.

Ohne Nachteil kann z. B. die Zahl der Verkehrsadern auf das Mindestmaß beschränkt werden. Ihre Breite pflegt ebenfalls bescheiden gehalten werden zu dürfen, da der Verkehr von Kraftwagen und anderen Kraftgeführten hier nicht oder nur in geringem Maße in Betracht kommt. Ausnahmefälle bedürfen selbstverständlich der Berücksichtigung. Sie sind dort zu gewärtigen, wo Durchgangsverkehr stattfindet oder Großgewerbebetriebe mit der Siedlung in unmittelbarer Verbindung stehen.

Die Befestigungsart der Verkehrsadern hängt von der Schwere und der Art des Verkehrs ab. Doch reicht das billige Kleinpflaster für Kraftwagen üblicher Art aus. Nur für schwere Lasten sind stärkere Befestigungen, z. B. Würfelpflaster, ein Erfordernis. Als Unterlage für beide Befestigungsarten dient zweckmäßig die etwa vorhandene Landstraßenbefestigung oder eine ihr gleichende Neuanlage; als Zwischenlage eine Sandschüttung. Sie gleicht etwaige Unebenheiten alter Straßen hinreichend aus.

Für den befestigten Teil der Wohnstraßen genügt fast immer eine geringe Breite, weil innerhalb von Gartenstädten, Heimstättensiedlungen u. dgl. wenig Wagenverkehr stattfindet. Die erforderlichen Gebäudeabstände sind daher durch Gärten zu schaffen. Ferner muß die Straßenbefestigung so gewählt werden, daß sie den Ansprüchen des Radfahrerverkehrs gerecht wird, weil dieser in jenen Gebieten vorzuherrschen pflegt. Dem in einzelnen Tagesstunden stark flutenden Personenverkehr hat diese Befestigung ebenfalls zu entsprechen. Kleinpflaster, Tiefenteerung und Oberflächenteerung<sup>1)</sup> ebengewalzter Steinschüttungen sind aus diesen Gründen als die geeignetsten zu bezeichnen. Je nach der Lage des Einzelfalles wird man unter ihnen zu wählen haben. Stets ist dabei jedoch zu bedenken, daß für die Kosten nicht der Anlagepreis allein

<sup>1)</sup> Solange dem Teer das Benzol entzogen wird, lassen dauerhafte Straßenbefestigungen sich nicht mit ihm ausführen.

entscheidet, sondern daß die Dauerhaftigkeit der Straßenbefestigung mehr in die Wagschale fällt als dieser.

Die Wohnstraßen können durch Feldwege dort ergänzt werden, wo es sich um die Erschließung von Gartenland, Pachtland, Wiesen, Wald, Parkanlagen u. dgl. handelt.

Große Freiflächen pflegen in diesen Gebieten ausschließlich für Turn- und Spielplätze ein Erfordernis zu bilden. Ihre Vergrößerung kann kostenlos dadurch erzielt werden, daß man sie mit Pachtland, Obst- und Gemüsegärten oder Wiesen umgibt.

An die Stelle kostspieliger Parkanlagen tritt vorteilhafter die Erschließung der freien Umgebung, soweit sie zum Ergehen und Tummeln geeignet ist. Die gesamte Jugend hat gegenwärtig am Ergehen in Parkanlagen wenig Freude. Ihr Sinn steht nach weiten Wanderungen, Spiel und Sport.

Wo trotzdem Parkanlagen geschaffen werden, sollten Obstbäume und Obststräucher an die Stelle der Ziergewächse treten, weil jede Spanne Land zur Volksernährung ausgenützt werden muß. An Schönheit des Wuchses kommt kaum ein anderer Baum der echten Kastanie und dem Walnußbaum gleich, während die Blütenpracht sämtlicher Obstbäume und Obststräucher im Frühling das Auge ebenso erfreut wie ihre Früchte im Sommer und Herbst. Blumenbeete können mit Gehängen von echtem Wein umgeben werden, die an Pfirsich- und Aprikosenbäumchen Halt finden. Die Hasel eignet sich zu hohem Strauchwerk. Die Erdbeere vermag den Rasen zu ersetzen. Bei wohldurchdachter Anlage wird es derartigen Volksgärten an Augenweide nicht fehlen.

Die Hausgärten müssen ebenfalls in erster Linie Nutzgärten sein. Das schließt jedoch ihre reizvolle Gestaltung nicht aus. Gemüsebau, Obst- und Blumenzucht lassen gegenwärtig gleichhohe Werte erwirtschaften und bieten in ihrer Vereinigung Gelegenheit zu einer feinfühligem Durchbildung des Gartens. Aus Gemüsen und Erdbeeren lassen sich z. B. die schönsten Teppichbeete anlegen, sobald man sie mit Gehängen von echtem Wein u. dgl. umgibt. Spalierobst dient den Hausflächen zur Zierde und schützt sie zugleich gegen das Übermaß sommerlicher Sonnenstrahlung. Hochstämmige Rosen und Obstpyramidenbäume vermögen schmalen Obst- und Gemüsebeeten Zierde zu verleihen. Niedere Rosen und andere Blumen können als Einfassung breiter Nutzbeete dienen. Gehänge aus Obstbäumen sind hierzu ebenfalls geeignet.

Der Hauptgarten sollte stets volle Sonnenlage erhalten, um reiche Erträge aus ihm erzielen zu können. Aus diesem Grunde erscheint es geraten, ihn dann an die Straße zu legen, wenn die Häuser an ihr nach Süden, Südost oder Südwest gerichtet sind; hinter die Häuser, wenn sie die entgegengesetzte Himmelslage aufweisen. Die im Schatten gelegenen Gartenteile können zu Lauben, Sitz- oder Tummelplätzen dienen, oder bei ihrer rückwärtigen Lage den Hof bilden, falls er ein Erfordernis ist. Auch als Fischteich und für Stallungen lassen diese Grundstückteile sich ausnützen, Schattengewächse reichen ihm zur Zierde. Denn etwas Sonne erhalten auch die hinter der Nordseite gelegenen Flächen im Sommer.

Diese Anordnungen haben den Vorzug, daß man ohne Grundstückverluste gleiche Gebäudeabstände von erheblicher Weite an der Vorder- und Rückseite der Häuser gewinnt. Irgendwelche schönheitlichen Nachteile entstehen aus ihr nicht, sobald auf die reizvolle Gestaltung der an der Straße gelegenen Garten-

fläche die erforderliche Mühe verwendet wird. Fingerzeige für sie wurden oben gegeben.

Die Einfriedigungen lassen sich zumeist durch Hecken ersetzen. Vor den Häusern sind sie vielerorts kein Erfordernis oder können niedrig gehalten werden. Felder, Wiesen und Gemüsegärten pflegen ihrer ebenfalls nicht zu bedürfen. Für Obst, Blumen, Fischteiche u. dgl. sind sie dagegen nötig. Auch der Hof bedarf ihrer, besonders dann, wenn Viehzucht oder Geflügelzucht betrieben wird.

## 2. Die Bauweise.

Von großer Bedeutung für die Siedlungskosten ist die Wahl der offenen oder der geschlossenen Bauweise und die Zahl der zugelassenen Wohngeschosse. Das Abtuen dieser wirtschaftlich hochwichtigen Fragen mit einem Schlagworte, z. B. der offenen Bauweise und dem Flachbau gehöre unbedingt der Vorzug, geht daher gegenwärtig unter keinen Umständen an, weil jede erhebliche Kostenvermehrung unheilvolle Folgen für das gesamte Wohnwesen nach sich ziehen kann. Es ist vielmehr notwendig, in jedem Einzelfalle die Mehr- oder Minderkosten genau zu berechnen, die Vorzüge und Nachteile klar abzuwägen, ehe einer dieser Bauweisen der Vorrang eingeräumt wird.

Die offene Bauweise hat den Vorzug, daß die Häuser allseitig der Sonne, dem Licht und der Durchlüftung zugänglich sind. Für bescheidene Heime und Wohnungen kommt dieser Vorteil aber nur selten zu voller Wirkung, weil die Giebelwände nicht mit Fenstern versehen zu werden pflegen.

Diesem Vorzug steht eine Reihe von Nachteilen gegenüber. Die Auskühlung der Räume ist im Winter eine ebenso hohe wie im Hochsommer ihre Erwärmung durch Luftleitung und Sonnenbestrahlung. Dem Wind und dem Schlagregen sind sie allseitig ausgesetzt. Der Straßenstaub wird auch in die rückwärtigen Gärten und Räume geführt. Der Straßenlärm und die im Hof entstehenden Geräusche verbreiten sich ungehindert in der ganzen Siedlung, während die ringsum geschlossene Bauweise insofern Schutz gegen sie bietet, als der Straßenstaub und der Straßenlärm nicht in die rückwärtigen Räume gelangen; der Hoflärm nicht auf die Straße.

Die Kosten für die Anlage, Instandhaltung, Reinigung, Beleuchtung und Bewachung der Straßen pflegen sich durch die offene Bauweise für die Heime infolge ihrer geringen Breite zu verdoppeln; für die Kleinwohnungen erheblich zu erhöhen. Das gleiche gilt von sämtlichen Leitungsnetzen, die im Straßenkörper verlegt werden, und von ihren Hausanschlüssen.

Hierzu gesellen sich die Mehrkosten für den Wärme- und Wetterschutz der Giebelseiten der Häuser und für deren Außenverputz. Der letztere allein kostet gegenwärtig in einfachster Ausführung etwa 5 Mark für 1 qm.

Es handelt sich also um eine ganz erhebliche Kostenvermehrung, während die übrigen Vorzüge und Nachteile sich im allgemeinen die Wage halten; im Einzelfall bald für, bald gegen die offene Bauweise sprechen.

In Hinsicht auf die reizvolle Wirkung der Siedlungen pflegt dem Gruppenbau der Vorzug zu gebühren, oder mindestens dem Wechsel von ihm und einzelstehenden Gebäuden oder Doppelhäusern. In bezug auf jene Vorteile und Nachteile hält der Gruppenbau die Mitte zwischen der offenen und der geschlossenen Bauweise, ist gegenüber der ersteren für Heime und sonstige schmale

Gebäude in der Mehrzahl der Fälle als zweckmäßiger zu bezeichnen. Als der Verfasser vor etwa 20 Jahren als erster für den Gruppenbau eintrat, hatte er gegenüber den maßgebenden Autoren auf dem Gebiete des Städtebaues einen schweren Stand. Inzwischen haben sie sich sämtlich zu seinen Anschauungen bekehrt, aber es wohlweislich vermieden, dies einzugestehen.

Unter den gegenwärtigen Verhältnissen stellt bei gleichem Grundplan das Heim mit zwei vollen Wohngeschossen und einfachem leichten Satteldach sich billiger als das aus Erd- und Dachgeschoß bestehende Eigenhaus. Da die Räume des Dachgeschosses in Hinsicht auf die Wärmeverhältnisse, das Tageslicht und die Trockenerhaltung viel zu wünschen übrig lassen und wesentlich kleiner ausfallen als in einem sonst gleichen Vollgeschoß, so gebührt dem Heim mit zwei Vollgeschossen demnach gegenwärtig unbedingt der Vorzug.

Im Miethaus darf die Zahl der Wohngeschosse ausschließlich auf Grund eines genauen Kostenvergleichs festgelegt werden. Jede andere Erwägung sollte für die Jahre der Übergangswirtschaft mehr als bisher zurücktreten, falls die berechtigten gesundheitlichen Ansprüche ihre Befriedigung finden. Mit der Größenverminderung des Gemeinwesens werden letztere wachsen dürfen, ohne wirtschaftliche Erfordernisse zu benachteiligen.

An fertigen Straßen darf selbstverständlich eine dem Ortsklima anzupassende Haushöhe nicht überschritten werden, damit eine ausreichende Tageslichtfülle ohne jedes Übermaß der Fenstergröße für Wohnräume, Schlafzimmer und Küchen erzielt werden kann.

In Neusiedlungen ist dagegen der Gebäudeabstand nach der zuvor festzusetzenden Haushöhe zu bestimmen; nicht umgekehrt vorzugehen.

Für den Kostenvergleich kommen hauptsächlich in Betracht der Grundstückspreis, die Art der Straßenanlage samt ihren Leitungsnetzen und deren Hausanschlüssen, sowie die Wandstärken des Hauses.

Der Grundstückspreis ist insofern zumeist von verhältnismäßig geringem Einfluß, als mit der Haushöhe die Gebäudeabstände zunehmen müssen. Wird daher bei dem Entwurf der Siedlungen oder Stadterweiterungen die Haushöhe zum Ausgangspunkt gewählt, dann pflegt man niedere Gebäude mit annähernd gleichen Grundstückskosten ausführen zu können, wie hohe. In diesen Fällen kann daher für die Bestimmung der Geschoszahls der Grundstückspreis außer acht gelassen werden.

Anders verhält sich die Sachlage auf teureren Grundstücken an fertigen Straßen. Hier gilt es, die Grundstücktiefe und die Straßenbreite zur Ausnutzung zu bringen, um deren Kosten auf tunlichst viele Wohnungen zu verteilen. Daher sind, mindestens für die Übergangswirtschaft, auf teureren Grundstücken an fertigen Straßen eine der Straßenbreite und Hoftiefe entsprechende Geschoszahls und Häuser in geschlossener Bauweise, in Reihen oder mindestens in ausgedehnten Gruppen zu gestatten.

Die Wandstärken dürfen dagegen um so geringer gewählt werden, je niedriger das Haus bleibt. Da in absehbarer Zeit die Kosten des Mauerwerks ausschlaggebend für die Baukosten der Neubauten werden dürften, so wird in Stadterweiterungen und in Neusiedlungen die Durchführung des „Flachbaues“ wohl nicht nur ein allgemeiner Wunsch bleiben, sondern für die Mehrzahl der Fälle ein wirtschaftliches Erfordernis werden.

Allerdings ist es unter städtischen Verhältnissen notwendig, daß zugunsten des Flachbaues die Gebäudeabstände sowohl an der Straße wie im Innern des Baublocks ihm entsprechend gewählt werden, soweit nicht Nutzgärten die Grundstückskosten auszugleichen vermögen.

Ferner setzt der Flachbau eine preiswerte Anlage der Straßen, der Leitungsnetze und ihrer Hausanschlüsse, der Gegenstände für die öffentliche Beleuchtung u. dgl. voraus. Die Kosten des Grundmauerwerks, der Unterkellerungen und des Daches müssen ebenfalls auf ein Mindestmaß gebracht werden, wenn der Flachbau durchführbar bleiben soll. Nur dort, wo das Dach durch den Ausbau zu Wohnungen oder zu Wohnräumen ausgenützt werden soll und darf, können höhere Kosten für seine Bauart und Ausbildung gewährt werden. Daß sie gegenwärtig erheblicher ausfallen als die Kosten eines Vollgeschosses nebst einfachem Dach, wurde bereits erwähnt.

Im allgemeinen erscheint gegenwärtig nach den eingehenden, vergleichenden Kostenberechnungen des Verfassers das Miethaus mit drei Vollgeschossen als das preiswerteste. Vier Vollgeschosse kommen fast ausschließlich für teure Grundstücke an fertigen Straßen von entsprechender Breite in Betracht. Eine Ausnahme dieser Regel bildet eine unten näher zu besprechende Bauart, die für die Obergeschosse Leichtsteine, für die Untergeschosse tragfähige Steine vorsieht. Das Haus mit fünf Vollgeschossen fällt auch unter solchen Verhältnissen unwirtschaftlich aus, weil die in ihm notwendige Wandstärkenvermehrung eine Verbesserung der Gesamthausrente nicht mehr erzielen läßt. Für seine Zulassung fehlt daher jeder Grund. Auch in der Umgebung der Großstädte sollte man seine Neuerrichtung nicht länger dulden.

Das Miethaus mit nur zwei Vollgeschossen stellt sich teurer als der Bau von Eigenheimen mit der gleichen Wohnungszahl und Wohnungsgröße. Es dürfte daher in der Mehrzahl der Fälle geraten sein, die letzteren an seine Stelle treten zu lassen. Denn das Wohnen im Eigenheim bietet eine Reihe von Vorzügen gegenüber dem Bewohnen des Miethauses, und die Möglichkeit, es durch Tilgung der Anlagekosten allmählich in den Besitz des Inhabers übergehen zu lassen, ist von erheblicher sozialer Bedeutung. Nur in Gegenden, in denen die Bevölkerung vollständig an das Bewohnen des Miethauses gewöhnt ist, kann diese teuerste Hausart überhaupt in Frage kommen.

Die Höhe eines dreigeschossigen Miethauses mit bescheidenen Wohnungen fällt im allgemeinen so gering aus, daß gesundheitliche Bedenken gegen dasselbe kaum entstehen werden. Denn man wählt gegenwärtig in ihm die Geschoßhöhe samt der Zwischendecke nicht größer als 2,70 bis 3 m. Die Höhe dieser Gebäude pflegt daher von der Straßenfläche bis zur Dachtraufe 10 m nicht zu überschreiten, meist darunter zu bleiben. Das viergeschossige Haus erreicht mit 12 bis 13 m nur die Höhe des herrschaftlichen Hauses mit drei Vollgeschossen. Da das letztere in jeder Hinsicht ein angenehmes Wohnen bietet, so können auch gegen das viergeschossige Kleinwohnungshaus ernste sachliche Bedenken kaum zur Geltung gebracht werden, falls man die Gebäudeabstände an Straße und Hof dieser Haushöhe anpaßt. In der unmittelbaren Umgebung der Großstädte wird man daher dieses Haus dann zulassen dürfen, wenn in ihm wesentliche Mieterniedrigungen gegenüber dem dreigeschossigen Hause sich erzielen lassen. In anderen Gebieten wird hierzu selten eine Veranlassung vorliegen.

### 3. Die Grundrißgestaltung des Hauses.

Im Hausbau läßt sich ferner sparen durch eine zweckmäßige Gestaltung des Grundrisses. Die Zahl und Abmessung der Zimmer sollen dem jeweiligen Bedürfnis genau angepaßt, die Ausmaße der Nebenräume auf das Mindestmaß gebracht werden.

Die Raumzahl pflegt in den eigentlichen Kleinwohnungen zwischen 2 und 4, in den bescheidenen Bürgerwohnungen zwischen 3 und 5 zu schwanken. Den letzteren ist stets eine Küche hinzuzufügen; den ersteren nur ausnahmsweise, weil man es im allgemeinen vorzieht, die Küche als Wohnraum zu benutzen. Doch gibt es auch Gegenden, wo diese Gepflogenheit nicht herrscht. Sie dort, z. B. in Holstein, einzubürgern, liegt keine Veranlassung vor. Vielmehr ist in der Anordnung einer Wohnküche oder einer Kochstube ein Anschmiegen an die Gewohnheiten der Landarbeiter vieler Gebiete zu sehen. In den letzteren pflegt an die Stelle der Kochküche die Spülküche zu treten. Wo Viehzucht getrieben wird, ist sie als unentbehrlich zu bezeichnen. Für die Gemüsezuht vermag sie ebenfalls gute Dienste zu leisten und die Wohnung

oder das Haus sauber zu erhalten. In den eigentlichen Stadtwohnungen bildet sie keine Notwendigkeit. Ein Spülschrank oder ein gut ausgebildeter Spültisch, Spültrog u. dgl. vermögen sie hier zu ersetzen.

Die Badestube bildet für die bescheidenen Wohnungen noch kein allgemeines Bedürfnis, aber es ist in der Zunahme begriffen. Daher ist es bedauerlich, daß gegenwärtig die Badestubenausstattung Kosten erfordert, die für die eigentlichen Kleinwohnungen als kaum erschwinglich bezeichnet werden müssen. Wo der Raum für eine besondere Badestube fehlt, läßt sie sich mit der Küche, im Heim auch mit der Waschküche vereinen. Dagegen bietet die Wohnküche hierzu weniger Gelegenheit. Eher geht es an, zwischen zwei Schlafzimmern ein Gelaß für sie zu gewinnen oder im einzigen Schlafzimmer eine Nische für sie anzuordnen, die entsprechend ausgebildet werden.

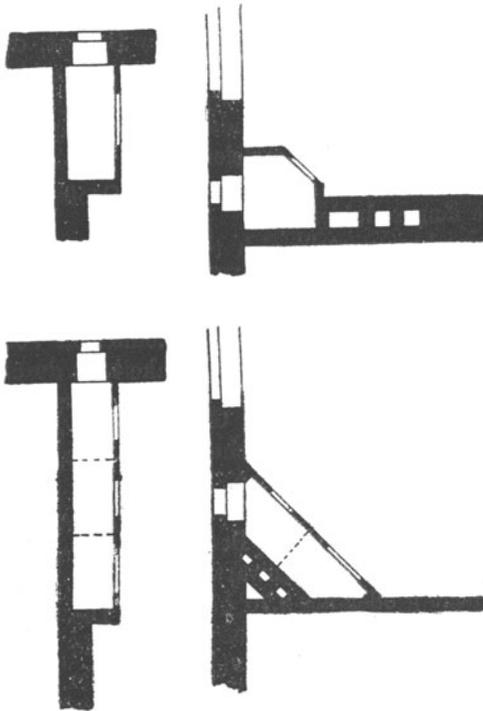


Abb. 1. Speiseschränke, Grundrißanordnungen verschiedener Art.

Die Darbietung eines nahe der Küche befindlichen oder von ihr zugänglichen Speisegelasses ist als ein unumgängliches Erfordernis zu bezeichnen. Auch in der bescheidensten Wohnung darf es nicht fehlen. Sonst wird die Wirtschaftsführung erschwert und die Sauberkeit der Speisen gefährdet.

Eine betretbare Speisekammer ist allerdings zu platzraubend und

dadurch zu kostspielig für bescheidene Wohnungen. Sie bietet auch erst dann die Möglichkeit, größere Vorräte unterzubringen, wenn ihre Breite bei entsprechend großer Tiefe mindestens 1,70 m beträgt, weil der Gang 0,50 m fort-

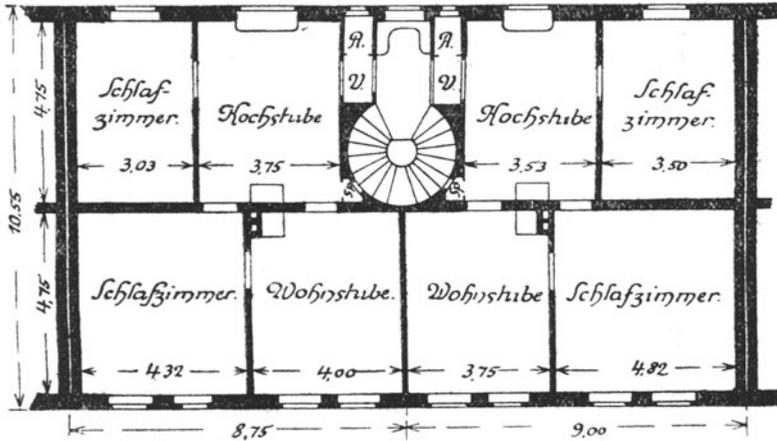


Abb. 2. Kleinwohnungen ohne Flur.

nimmt, also für beiderseitige Börte in diesem Falle erst eine Tiefe von je 0,60 m bleibt.

Aus diesem Grunde hat der Verfasser seit etwa 30 Jahren empfohlen, an die Stelle der Speisekammer einen mit Fenster versehenen Speiseschrank zu setzen und Zeichnungen desselben veröffentlicht. Seine Tiefe ist mit 0,60 bis 0,70 m ausreichend bemessen. Bört kann über Bört in dieser Tiefe angeordnet werden. Eine Breite von 0,80 bis 1,20 m reicht dann bereits aus, um erhebliche Vorratsmengen unterbringen zu können. Die Gesamtgröße des Schrankes beträgt demnach kaum ein Viertel von der einer Kammer mit zweckmäßigen Ausmaßen. Die Höhe des Schrankes braucht nur 1,80 m zu betragen. Seine Bauart und seine Tür können leicht gehalten werden, so daß für seine Wandungen wenig Raum erforderlich wird. Ein Beengen auch der kleinsten Küche findet daher durch ihn nicht statt (vgl. Abb. 1) und er bleibt staubfreier als eine betretbare Kammer.

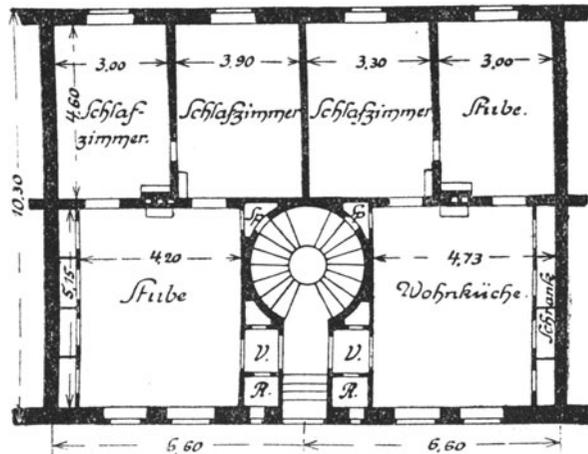


Abb. 3. Kleinwohnungen ohne Flur.

Den Fliegen läßt sich dadurch wehren, daß man ein Drahtsieb in die äußere Fensteröffnung oder in einen nach außen aufgehenden Fensterflügel einsetzen

läßt, während das eigentliche Fenster nach innen aufgeht. Durch doppelte Einglasung kann es den erforderlichen Wärmeschutz erhalten.

In den Grundrissen Abb. 2 bis 15 sind derartige Speiseschränke angeordnet. Sie haben sich, auch in herrschaftlichen Wohnungen, in jeder Hinsicht be-

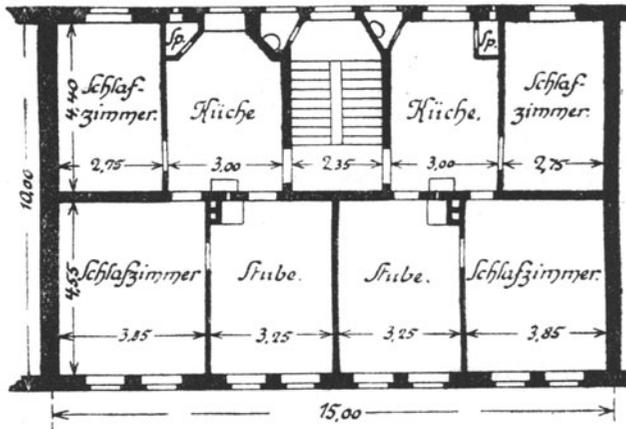


Abb. 4. Kleinwohnungen ohne Flur.

währt und rufen keinen anderen Eindruck hervor wie ein in der Küche aufgestellter Schrank. Den üblichen Speisekammern von nur 1,10 bis 1,40 m Breite sind sie an Geräumigkeit weit überlegen und gleich hell und luftig wie diese, sobald das Fenster sachgemäß gestaltet wird.

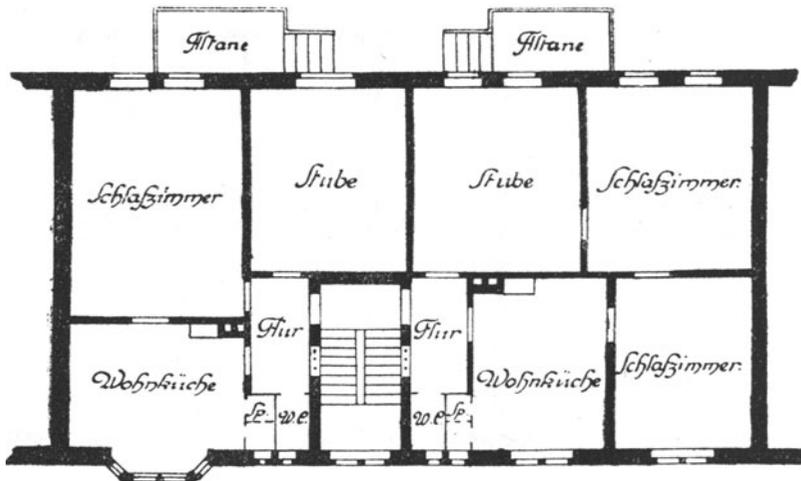


Abb. 5. Kleinwohnungen mit kleinem Flur.

Der Abort soll tunlichst so angeordnet werden, daß seine Fensterwand im Windschatten gelegen ist, weil andernfalls der Wind die übelriechenden Gase in den Wohnungsflur drückt. Wo eine derartige Lage nicht erzielbar ist, kann man diesen Übelstand dadurch vermindern, daß der obere Fenster- teil mit einem Kippflügel versehen wird, dessen Seiten durch Blechwangen

dichtgestellt werden. Ein großer Teil des Winddrucks wird dann durch die notwendig werdende Art der Luftbewegung verbraucht und er wirkt im Abort mehr auf die Decke als auf die Türwand. Der untere Fensterteil sollte stets mit einer Glasart versehen werden, die den Einblick in den Raum wehrt.

Die Abmessungen der Wohnräume, Schlafzimmer und Küchen hängen zu sehr von örtlichen Gepflogenheiten ab, um allgemein anwendbare Zahlen angeben zu können. Doch ist es weder zweckmäßig, für einen dieser Räume über das Ausmaß von 22 qm hinauszugehen, noch wesentlich unter 10 qm zu bleiben. In dem ersteren Falle pflegt die Wohnung unnötig verteuert zu werden, in dem letzteren fällt das Verhältnis des nutzbaren Raumes zum Ausmaß der Nebenräume und des

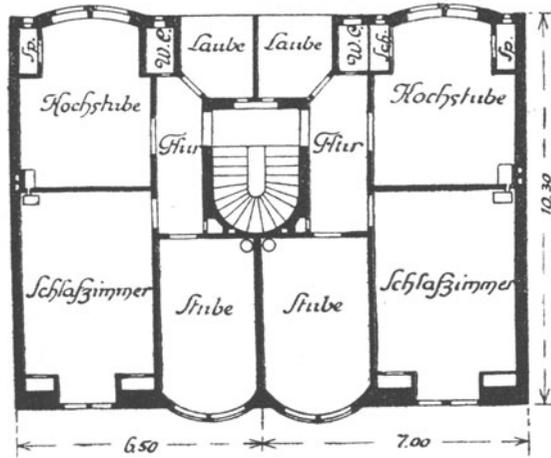


Abb. 6. Kleinwohnungen mit lüftbarem Flur.

Mauerwerks ungünstig aus. Eine nennenswerte Ersparnis wird daher durch eine weitere Raumverkleinerung nicht mehr erzielt, sie ist also zwecklos.

Innerhalb der Städte oder in ihrer nächsten Umgebung erscheint es geraten, die Raumtiefe mindestens 4,50 m zu wählen. Denn hier pflegen die

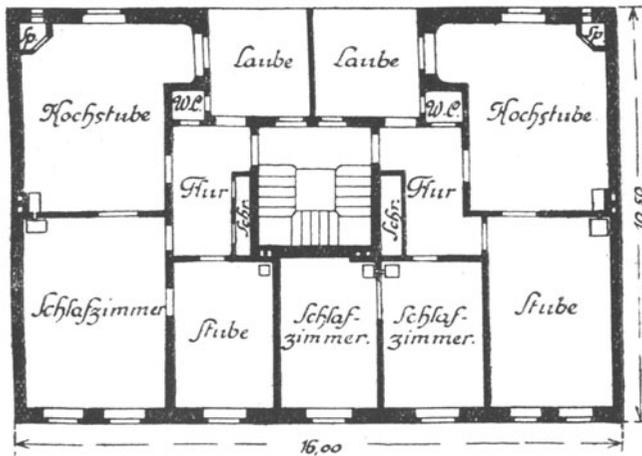


Abb. 7. Kleinwohnungen mit lüftbarem Flur.

Baukosten der Straßen und Leitungsnetze hoch auszufallen. Es kommt also darauf an, die Haustiefe tunlichst groß, die Hausbreite möglichst gering ausfallen zu lassen, ohne die Grundrißform und die Versorgung der Räume mit Tageslicht zu benachteiligen. Stets muß aber das Verhältnis der Raumtiefe

zur Raumbreite und Raumhöhe so ausfallen, daß eine anheimelnde Raumwirkung entsteht. Auch sollte das Verhältnis der Raumhöhe zur Raumtiefe nicht wesentlich unter 3 : 5 herabgehen, weil andernfalls die Versorgung mit Tageslicht ungünstig wird. Da die Raumhöhe gegeben zu sein pflegt, muß bei der Raumgestaltung von dieser ausgegangen werden.

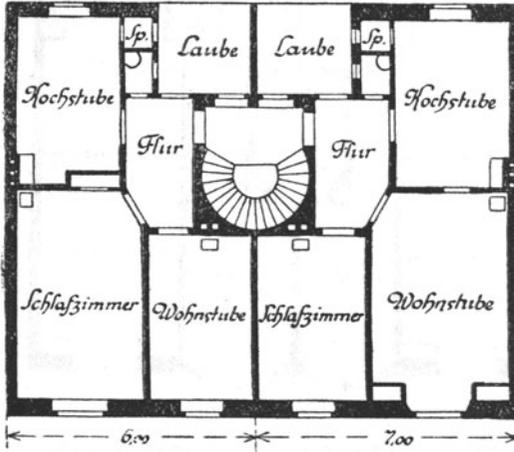


Abb. 8. Kleinwohnungen mit lüftbarem Flur.

Die Abmessungen der Nebenräume müssen stets auf das Mindestmaß gebracht werden, während man an ihrer Zahl nicht sparen darf. Auch Wandschränke sollten der bescheidenen Wohnung, namentlich gegenwärtig, nicht fehlen, weil durch ihre Darbietung die Anschaffungskosten des Hausrats wesentlich herabgesetzt werden können und weit weniger Holz für sie benötigt wird als für andere Schränke.

An die Stelle des Flurs kann in der Miethauswohnung oft ein winziger Eintrittsraum treten, von dem in manchen Gegenden

nur die Wohnküche und der Abort zugänglich zu sein brauchen (vgl. Abb. 2 bis 4). Stets sollte der Flur auf eine bescheidene Größe gebracht, aber hell

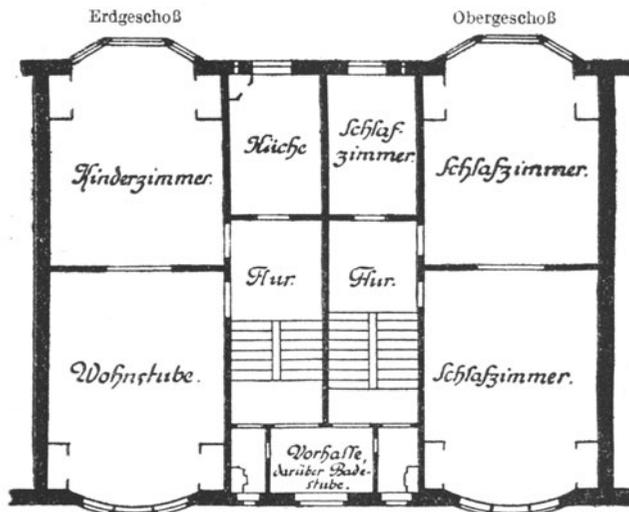


Abb. 9. Zweifamilienhaus mit gemeinsamer Vorhalle.

und luftig gestaltet werden (vgl. Abb. 5 bis 15). Der Abort bedarf nur einer Breite von 0,75 bis 0,85 m bei einer Tiefe von 1,05 bis 1,20 m. Die Wandschränktiefe pflegt mit 0,50 m ausreichend bemessen zu sein.

Dagegen sollten Altane und Lauben so groß gestaltet werden, wie der Einzelfall es gestattet, damit sie bei günstiger Witterung zum Einnehmen der Mahlzeiten benutzt werden können. Die geschützte Laube ist, namentlich in dieser Hinsicht, der rings offenen Altane vorzuziehen, eignet sich auch sonst weit

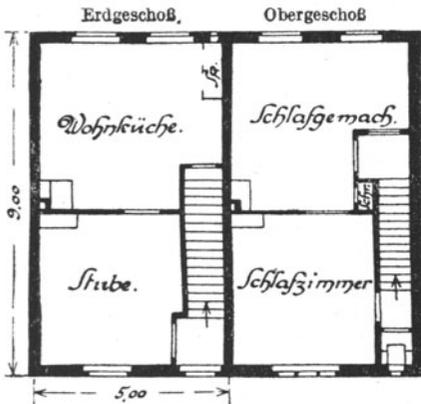


Abb. 10. Eigenheim kleinster Art.

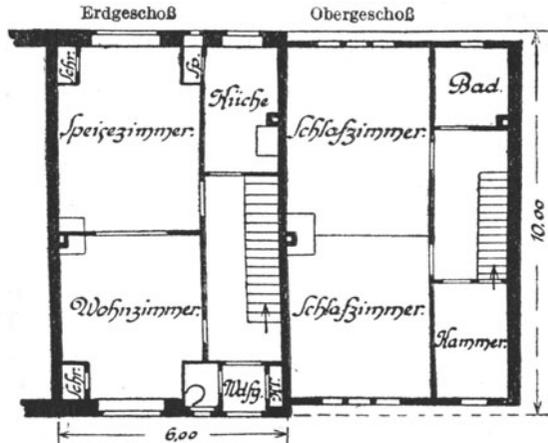


Abb. 11. Eigenheim mittlerer Größe.

öfter zu längerem Aufenthalt als die letztere. Namentlich die Arbeiterschaft pflegt empfindlich gegen lebhaft bewegte Luft zu sein, obgleich sie bei überwarmer Witterung Erquickung bringt. Im Heim kann der mit Laubdach versehene Kiesplatz die Laube ersetzen, während eine im Obergeschoß gelegene Altane an schwülen Sommerabenden von Wert ist, Schutz gegen Mücken gewährt und zum Sonnen der Betten gute Dienste leistet.

Erkerartige Fenster nischen lassen sich preiswert dadurch gewinnen, daß an jeder Seite des Fensters ein Wandschrank angebracht wird. In Zimmern von großer Tiefe verbessern sie zugleich deren Gestalt (vgl. Abb. 8 bis 9). Nach außen weit vorspringende Erker pflegen teuer und weniger zweckmäßig zu sein. Schwach vorspringende Erker sind weit billiger, wirken gefälliger und lassen sich durch Wandschrankanordnung beliebig vertiefen (vgl. Abb. 5, 6, 9 und 12).

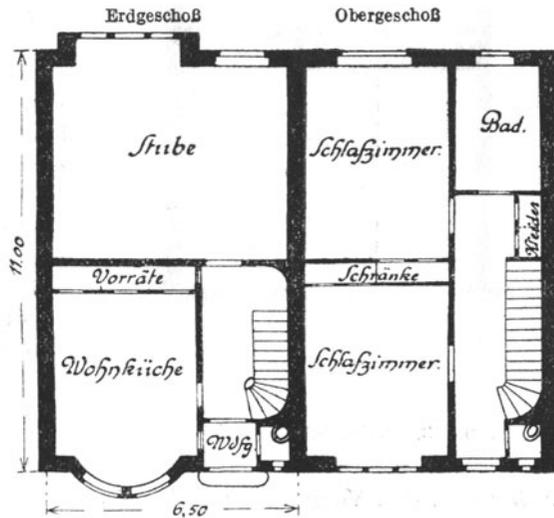


Abb. 12. Eigenheim besserer Art.

In den Abbildungen 2 bis 15 sind Grundrisse verschiedener Art für Heime und Kleinwohnungshäuser wiedergegeben, die Anhalt für eine zweckmäßige und preiswerte Anordnung der Räume bieten.

#### 4. Die Ausbildung der Wände.

An den Maurerarbeiten lassen sich wesentliche Ersparnisse erzielen durch die Anwendung zweckmäßiger Bauweisen und der am Ort preiswerten Baustoffe. Doch darf bei ihrer Wahl nicht übersehen werden, daß für die freistehenden Außenwände durch die Benutzung großzelliger Bausteine und sandreicher Mörtelgemenge oder von „Leichtbeton“ mit verhältnismäßig geringen

Wandstärken die Wärmeverhältnisse und die Trockenheit des Hauses sich weit günstiger gestalten lassen als mit feinzelligen Bausteinen und sandarmen Beton- oder Mörtelgemengen. Der Auswahl der Baustoffe muß daher ein sorgfältiger Kostenvergleich vorangehen.

Weiter gelingt es zu sparen durch die Wahl von großen Bausteinen mit geringem spezifischen Gewicht, durch die Verwendung fertiger Platten, Dielen und Tafeln für die Scheidewände und Zwischendecken an Stelle von Mauerwerk, z. B. von Bimsdielen, Schlackenbetondielen oder Gipsdielen, und von Gußstücken für die Schornsteine.

Endlich sollte die Handarbeit soweit durch Maschinenarbeit ersetzt werden, wie es erreichbar ist, z. B. durch die Anwendung von Hebewerken für die Baustoffe und das Betongemenge, durch Schleudervorkehrungen für die Verputzungen nebst ihrem Anstrich und durch Mörteltrommeln mit Maschinenbetrieb. Die Darbietung zweckmäßiger Gerüste und Geräte und die Anwendung einer wohldurchdachten Betriebsführung führen zu dem gleichen Ziele, da sie die Arbeit fördern helfen.

Für das Grundmauerwerk vermögen sämtliche unzersetzlichen Naturgesteine und Kunststeine zu dienen. Als Stampfwerk können auch Gesteinstrümmer, Steinmetzabfälle, Scherben aller Art, Schlacken, Ziegelstücke, Schiefer-

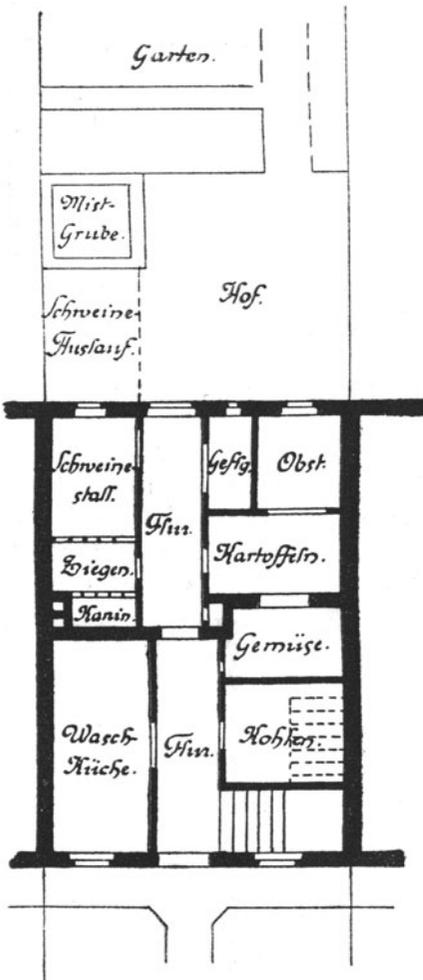


Abb. 13. Heimstätte. Erdgeschoß.

bruch u. dgl. Verwendung finden. Zur Mörtelbereitung sind sowohl Kies- und Sandgemenge als auch Schlackensand und leichte Körper, z. B. Bims, brauchbar. Da Zement gegenwärtig teuer ist und mit ihm des Kohlenmangels wegen gespart werden muß, so verdient ein Gemenge aus Kalk und Traßmehl oder Schlackenmehl im Verhältnis von 1 : 1 in dieser Hinsicht als Bindemittel den Vorzug. Es erhärtet etwas langsamer, erreicht aber höhere Festigkeit und bietet gegen Zersetzungen im Boden größere Sicherheit als Zement. Außer-

dem erzielt man mit ihm durch die Anwendung bindemittelreicher Gemenge vollkommene Undurchlässigkeit für Flüssigkeiten. Die gleichen Vorzüge lassen sich mit Zementmörtel durch Traßzusatz im Verhältnis von  $\frac{1}{2}$  zu 1 Teil Zement erreichen.

Die Breite des Grundmauerwerks muß der Tragfähigkeit des Bodens und der Belastungshöhe angepaßt werden. Mit der Tiefe braucht man nicht weiter hinabzugehen, als die Tragfähigkeit des Bodens es im Einzelfall verlangt. Das früher übliche Hinabgehen bis zur Frosttiefe hat sich als unnötig erwiesen. Doch muß es gegen Unterspülen gesichert sein.

Das Kellermauerwerk darf, abgesehen von der Außenschicht, dagegen ausschließlich aus Gestein, Beton oder Kunststeinen hergestellt werden, die

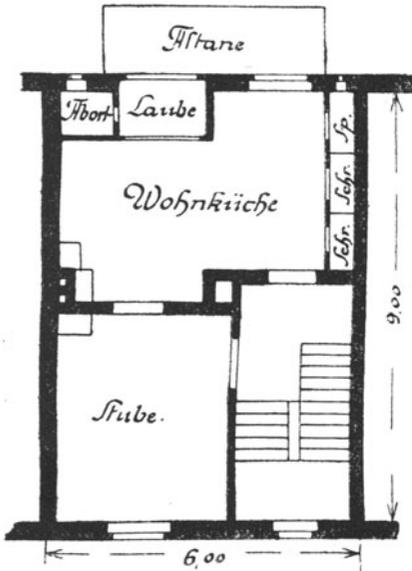


Abb. 14. Heimstätte. 1. Obergeschoß.

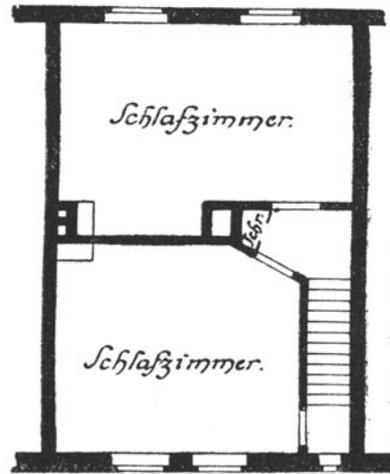
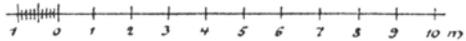


Abb. 15. Heimstätte. 2. Obergeschoß.



Maßstab für die Grundrisse der Abb. 2—15. 1

Flüssigkeiten und Wasserdampf aufzunehmen und fortzuleiten vermögen, weil andernfalls Taubildungen auf den Innenflächen des Mauerwerks nicht aufgesogen werden. Sie kommen zustande, sobald die in den Keller gelangende Luft wärmer ist als das Mauerwerk; eine im Sommer ständige Erscheinung, die durch das Lüften des Kellers bei warmer Witterung erhöht wird. Ganz erhebliche Wassermengen vermögen sich hierdurch zu bilden und abtreufelnd den Kellerfußboden zu durchfeuchten. Muß der Kosten wegen Gestein von geringer Durchlässigkeit gewählt werden, dann ist es erforderlich, die Mörtelbänder sehr breit anzuordnen und sandreiche Gemenge für sie zu wählen, damit sie das Tauwasser aufzusaugen vermögen. Das gleiche gilt von seiner Verwendung zu Beton.

Gegen das Eindringen der Erdfeuchtigkeit und das Aufsteigen der Grund-

feuchtigkeit ist das Kellermauerwerk zu schützen. Es können für den ersteren Zweck sowohl Verblendungen mit undurchlässigen Körpern als auch Verputzungen aus Mörtelgemengen der oben beschriebenen Art dienen. Gegen das Aufsteigen der Grundfeuchtigkeit stehen gegenwärtig ebenfalls nur derartige Mittel zur Verfügung, weil der Teer und die aus ihm hergestellten Erzeugnisse keine Dauerhaftigkeit und Dichte mehr besitzen, seit das Benzol dem Teer entzogen wird. Als Schutzschicht werden zweckmäßig einige Lagen undurchlässiger Steine in bindemittelreichem Mörtel aus Traß- oder Schlackemehlgemenge benutzt.

Für das Mauerwerk des Erdgeschosses und der Obergeschosse dürfen aus dem gleichen Grunde ausschließlich Gesteine, Kunststeine, Beton- und Mörtelgemenge von hoher Durchlässigkeit verwendet werden. Je größer die letztere ist, um so rascher trocknen die Neubauten aus, um so trockener erhalten sich die Gebäude, um so besseren Wärmeschutz bieten sie und um so höher fällt der natürliche Luftwechsel durch die Zellen ihrer Außenwände aus.

Großzellige Gesteine, Kunststeine und Betongemenge haben sich in diesen Beziehungen als wesentlich vorteilhafter erwiesen wie feinzellige. Zu nennen sind in erster Linie der Rheinische Schwemmstein, der durch Zusatz von Kohlengrus zum Lehm gewonnene Leichtziegel, die Sintertuffe und ein neuerdings in Westfalen aus Schlackenschaum mit Schlackemehlmörtel erzeugter Kunststein. Aus stark lufthaltigen Körpern läßt sich ein „Leichtbeton“ von gleicher Güte herstellen.

Der Ziegel ist um so brauchbarer, je sandreicher seine Gemenge gewählt und je besser sie durchmischt werden.

Der Kohlenmangel erzwingt gegenwärtig wieder die Verwendung ungebrannter Lehmsteine. Sie besitzen nach den Untersuchungen des Laboratoriums für technische Physik der Technischen Hochschule zu München das gleiche Wärmeleitungsvermögen wie der Ziegel desselben Gemenges, trocken aber wesentlich langsamer aus als dieser, nehmen aus Niederschlägen das Wasser begierig auf und verbreiten durchfeuchtet einen höchst unangenehmen Geruch im Hause. Sie müssen daher vor dem Beziehen der Wohnungen gründlich austrocknen und durch die Bauweise gegen Niederschläge und aufsteigende Feuchtigkeit auf das sorgfältigste geschützt werden. Zu Schnellbauten eignen sie sich nicht.

Die Schlackensandsteine zeigen ein sehr verschiedenartiges Verhalten. Ihr Gewicht, ihr Luftgehalt, ihre Durchlässigkeit und ihr Leitungsvermögen für Wärme weisen starke Abweichungen auf, so daß eine allgemein zutreffende Beurteilung derselben nicht angängig ist. Je leichter die Schlackensteine sind, um so brauchbarer pflegen sie für den Wohnungsbau zu sein.

Die unter Silikatbildung erzeugten Steine aus Sand und Kalk können wie die Ziegel durch hohen Sandzusatz lufthaltiger und durchlässiger gemacht werden. Die hierdurch bei den Ziegeln wie bei den Kalksandsteinen hervorgerufene Abnahme der Festigkeit ist bis zu einem gewissen Grade bedeutungslos für den Bau von Heimen und bescheidenen Wohnungen, während die oben genannten Eigenschaften für diese Häuser von hohem Wert sind.

Von den Außenwänden ist zu beanspruchen, daß sie ein geringes Wärmeleitungsvermögen besitzen, einen hinreichend großen Wärmespeicher bilden, gegen das Eindringen der Niederschläge geschützt werden und die Zelllüftung

befördern, während dem Wind der Eintritt in das Haus durch Fugen, Klüfte und Spalten gewehrt werden muß.

Da gegenwärtig für die Wände nur eine geringe Stärke angewendet werden darf, um an Baustoffen und Kohlen für ihre Erzeugung sowie für ihre Beförderung zu sparen, so ist die Erfüllung dieser verschiedenartigen Ansprüche schwierig.

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen gebührt dem Mauerwerk aus großzelligen Leichtsteinen und Leichtbeton unbedingt der Vorzug. Namentlich haben der Rheinische Schwemmstein und die Bimssandgemenge auch für dünne Außenwände sich bestens bewährt. Ihre geringe Wärmeleitfähigkeit von 0,13—0,15 bürgen bereits bei einer Wandstärke von 0,25 m für ausreichenden Wärmeschutz, ihre geringe Kapillarwirkung verhindert das tiefe Eindringen von Niederschlägen, während ihre große Durchlässigkeit für Luft und Wasserdampf die rasche Trockenstellung gewährleisten und die Zelllüftung fördern.

Für die Erzielung dieser Vorzüge ist es jedoch unbedingt notwendig, den Außenputz aus einem zwar Wasser abweisenden, aber so durchlässigen Mörtel herzustellen, daß die Wasserverdunstung ungehindert und ungeschmälert stattfinden kann, der Zelllüftung kein wesentlicher Abbruch getan wird. Mit undurchlässigen und wenig durchlässigen Verputzungen auf Schwemmsteinwänden sind schlechte Erfahrungen gemacht. Da die Baufeuchte und das auf den im Sommer kühlen Wänden sich bildende Tauwasser nicht ausreichend zu verdunsten vermögen, erweisen sich derartige Wände zeitweilig als feucht, unter ungünstigen Verhältnissen als hochgradig feucht und trocknen nur langsam aus.

In Gebieten, die reich an Regen und Wind sind, hat die Anwendung von Hohlwänden aus Schwemmsteinen, anderen großzelligen Leichtsteinen oder Leichtbeton für die Wetterseite der Gebäude sich bewährt. Und zwar reicht für jeden Wandteil eine Stärke von 0,09 bis 0,12 m; für den Hohlraum eine Weite von 0,06 m aus. Die Gesamtwandstärke beträgt also dann 0,24 bis 0,30 m. Nur ist Sorge zu tragen, daß kein Mörtel in den Hohlraum hinabfällt, weil er zur Feuchtigkeitsübertragung Veranlassung geben würde, und daß unterhalb jeder Zwischendecke ein Abschluß des Hohlraumes erfolgt. Als Binder genügen Drahtnaken. Sie besitzen den Vorzug, daß auf ihnen Mörtelbrücken selten entstehen.

Das geringe Wärmeleitvermögen der großzelligen Leichtsteine oder Leichtbetongemenge verhindert das Entstehen erheblicher Unterschiede im Wärmegrade der beiden Flächen, welche den Hohlraum bilden, also die Luft einschließen. Dadurch wird ihre Bewegung teils verhindert, teils so geringfügig gemacht, daß sie nur eine schwache Wärmeübertragung hervorruft. Die Wärmeübertragung durch Strahlung wird aus demselben Grunde ebenfalls auf ein Mindestmaß herabgesetzt. Infolgedessen vermag der Hohlraum den Wärmeschutz zu vermehren, den die Wände aus großzelligen Steinen oder Leichtbeton bieten, während dies bei der Verwendung von Steinen oder Gemengen mit höherem Wärmeleitvermögen gerade dann nicht oder in geringem Grade der Fall ist, wenn die Räume des größten Wärmeschutzes bedürfen.

Wände aus den üblichen feinzelligen Ziegeln bieten in einer Stärke von 0,25 m keinen ausreichenden Wärme- und Wetterschutz. Ihre Wärmeleitfähigkeit liegt je nach dem Tongehalt des Ziegelguts und der Pressung, die sie erfahren, zwischen 0,34 und 0,48. Ihre Kapillarkraft ist hoch. Sie lassen daher

die Niederschläge tief eindringen. Die Austrocknung des in der üblichen Art ausgeführten Ziegelmauerwerks nimmt Monate in Anspruch. Aus diesen Gründen sind auch mit Ziegelwänden von  $1\frac{1}{2}$  Steinstärke (0,38 bzw. 0,45 m) in beiden Richtungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt. Dickere Ziegelwände stellen sich für Heime und Häuser mit bescheidenen Wohnungen zu teuer. Ihre Ausführung ist gegenwärtig infolge des Ziegel mangels völlig ausgeschlossen; die von  $1\frac{1}{2}$  Stein starken Wänden nur in Ausnahmefällen möglich.

Ein weiterer Nachteil des allgemein üblich gewordenen „Maschinenziegels“ ist das geringe Haften des Kalk- und des Gipsmörtels an seinen glatten Flächen. Die Verputzungen mit diesen Mörtelarten halten schlecht auf ihnen und der Zusammenhalt der Wände ist ein äußerst geringer. Infolgedessen ruft jedes ungleichmäßige Setzen der Wände Rissebildungen hervor. Die Sprödigkeit des Ziegels trägt zu ihrem Entstehen ebenfalls bei. Für Wände von  $\frac{1}{2}$  und 1 Stein Stärke ist bei der in Deutschland allgemein gebräuchlichen Breite der stehenden Fugen („Stoß-“ oder „Standfugen“) Klüftebildung eine ständige Erscheinung. Im Verein mit den etwa sich bildenden Rissen rufen sie eine ebenso lästige wie Wärme verbrauchende „Winddurchlässigkeit“ hervor, d. h. der Winddruck treibt Luft in rascher Bewegung durch diese Öffnungen in das Innere der Räume, ohne daß sie Zeit und Gelegenheit findet, sich vorzuwärmen.

Der Mörtel bleibt innerhalb der Stoßfugen unbelastet, weil die Steine den Druck aufnehmen. Infolgedessen pflegt der Kalkmörtel bereits beim Austrocknen von Rissen und Sprüngen durchzogen zu werden und dadurch den Zusammenhalt zu verlieren. Meist werden die Stoßfugen auch von vornherein ungenügend ausgefüllt, weil der Maurer ihre Bedeutungslosigkeit für die Standfestigkeit des Hauses kennt, den Wert des Fugenschlusses als Windschutz dagegen nicht zu würdigen weiß. Das geringe Haften des ohne Druck bleibenden Mörtels am Stein trägt weiter zur Klüftebildung bei. In den  $1\frac{1}{2}$  Stein starken und stärkeren Wänden werden diese Fugen durch den üblichen „Verband“ abgeschlossen, in den 1 Stein starken Wänden findet dies nur für die Hälfte der Stoßfugen statt. In den  $\frac{1}{2}$  Stein starken Wänden bleiben sie sämtlich unverschlossen.

Der Übelstand kann durch die Anwendung schmaler Stoßfugen behoben oder auf ein unmerkliches Maß herabgesetzt werden. In Holland ist sie üblich, weil dort seit Jahrhunderten Außenwände von nur 0,20 m Stärke für das Wohnhaus gebräuchlich sind und die kleinen Ziegel sehr genau gearbeitet werden. Ob beides in Deutschland sich erreichen läßt, ist unwahrscheinlich, weil die Handwerksmeister zäh an ihren Gewohnheiten — auch an den üblen — festhalten und ihnen Bewährung selbst in Fällen nachrühmen, die sich ihrer Beurteilung entziehen.

Diese Mängel lassen sich dadurch teils vermindern, teils beheben, daß Zement in sandreichem Gemenge als Mauermörtel Verwendung findet. Er haftet wesentlich inniger am Ziegel als Kalk- und Gipsmörtel, weil er dessen Flächen angreift. Die Festigkeit des Ziegelmauerwerks wird dadurch sowohl wie durch die rasche und hohe Erhärtung des Zements erhöht, die Rissebildung verringert. Durch Aufnahme von löslicher Kieselsäure aus dem Zement wird die Erhärtung des Kalkverputzes beschleunigt und verbessert. Vor allem setzt aber das lufthaltige Mörtelgemenge die Wärmeleitung des Mauerwerks herab, während

seine große Durchlässigkeit für Luft und Wasserdampf die Trockenstellung der Neubauten beschleunigt und für dauernde Trockenerhaltung der Gebäudewände sorgt. Das Binden großer Mengen freien Wassers während des Erhärtungsvorgangs des Zements trägt zur rascheren Austrocknung der Bauten ebenfalls bei.

Die Mehrkosten des Zementmörtels werden durch den hohen Sandzusatz verringert, vor allem aber aufgewogen durch die Möglichkeit, die Stärke der Innenwände auf ein Mindestmaß herabzusetzen, weil ihre Tragfähigkeit ganz wesentlich zunimmt. Auch geht es an, die Neubauten sehr rasch auszuführen, und ihre Trockenstellung nimmt weniger Zeit in Anspruch. So kommen die Baugelder frühzeitiger zur Verzinsung und Tilgung, wenn Zementmörtel an die Stelle des Kalkmörtels tritt. Das ist bei der gegenwärtigen Höhe der Baukosten und dem Wohnungsmangel von erheblicher Bedeutung.

Trotz dieser Verbesserungen genügt aber eine Außenwand aus feinzelligen Ziegeln in einer Stärke von 0,25 bis 0,30 m den Ansprüchen nicht, die an den Wärmeschutz des bescheidenen Hauses gestellt werden müssen. Das ist in Fachkreisen ziemlich allgemein anerkannt. Man hat sich daher der Ziegelhohlwand und der Wand aus Hohlziegeln zugewendet, dürfte aber auch mit ihnen ohne weiteres keine guten Ergebnisse erzielen.

Denn die Erfahrung sowohl wie die wissenschaftlichen Untersuchungen mit Hohlwänden aus den üblichen feinzelligen Ziegeln haben gelehrt, daß sie nur dann gegenüber Vollwänden sonst gleicher Art einen nennenswerten Wärmeschutz bieten, wenn jede ihrer Umschließungsflächen eine Stärke von 0,25 m erhält. Und auch dies trifft nur dann zu, wenn der Verschluß der Stoßfugen mit Sorgfalt durchgeführt wird. Andernfalls treibt der Winddruck im Winter Kaltluft, im Sommer hochwarme Luft in den Hohlraum sowohl wie in das Innere des Gebäudes, während an der im Windschatten gelegenen Seite die warme Raumluft unausgenützt durch den Hohlraum in das Freie entweicht.

Für bescheidene Heime und Wohnungen ist es aber erforderlich, die Umschließungsflächen des Hohlraumes auf je 0,12 m herabzusetzen, wenn derartige Wände wirtschaftlich durchführbar werden sollen. Die „Cartonawand“ wendet Stärken von nur 0,06 m an.

Mit solchen Ausmaßen ist für Wände aus feinzelligen Steinen kein ausreichender Wärmeschutz zu erzielen, weil gerade dann, wenn er notwendig wird, bei Frostwetter und überwarmer Sommerwitterung, erhebliche Wärmeunterschiede zwischen den beiden Flächen entstehen, die den Luftraum einschließen. Infolgedessen findet ein Wärmeaustausch sowohl durch Wärmestrahlung wie durch Luftleitung statt. Denn die Luft des Hohlraums kühlt sich an der einen Fläche ständig ab, verdichtet sich, sinkt abwärts und treibt die an der anderen Fläche sich erwärmende und dadurch verdünnende Luft hoch. So ist der Kreislauf der Luftsäule im Hohlraum und der ständige Wärmeaustausch durch ihn geschaffen. Mit den Temperaturunterschieden wachsen sowohl die Luftbewegung wie der Wärmeaustausch durch die Luftleitung und die Strahlung. Bei hartem Frostwetter und für besonnte Wände bei windstillen, überwarmer Sommerwitterung erreicht er sein Höchstmaß.

Will man daher Wärmeschutz mit dünnen Hohlwänden aus Ziegeln oder anderen Körpern von gleich hohem oder höherem Wärmeleitvermögen erzielen,

dann ist es notwendig, den Hohlraum mit Stoffen vollkommen auszufüllen, die Wärme besonders schlecht leiten. Bims, leichter (schaumiger) Schlackensand und Schlackenwolle sind hierzu besonders gut geeignet, weil durch sie keine Feuchtigkeitsübertragung stattfindet. Leider ist ihr Preis nur in der Nähe der Gewinnungsorte niedrig. Asche, die überall billig zu haben ist, kann nur dort Verwendung finden, wo Feuchtigkeitsübertragung durch die Himmelslage, die Bauart oder den Außenwandputz der Wand verhindert wird.

Der Wetterschutz, den eine Hohlwand leichter Bauart aus feinzelligen Steinen bietet, hat die Erwartungen ebenfalls nicht oder jedenfalls nicht immer erfüllt, die man von ihr gehegt hat, und zwar vermögen folgende Vorgänge zu einer Übertragung der Feuchtigkeit aus dem äußeren zum inneren Wandteil zu führen.

Erstens ist es nicht zu umgehen, daß während des Bauens Mörtel in den Hohlraum hinabfällt. Er bildet teils Brücken auf dem Rücken der Binder oder der Eisenklammern, die der Standfestigkeit wegen zur Verbindung der Hohlwandteile dienen, teils fällt er zum Fußpunkt des Hohlraums hinab. Nur ausnahmsweise wird er hier fortgeräumt. Diese Mörtelteile übertragen die aus Niederschlägen in den äußeren Wandteil eingedrungene Feuchtigkeit infolge der Kapillarwirkung des Mörtels und der feinzelligen Steine auf den Innenteil und rufen an den betreffenden Stellen nasse Flecke hervor <sup>1)</sup>.

Zweitens wird Feuchtigkeit durch die als Binder dienenden Ziegel künftighin noch mehr als bisher unmittelbar übertragen werden, weil man sie in Teergemenge taucht, um sie undurchlässig zu machen. Da dem Teer das Benzol entzogen wird, dürfte dieses Ziel kaum mehr erreicht werden.

Drittens gelangt die Feuchtigkeit des Außenteils als Wasserdampf in den Hohlraum, sobald die Außenfläche der Wand von der Sonne bestrahlt wird. Ist zu dieser Zeit der Wärmegrad des inneren Wandteils erheblich niedriger als der des bestrahlten Außenteils, eine in der milden und warmen Jahreszeit häufige Erscheinung, dann kommt es auf ihm zur Taubildung. Sie vermag an Wetterseiten nach anhaltendem Regen erheblich zu werden.

Da man im allgemeinen wünscht, daß beide freiliegenden Gebäudeseiten des eingebauten Kleinhauses von der Sonnenstrahlung getroffen werden, so ist dieser Vorgang bei ihm stets zu gewärtigen. Erschwerend kommt hinzu, daß man aus dem gleichen Grunde diese Häuser zumeist nach östlichen und westlichen Himmelslagen kehrt, also stets eine ihrer freiliegenden Seiten dem Anschlag des Regens aussetzt.

Je dünner die Wandteile gewählt werden, um so beträchtlicher fallen Wasserdampfbildung und Taubildung aus. Denn die Erwärmung durch die Sonnenstrahlung wächst auf der gleichen Fläche mit deren Gewichtsabnahme und die Wassersättigung durch Schlagregen ist für dünne Wandkörper eher zu gewärtigen als für starke.

Diesen Mißständen hat man dadurch zu begegnen versucht, daß man den Hohlraum der Lüftung zugänglich macht.

Durch lebhafte Luftbewegung gelingt es naturgemäß, den sich bildenden Wasserdampf, mindestens zu einem Teile, fortzuführen und außerdem die durchfeuchtete Wand zu trocknen.

<sup>1)</sup> Als Sachverständiger habe ich in Klagesachen, die wegen dieses Mißstandes anhängig gemacht wurden, mehrfach Gelegenheit gehabt, seine Ursache festzustellen.

Der letztere Vorgang vermag allerdings nur dann stattzufinden, wenn die in den Hohlraum gelangende Luft kühler ist als dessen Umschließungsflächen. In dem umgekehrten Falle wird die Taubildung vermehrt. Vielfach wird es z. B. vorkommen, daß die Luft aus dem durch Besonnung erwärmten Wandteile Feuchtigkeit aufnimmt, sie aber an den kühlen inneren Wandteil wieder abgibt.

In der kühlen und kalten Jahreszeit übt die Lüftung eine trocknende Wirkung auf den durch Heizung erwärmten inneren Wandteil aus, eine Taubildung auf den äußeren Wandteil, falls er nicht durch andauernde Besonnung außergewöhnlich hoch erwärmt wird. In der warmen Jahreszeit pflegt die umgekehrte Wirkung stattzufinden.

Ferner wird durch das Lüften des Hohlraums der Wärmeschutz ganz erheblich herabgesetzt, den eine Hohlwand zu bieten vermag. Denn der innere Wandteil wird im Winter durch diese Lüftung ständig gekühlt, im Sommer tagsüber erwärmt. Je dünner er ist, um so stärker fällt diese Wirkung aus und beeinflußt die Raumwärme auf das ungünstigste.

Der etwaige Gewinn durch zeitweilige Trockenstellung der Wand oder eines ihrer Teile wird daher erkauft durch einen erheblichen Wärmeverlust des Hauses. Je lebhafter man die Lüftung gestaltet, um so größer wird er.

Genau die gleichen Vorgänge entstehen in Hohlwänden mit dünnen Umschließungsflächen unbeabsichtigt durch den ungenügenden Verschuß der Stoßfugen. Außerdem belästigen die feinen kühlen Luftströme im Winter die Raumbewohner, welche der Winddruck durch diese Öffnungen in das Innere des Hauses treibt.

Die ungefüllte Hohlwand aus feinzelligen Ziegeln oder ihnen ähnlichen Körpern bleibt daher in allen Richtungen ein fragwürdiger Hausabschluß.

Verbessern lassen sich diese Verhältnisse, indem man dreiteilige Wände mit zwei Hohlräumen baut. Aber sie stellen sich teurer als eine gefüllte Hohlwand und bieten einen weit geringeren Wärmeschutz als letztere.

Durch Erbreiterung des Hohlraums läßt sich mit der Hohlwandfüllung ein außerordentlich guter Wärmeschutz erzielen. Dagegen bleiben ungefüllte Hohlräume besser eng, weil mit der Verringerung ihres Luftgehaltes die Taubildung herabgesetzt wird. Für die Wärmewirkung ist die Weite des ungefüllten Hohlraums nicht von wesentlicher Bedeutung. Denn die Luftbewegung verlangsamt sich wohl etwas durch die Erhöhung der Reibungswiderstände in engen Räumen. Dagegen erhöht sich mit der Nähe der Flächen die Wärmeübertragung durch Strahlung. Eine Wirkung hebt daher die andere auf.

Durch einen für Flüssigkeiten undurchlässigen oder sie abweisenden Verputz der Außenfläche läßt der von Hohlwänden gebotene Witterschutz sich allerdings vermehren. Auch ihre „Winddurchlässigkeit“ wird durch ihn aufgehoben oder herabgesetzt. Aber derartige Verputzungen sind gegenwärtig infolge der hohen Zementpreise teuer und nicht immer zuverlässig, weil die Schutzleistung von der Sorgfalt abhängt, die auf die Mengung des Mörtels und das Auftragen des Verputzes verwendet wird. Gegenwärtig wird man sie kaum allgemein voraussetzen dürfen. Stets bedarf sie sorgfältiger Überwachung.

Für Hohlwände aus feinzelligem Kiesbeton gelten jene Darlegungen in erhöhtem Maße, weil seine Wärmeleitfähigkeit wesentlich höher als die des üb-

lichen Ziegels liegt, bis zu 0,90 und mehr hinaufgeht. Außerdem pflegen die Wandstärken noch erheblich schwächer hergestellt zu werden als die der Ziegelhohlwände.

Aus diesem Grunde hat man neuerdings begonnen, den inneren Wandteil aus stark lufthaltigem „Leichtbeton“ herzustellen. Er wird auch deshalb gewählt, weil er das Einschlagen von Nägeln gestattet, was bei Kiesbeton selbst dann nicht angeht, wenn er sandreich („mager“) gemengt wird.

Trotz dieser wesentlichen Verbesserung dürfte der Wärmeschutz solcher Betonwände kein ausreichender sein. Untersuchungen hierüber fehlen noch und die Erfahrungen reichen nicht aus zu einer maßgebenden Beurteilung. Ob eine ausreichende Dichtstellung dieser aus dünnen Platten hergestellten Wände auf die Dauer gelingt, ist ebenfalls fraglich.

Wesentlich günstiger gestalten sich die Wärmeverhältnisse der Betonbauten, wenn zu ihnen ausschließlich „Leichtbeton“ dient. Für den Bau von Heimen und von Häusern mit bescheidenen Wohnungen mäßiger Höhe ist es zugänglich, Zementgemenge mit einem außerordentlich hohen Luftgehalt zu verwenden, der in Hinsicht des Wärmeschutzes, der raschen Austrocknung und dauernden Trockenerhaltung auch hohen Ansprüchen zu genügen vermag und eine lebhafte natürliche Lüftung durch seine Zellen zustandekommen läßt. Wandstärken von 0,25 m reichen daher für Vollwände aus, während jeder Wandteil einer Hohlwand kaum stärker als 0,08 bis 0,10 m gewählt zu werden braucht. Denn das niedere Wärmeleitungsvermögen derartiger Gemenge läßt die Unterschiede im Wärmegrade der beiden Flächen gering ausfallen, welche die Luft einschließen. Die günstige Wirkung einer ruhenden oder wenig bewegten Luftschicht kann daher zur Geltung gelangen. Die Wärmeübertragung durch Strahlung wird ebenfalls stark herabgesetzt.

Erhöhen läßt sich der Wärmeschutz noch dadurch, daß die Hohlräume mit Körpern von besonders niederem Wärmeleitungsvermögen gefüllt werden. Es ist dann zugänglich, mit den Wandstärken ihrer Umschließungsflächen auf das Mindestmaß herabzugehen, das im Einzelfalle für die Standfestigkeit der Wände erforderlich ist.

Eine derartige „Hohlwandbauweise mit weichem Kern <sup>1)</sup>“ wird von Bauingenieur Th. Benning in Bövinghausen, Post Merklinde, Westfalen ausgeführt. Sie hat sich in sechsjährigem Gebrauch bewährt. Bei ihr werden sämtliche Wandteile aus einem stark lufthaltigen und durchlässigen Schlackenbeton hergestellt, der ausreichende Festigkeit mit rascher Austrocknung, hoher Luftdurchlässigkeit und geringer Kapillarwirkung vereinigt. Der Hohlraum der Wand wird mit Stoffen gefüllt, die ein niederes Wärmeleitungsvermögen besitzen; in Westfalen vorteilhaft mit dem dort sehr billigen leichten (schaumigen) Schlackensand.

Die Wand wird zumeist in einer Gesamtstärke von 0,35 m hergestellt und bietet ausreichenden Wärme- und Wetterschutz. Durch Erweiterung des Hohlraums kann der Wärmeschutz mit geringen Mehrkosten erheblich vergrößert werden. Für Nebengebäude, Baracken u. dgl. genügt eine Gesamtwandstärke von 0,25 m.

Die Kosten der Wand stellen sich samt Füllung nur zwei Drittel so hoch wie die einer Vollziegelwand gleicher Stärke. Außerdem werden am Verputz

<sup>1)</sup> Zum D. R. P. angemeldet.

wesentliche Ersparnisse erzielt, weil er nur dünn aufgetragen zu werden braucht, für Nebengebäude außen durch Schlämmen mit Zementbreigemenge und Farbe ersetzt werden kann, während innen ein dünner Überzug von „Feinputz“ ausreicht, der „Bewurf“ fortfällt.

Während bei dieser Bauweise die Wände aus Betonhohlkörpern hergestellt werden, die man entweder fabrikmäßig oder auf der Baustelle fertigt, wendet die Firma Paul Kossel & Cie. in Bremen zu ihrer Schnellbauweise Stampfbeton an, der durch Maschinenbetrieb hergestellt und verteilt wird, so daß die Häuser in ungemein kurzer Zeit zur Ausführung gelangen. Der Beton besteht aus einem „mageren“ Gemenge leichter, stark lufthaltiger Körper. Der Gesamtluftgehalt dieses „Leichtbetons“ ist etwa  $\frac{3}{4}$  so hoch wie der des rheinischen Schwemmsteins. Da aber die ganze Wand aus ihm besteht, während die Schwemmsteinwand zahlreiche Fugen dichten Gefüges enthält, so dürfte das Wärmeleitungsvermögen der Leichtbetonwand kaum höher ausfallen als das einer Schwemmsteinwand gleicher Stärke. Vermehrt wird der Wärmeschutz der ersteren durch Hohlräume von 0,15 m Breite und 0,08 m Tiefe, die durch Betonstege von 0,08 m Breite getrennt und innen mit Holz ausgekleidet sind. Der von dieser Wand gebotene Windschutz ist ein vollkommener. Er wird erhöht durch einen wasserabweisenden Außenverputz aus Zementmörtel, der als Wetterschutz dient. Die Wandstärke wird, je nach dem Ortsklima, 0,22 oder 0,26 m gewählt. Durch die Verputzungen wird sie um 0,03 bis 0,04 m erhöht. Sie hat sich als ausreichend erwiesen. Die Wand bietet nach meinen Prüfungen einen wesentlich höheren Wärmeschutz als eine Ziegelwand von  $1\frac{1}{2}$  Stein Stärke. Die in wenigen Wochen gruppenweise errichteten Häuser können sofort bezogen werden, da die kurze Zeit des Innenausbauens für ihre Trockenstellung hinreicht und die hohe Durchlässigkeit der Wände für Wasserdampf ihre dauernde Trockenerhaltung gewährleistet. Sämtliche Decken werden aus Eisenbeton hergestellt. Die Schnellbauten sind daher in Hinsicht auf Feuersicherheit und auf Schutz gegen das Auftreten von Hausschwamm oder Trockenfäule und Ungeziefer als einwandfrei zu bezeichnen. Die Möglichkeit, große Gebäudegruppen in wenigen Wochen fertigzustellen und zu beziehen, ist gegenwärtig zur Abstellung der Wohnungsnot von außerordentlich hohem Wert. Da der Zementverbrauch niedrig bleibt, die Innenwände aus Leichtsteinen oder Leichtplatten, die Schornsteine aus dünnen Zementgußstücken hergestellt werden, so ist die Bauweise auch in Hinsicht auf Baustoff- und Kohlenersparnis mit in erste Linie zu stellen. Der Innenausbau und die Ausstattung der Häuser werden in erfreulichster Weise durchgeführt. Trotzdem stellen sich die Heime infolge einer bis ins Kleinste gehenden Durchbildung der Bauausführung so preiswert, wie es unter den gegenwärtigen Verhältnissen überhaupt erreichbar ist.

Die Außenwände aus Schlackensteinen, Kalksandsteinen u. dgl. sind gegenwärtig zwar preiswerter als Ziegelwände, aber wesentlich teurer als die eben geschilderten Bauweisen und selbst den Ziegelwänden an Wärmeschutz unterlegen, während sie deren Mängel zu teilen pflegen. Jedenfalls ist es erforderlich, ausschließlich Steine dieser Art zu erzeugen und zu verwenden, die einen so hohen Luftgehalt besitzen, wie ihre Festigkeit es irgend zuläßt, um dünne Wände aus ihnen herstellen zu können. Dem dichten Verschuß der Stoßfugen ist außerdem die erforderliche Sorgfalt zu widmen. Er läßt

sich allerdings leichter erzielen als beim Ziegelbau, weil der Mörtel an diesen Steinen besser haftet als am Ziegel und sie in vollkommen gleicher Größe sich herstellen lassen, also der Ausführung schmaler Stoßfugen kein Hindernis entgegensteht. Im allgemeinen dürfte es sich empfehlen, aus diesen Steinen Hohlwände zu errichten, die mit Wärme schlecht leitenden Stoffen gefüllt werden.

Wände aus Hohlziegeln bieten gegenüber solchen aus Vollziegeln im allgemeinen keine wesentliche Verbesserung. Denn Wärme und Feuchtigkeit nehmen zumeist unbekümmert um die Hohlräume durch die Stege und Mörtelbänder ihren Weg, welche etwa zwei Drittel der Wand auszufüllen pflegen. Es kommt hinzu, daß in der Regel ein an Ton reiches Gemenge für die Herstellung der Hohlziegel gewählt wird, um ihre Festigkeit hoch ausfallen zu lassen, also ihre Zellen besonders fein, ihr Luftgehalt verhältnismäßig niedrig ausfallen.

Für Wände von weniger als  $1\frac{1}{2}$  Stein Stärke setzt der zumeist völlig ungenügende Verschuß der Stoßfugen den an sich nicht hohen Wärmeschutz auf ein sehr geringes Maß herab, weil die Hohlräume mit der Luft im Freien und mit der Zimmerluft durch die Klüfte der Stoßfugen in Verbindung treten. Der so entstehende rasche Luftaustausch beeinflußt, namentlich bei lebhaftem Wind, die Raumwärme und die Wandwärme auf das ungünstigste.

In noch höherem Grade ist dies der Fall, wenn für Wände von  $\frac{1}{2}$  oder 1 Stein Stärke die gleiche Hohlziegelform für die „Läufer“ und „Binder“ benutzt wird. Die Hohlräume gehen dann bei den letzteren ohne jede Unterbrechung von der Außenfläche der Wand zur Innenfläche durch. Nur die Verputzungen bilden den Verschuß. Die Luft und die Geräusche finden daher durch sie einen fast ungehinderten Weg in die Räume und aus ihnen ins Freie. Zur Trennung der Räume voneinander sind derartige Wände aus dem gleichen Grunde ebenfalls nicht verwendbar. Die offenen Hohlräume bieten, gleich denen der Hohlwände, den Myzelien des Hausschwamms und der Trockenfäule einen Weg zu ungehinderter Verbreitung.

Diese Mängel sind von der Ziegelindustrie seit einiger Zeit erkannt. Verbesserungen werden von ihr angestrebt. Von diesen Ergebnissen sind der „Balgstein“ und der „Aristos“ in erster Linie zu nennen. Bei ihrer Gestaltung ist mit reifer Überlegung danach getrachtet, die geschilderten Mängel auszumerzen. Außerdem sind technische und wirtschaftliche Vervollkommnungen erreicht. Der Balgstein und der Aristos haben die Größe von vier Normalziegeln und nehmen sowohl in der Länge wie in der Breite die ganze Wandtiefe von 0,25 m ein. Der Aristos ist ferner so ausgebildet, daß alle Stegteile von Hohlräumen unterbrochen sind. Die unmittelbare Übertragung der Wärme durch die Stege und Mörtelbänder ist daher bei ihm erschwert, vielleicht vermieden. Die zahlreichen hintereinander befindlichen Hohlräume setzen die Wärmeunterschiede herab, welche zwischen den einzelnen, die Luft einschließenden Teilen zu entstehen vermögen. Zur Ausführung  $1\frac{1}{2}$  Stein starker Wände wird beim Aristos eine besondere Steinform der eben geschilderten zugefügt.

Zum Erleichtern des Vermauerns der Aristossteine dient eine sinnreiche Handhabe. Unter ihrer Benutzung ist der Arbeitsaufwand für das Versetzen eines Aristos kaum größer als für einen Normalziegel, vielleicht sogar verringert, also mindestens auf  $\frac{1}{4}$  herabgesetzt. Die aus ihm hergestellten Wände fallen daher durch Mörtel- und Arbeitersparnis wesentlich preiswerter aus

als jede andere Ziegelwand. Der Hauptvorzug dieser Handhabe besteht aber darin, daß beim Vermauern durch sie die Hohlräume jedes einzelnen Steins mit starken, fest eingepreßten Mörtelpfropfen gegen den anderen Stein und gegen die Außenluft oder Zimmerluft sicher verschlossen werden und zugleich ein guter Verschluß der Stoßfugen stattfindet. Über die Wärmeleitfähigkeit der Balgsteine und der Aristosteine fehlen noch Untersuchungen.

Wände aus feinzelligen Betonhohlsteinen üblicher Art vermögen nur einen geringen Wärmeschutz zu gewähren. Ihre Wandungen pflegen dünn zu sein, ihr Wärmeleitungsvermögen hoch zu liegen. Auch dann, wenn im Hohlstein mehrere Wandungen angebracht werden, die dicht abgeschlossene Lufträume bilden, kann durch den üblichen Kiesbeton kein erheblicher Wärmeschutz erzielt werden. Eher wird dies gelingen, wenn in dem letzteren Falle ein stark lufthaltiges Gemenge zum Beton Verwendung findet, z. B. Bims oder Schlacke ihm zugefügt werden. Sollen aus dem letzteren Hohlsteine mit nur zwei Wandungen gebildet werden, dann muß jede Wandung eine Stärke von mindestens 0,08 m erhalten, um einen leidlichen Wärmeschutz zu erzielen. Drei und mehr Wandungen von je 0,05 bis 0,06 m Stärke verdienen den Vorzug.

Der Vorteil der Betonhohlsteine beruht darin, daß sie in genau gleicher Größe scharfkantig mit ebenen Flächen hergestellt werden können. Die Fugenweite kann daher auf das Mindestmaß gebracht werden und der Verputz braucht nur in einer ganz feinen Schicht aufgetragen zu werden, kann für Nebengebäude außen durch Schlemmen mit Zementbrei ersetzt werden. Die erhebliche Größe der Betonhohlsteine trägt ebenfalls dazu bei, den Mörtelverbrauch und die Arbeit des Vermauerns auf ein geringes Maß herabzusetzen. Da mit der Zunahme des Luftgehaltes eine Gewichtsabnahme verbunden zu sein pflegt, so können stark lufthaltige Betonsteine verhältnismäßig groß angefertigt werden, ohne die Arbeitsleistung für ihr Versetzen zu vermehren.

Bleiben die Betonhohlsteine oben und unten offen, dann ist es geraten, die Hohlräume nach dem Versetzen mit Körpern von niederem Wärmeleitungsvermögen auszufüllen. Denn nur hierdurch läßt sich ein hoher Wärmeschutz erzielen. Liegen zwei Hohlräume hintereinander, dann braucht nur der innere gefüllt zu werden. Er sollte dann wesentlich breiter sein als der äußere.

Der Mangel an Kohle, ihr hoher Preis und ihr großer volkswirtschaftlicher Wert weisen darauf hin, dem Lehmabau sich wieder zuzuwenden, der jahrhundertlang in Deutschland üblich war, in Mecklenburg heute noch Verwendung findet. Es fehlt nicht an Versuchen zu seiner Wiedereinführung. Aber die Technik des Lehmabaus ist in der Mehrzahl deutscher Gauen verloren gegangen. Fehler werden daher anfangs unvermeidlich sein, wenn man nicht Lehrmeister aus Mecklenburg kommen läßt oder Techniker und Handwerksmeister zum Studium dorthin sendet. Ob die Schulung in Achim bei Bremen ausreicht, erscheint mir zweifelhaft.

Solche Fehler rächen sich beim Lehmabau stark. Seine guten Eigenschaften vermögen sich durch sie in das Gegenteil zu verwandeln.

Bei sachkundiger Ausführung weist der Lehmabau in seinen sämtlichen Formen hohe Festigkeit auf. Lehmwände werden nach der vollständigen Austrocknung zu einer fest zusammenhängenden, steinharten Platte, die nur mittels Hammer und Meißel oder mit dem Beil sich bearbeiten läßt, der Zertrümme-

zung die allergrößten Widerstände entgegengesetzt, im Granatfeuer sich als starke Schutzwehr erwiesen hat.

Wärmeschutz läßt sich durch Lehmwände dann erzielen, wenn ihre Stärke genügend groß gewählt wird. Geräuschschutz wird von der Lehmwand in höherem Grade geboten als von jeder anderen Wand.

Die wesentlichsten Nachteile des Lehmbaues beruhen auf der starken Wasserführung feuchten Lehms, auf seiner geringen Durchlässigkeit für Luft und Wasserdampf, sowie auf dem üblen Geruch, der von feuchtem Lehm ausgeht.

Eine technische Schwierigkeit entsteht dadurch, daß ausschließlich der Lehmörtel auf den Lehmsteinen und Stampflehmwänden haftet. Zum Außenverputz wird man ihn für städtische Siedlungen ungern verwenden, weil er vom Regen allmählich abgewaschen wird.

Früher hat man sich damit geholfen, daß man zum Verputz ein Gemenge aus Lehm und Flachsschewe benutzte. Sie bietet dem Lehm Halt und ermöglicht es, im Rauminnern eine für die Bemalung geeignete ebene Fläche zu erzielen, außen Kalkörtel als Feinschicht zu verwenden. Ob Flachsschewe in ausreichender Menge oder geeignete Ersatzstoffe sich werden beschaffen lassen, ist fraglich. Heidekraut scheint sich nicht so gut zu bewähren.

Ein zweites Bindemittel für den Kalkputz dürfte gegenwärtig ebenfalls kaum oder nur in Einzelfällen anwendbar sein. Es besteht im Anstrich der fertigen Lehmfläche mit Blut. Es saugt sich am Lehm fest und geht mit dem Ätzkalk eine innige chemische Verbindung ein. Dadurch wird sowohl das feste Haften dünner Überzüge von Kalkörtel als „Feinputz“ wie eines Bewurfs aus Kalk- oder Zementörtel oder aus Gemengen von beiden sichergestellt.

Endlich bleibt die Möglichkeit, die Lehmwände außen mit Ziegeln oder anderen Steinen zu verblenden oder sie mit Bimsdielen, Magerbetondielen u. dgl. zu bekleiden. Auch Vorwände lassen sich aus diesen Körpern herstellen, die durch einen schmalen Hohlraum von der Lehmwand getrennt werden. Als letztes Auskunfts Mittel bleibt das Überwuchern der Außenflächen mit Efeu. Er schmückt sie, schützt sie gegen Niederschläge und entzieht ihnen durch seine Saugwurzeln Feuchtigkeit.

Stets muß aber auf der Lehmwand außen ein für Wasserdampf stark durchlässiger Verputz Verwendung finden, weil andernfalls das durch Taubildung auf der Innenfläche kalter oder kühler Außenwände sich niederschlagende Wasser die Wand allmählich zu durchfeuchten vermag. Für stark belegte Kleinwohnungen ist diese Gefahr erheblich. Zu ihr gesellt sich als weiterer Nachteil die bereits erwähnte langsame Wiederaustrocknung der Lehmwände.

Beim Wandbau muß auf sie ebenfalls Rücksicht genommen werden. Dem Lehm Wasser zuzusetzen, um ihn knetbar zu machen, geht nur bei völlig trockenem Lehm oder bei andauernd trockener Witterung an. Auch in diesen Fällen müssen die Wassermengen gering bleiben. Bei feuchtem und bei regnerischem Wetter erweicht der mit Wasser bereicherte Lehm, verliert den Halt, wird aus den Fugen gepreßt und ist kaum wieder trocken zu bekommen. Jahrelang bleiben derartige Häuser feucht.

Der frisch gegrabene Lehm muß vielmehr so lange geschlagen werden, bis die Feuchtigkeit aus ihm hervortritt und er knetbar geworden ist. Erst dann darf er verwandt werden.

Ferner geht es nicht an, Lehmbauten rasch hochzuführen. Es muß jeder

Schicht Zeit zum Austrocknen bleiben, ehe neuer Lehm aufgebracht wird. Den fertigen Wänden und Bauten ist eine nach der Witterung bemessene Austrocknungsfrist zu belassen. Das nachträgliche Trockenstellen des durch Fenster und Türen verschlossenen oder bewohnten Hauses stößt auf große Schwierigkeiten. Das künstliche Austrocknen ruft starke Ausbauchungen der Wände hervor, falls nicht beide Wandseiten gleichzeitig und ganz gleichmäßig erwärmt werden.

Allerdings finden derartige Bewegungen der Lehmwände auch sonst während der Austrocknung statt, z. B. infolge der Besonnung feuchter Wände. Mit ihnen muß man beim Lehmbau von vornherein rechnen. Völlig senkrechte Wände lassen sich nicht oder jedenfalls nicht immer erzielen.

Gegen aufsteigende Erd- und Kellerfeuchtigkeit muß der Lehmbau besonders gut gesichert werden. Es empfiehlt sich daher die Anwendung eines Gebäudesockels aus Gestein und Mörtelarten, die Gewähr geben, daß die Feuchtigkeit nicht bis zum Lehm gelangt. Denn er würde sie sehr hoch emporführen und lange festhalten.

Die Wetterseiten bedürfen, mindestens in Westdeutschland, einer Sicherung gegen das Eindringen des Regens. Vollständig trockener Lehm benötigt ihrer allerdings nur in geringem Grade. Aber ein schwacher Feuchtigkeitsgehalt der Wände bewirkt bereits ein begieriges Aufsaugen und Fortleiten des Wassers. Nur dort, wo mit andauernd trockenem Wetter während und nach der Herstellung der Neubauten zu rechnen ist, kann daher diese Sicherung unterbleiben.

Bei niederen Bauten genügt ein weit vorspringendes Dach zur Erzielung des Wetterschutzes. Am besten wird er im übrigen erreicht durch Bekleiden der Wandfläche mit Dachziegeln, Schiefer, Schindeln, Spuntschalung u. dgl. Aber diese Vorkehrungen stellen sich gegenwärtig sehr teuer. Am ehesten werden die oben genannten „Vorwände“ dem Wetterschutz zu dienen vermögen. Wo auch sie sich zu teuer stellen, empfiehlt es sich, die Wetterseite dicht mit Efeu zu bepflanzen. Sein Blattwerk hält der Wandfläche den Regen fern, während seine Saugwurzeln ihr die Feuchtigkeit entziehen und sie dadurch trocken erhalten. Doch muß man dem Efeu Halt bieten.

Werden die Häuser auf Lehmboden errichtet, dann dürfte es sich in der Mehrzahl der Fälle empfehlen, den Lehmstampfbau anzuwenden, weil der ausgehobene Erdboden zu ihm benutzt werden kann, also seine Fortschaffung sowie die Herbeiführung von Baustoffen und ihr Erwerb erspart werden. Die erhebliche Arbeit, welche der Lehmstampfbau verursacht, wird hierdurch aufgewogen. Auch werden die Siedler an ihr oft teilnehmen und dadurch ihr Heim billiger gestalten können.

In allen anderen Fällen dürfte der Bau aus fertigen getrockneten Lehmsteinen den Vorzug verdienen. Die aus ihnen hergestellten Wände trocknen etwas rascher und lassen sich in dementsprechend kürzerer Zeit ausführen. Die Bauten sind früher beziehbar. Andauerndes Feuchtbleiben ist nur bei besonders ungünstiger Witterung während der Bauzeit zu gewärtigen, läßt sich durch Ausnützen der besten Jahreszeit eher vermeiden. Für die Innenwände sind geringere Wandstärken anwendbar als beim Stampfbau. Die Bauarbeit wird wesentlich verringert. Die Beistellung der Schalungen nebst dem für sie erforderlichen Holzverschnitt fällt fort. Die Gesamtkosten dürften

daher zumeist kaum wesentlich höher ausfallen als die des Lehmstampfbaues, sobald für ihn das Heranschaffen von Lehm aus erheblicher Entfernung erforderlich ist. Aber wesentlich billiger als Ziegel stellen sich die Lehmsteine nicht immer und ungünstige Erfahrungen sind auch mit ihnen nicht ausgeblieben.

Zur Erzielung eines ausreichenden Wärmeschutzes sollten die Außenwände beim Stampfbau eine Stärke von 0,60 m erhalten, weil hierdurch die Baukosten keine wesentliche Erhöhung erfahren. Für den Lehmsteinbau kann es sich zur Steinersparnis empfehlen, Hohlwände aus ihnen zu bilden, wobei außen zweckmäßig Steine gewählt werden, auf denen der Verputz gut haftet, den dann weit zu belassenden Hohlraum aber mit Körpern auszufüllen, welche die Wärme besonders schlecht leiten und Feuchtigkeit nicht übertragen.

Paetz läßt für seine Lehmbauweise Außenwände von 0,35 bis 0,40 m Stärke verwenden. Nach den mit Ziegelwänden dieser Stärke gemachten Erfahrungen halte ich sie nicht für ausreichend, um denjenigen Wärmeschutz gewähren zu können, der nach der gegenwärtigen Preislage und Beschaffungsschwierigkeit der Brennstoffe, namentlich für bescheidene Wohnstätten, zu beanspruchen ist. Doch sind Erfahrungen abzuwarten, ehe eine abschließende Beurteilung möglich ist.

Die von Paetz benutzten Drahtgewebehüllen gewähren zwar den Verputzungen Halt, verteuern aber auch den Lehmstampfbau gegenwärtig um mindestens 4 Mk. für 1 qm Wand.

Dem Verfasser will es daher scheinen, daß mit der Bauweise Paetz gegenüber dem einfachen Lehmstampfbau keine so wesentlichen Vorteile erzielt werden, um ihre zur Zeit erheblichen Mehrkosten gerechtfertigt erscheinen zu lassen; vielmehr die bei letzterem anwendbaren größeren Außenwandstärken den Vorzug verdienen.

Doch können hierüber erst die Erfahrungen entscheiden, welche mit den verschiedenen Arten des Lehmbaues gesammelt werden.

Für Gebiete, in denen es an Lehm mangelt, kann an die Stelle des Lehmstampfbaues der Kalkstampfbau treten. Jeder Sand eignet sich für ihn. Gesteinstrümmer, Kies, Schlacken, Scherben u. dgl. können dem Gemenge zugefügt werden. Doch erscheint es geraten, dem letzteren Zuschläge von Traßmehl oder Schlackenmehl zu geben, weil andernfalls die Erhärtung der Wände ungemein langsam vor sich geht, die Arbeit erschwert wird und unzuverlässig bleibt, weil die Erhärtung nur an der Oberfläche der Wände stattzufinden pflegt. Auch führen diese Zuschläge die Möglichkeit herbei, sandreiche Gemenge mit verhältnismäßig hohem Luftgehalt zu verwenden und dadurch den Wärmeschutz sowie die Durchlässigkeit der Wände für Luft und Wasserdampf erheblich zu erhöhen. Die Mehrkosten für jene Zuschläge werden durch die größeren Sandmengen aufgewogen, weil weniger Bindemittel für das gleiche Mauerwerk erforderlich ist. Bei der Benutzung derartiger Zuschläge kann der Kalkstampfbau auch für die Grundmauern und das Kellermauerwerk Verwendung finden. Schwierigkeiten wegen des Haftens der Verputzungen entstehen bei ihm nicht.

Dagegen muß die Stärke der Außenwände groß gewählt werden, um den erforderlichen Wärmeschutz zu erzielen. Unter 0,60 m hinabzugehen, erscheint auch bei der Verwendung sandreicher Gemenge nicht geraten. Für die Innen-

wände dürfte eine Dicke von 0,20 m den in Heimen und in den Obergeschossen von Häusern mit bescheidenen Wohnungen auftretenden Belastungen genügen. Unter sie hinabzugehen ist nicht zu empfehlen, weil es keine nennenswerten Ersparnisse ergibt. Denn bei allen Stampfbauten beruhen die Hauptkosten auf der Arbeit des Einschalens und Ausschalens, sobald der Sand in nächster Nähe des Baues sich findet, und das ist für den Kalkstampfbau Voraussetzung. Allerdings lassen sich die Innenwände auch aus anderen Baustoffen und dann dünner herstellen.

Wände aus Bruchsteinen wird man für Heime und Häuser mit bescheidenen Wohnungen oberhalb des Kellers nur ausnahmsweise verwenden. Denn ihre Stärke muß unverhältnismäßig groß gewählt werden, weil das Wärmeleitungsvermögen der Mehrzahl aller Gesteine sehr hoch liegt und die Bruchsteine nicht lagerhaft genug zu sein pflegen, um dünne Wände aus ihnen herstellen zu können. Wo Kunststeine, Sand und Lehm fehlen, Bruchsteine preiswert zur Verfügung stehen, können die Baukosten allerdings für ihre Verwendung sprechen. Mit dem Steigen der Arbeitslöhne und Fuhrkosten werden diese Fälle aber immer seltener werden. Denn in jenen Gebäuden wird das Ausmaß der Bruchsteinwände im Verhältnis zum gewonnenen Nutzraum so groß, daß der Gebäudeumfang durch ihre Verwendung ganz unverhältnismäßig wächst und damit natürlich die Gesamtkosten des Hauses sich stark erhöhen.

Undurchlässiges Gestein darf für den Wohnhausbau keine Verwendung finden, weil die Taubildung auf ihm zu erheblichen Mißständen führt. Feinzelliges Gestein läßt das Wasser in große Tiefe eindringen und hoch emporsteigen, bedarf also des Wetterschutzes und der Sicherung gegen die Erdfeuchte und Kellerfeuchte in hohem Maße. Großzelliges Gestein findet sich nur an wenigen Orten, verdient dann aber unbedingt den Vorzug.

Wände aus behauenen Steinen („Werkstücken“) stellen sich für bescheidene Wohnhäuser zu teuer. Die ungünstigen Eigenschaften der undurchlässigen und der feinzelligen Gesteine treten bei ihrer Verwendung weit schärfer hervor als beim Bruchsteinmauerwerk, weil die Fugen schmal bleiben und keinen Ausgleich zu gewähren vermögen, während beim Bruchsteinmauerwerk das Gegenteil der Fall ist.

Leichte Holzwände werden gegenwärtig aus Abfall- und Verschnitt-hölzern in sinnreicher Art leidlich preiswert hergestellt, aus denen man Platten bildet, indem sie mit Furnieren oder dünnen Dielen überspannt werden. Derartige Bauten bieten den Vorteil, daß sie rasch und auf trockenem Wege sich ausführen lassen. Doch ist der von ihnen gebotene Wärmeschutz gering, weil den Wänden die Fähigkeit fehlt, Wärme zu speichern. Die zwischen den beiden Holzplatten gelassenen Hohlräume reichen nach den mit diesen Bauten gemachten Erfahrungen zum Wärmeschutz ebenfalls nicht aus, trotzdem Holz zu den schlechtest Wärme leitenden Baustoffen gehört, weil die Dicke der Holzplatten gar zu gering ist. Jedenfalls würde aber auch nach dem Abstellen dieses Übelstandes, z. B. durch Anordnung von drei Holzplatten und zwei Hohlräumen in jeder Außenwand, Dauerheizung erforderlich sein, um die Räume behaglich zu erhalten, und es würde die Wirkung der Sonnenstrahlung im Sommer durch Bekleiden der Außenflächen der in Sonnenlage befindlichen Wände mit Schlinggewächsen gemildert werden müssen. Das sind Bedingungen, deren Durchführung für bescheidene Heime nicht gewährleistet werden kann,

weil ihre Erfüllung von der Einsicht der jeweiligen Inhaber oder Mieter des Hauses abhängt. Aus diesen Gründen erscheint es geboten, die Hohlräume der Außenwände tunlichst weit anzuordnen und mit Körpern zu füllen, die ein niederes Wärmeleitungsvermögen mit der Eigenschaft vereinigen, Wärme in erheblichem Grade zu speichern. Feinsand und Gemenge aus ihm, dessen Wärmeleitzahl um 0,27 liegt, dürfte den letzteren Anspruch besser erfüllen als Bims, leichter Schlackensand und Schlackenwolle, während die letzteren einen etwa doppelt so hohen Wärmeschutz gewähren als Sand, da ihre Wärmeleitzahlen zwischen 0,08 und 0,15 schwanken.

Für die Innenwände des bescheidenen Hauses können sämtliche der geschilderten Bauweisen und alle durchlässigen Steine dienen. In erster Linie ist auf ihre preiswerte Gestaltung Wert zu legen. Wünschenswert ist ferner ein rasches Austrocknen und ein tunlichst hoher Schutz gegen die Wirkung der Erschütterungen und der Geräusche.

Die rasche Austrocknung der Neubauten wird durch die Verwendung großzelliger Steine und Mörtelgemenge erreicht. Auch dort sind sie am Platze, wo ungeheizte Räume von geheizten zu trennen sind. Geräusche werden am stärksten durch den Lehm- und von Lehmsteinen gedämpft, die in Lehm- und Mörtel verlegt werden. Den Erschütterungen wirkt man am besten durch eine ausreichende Wandstärke oder dadurch entgegen, daß die Wände unbelastet bleiben. Im bescheidenen Hause pflegt das nahe Aneinandertreten der Wände bereits an sich Schutz zu bieten, sobald für die Trennung der bewohnten Räume Wände von 0,10 bis 0,12 m Stärke benutzt werden. Zur Trennung von Nebenräumen reicht eine Stärke von 0,05 m aus. Dielenwände aller Art können hierfür ebenfalls benutzt werden, ohne Nachteile gewärtigen zu müssen. Zur Ausfüllung von Wandschränken sind sie ebenfalls brauchbar. Doch sollten für alle Zwecke ausschließlich nagelbare Dielen gewählt werden, um den Verletzungen der Wandflächen vorzubeugen.

### 5. Die Gestaltung der Schornsteine.

An die Schornsteine ist die Hauptforderung zu stellen, daß jede Wohnung ihr besonderes Rauchrohr erhält. Die ziemlich allgemein herrschende Gepflogenheit, in Miethäusern für sämtliche oder für je zwei übereinander liegende Feuerungen das gleiche Rauchrohr zu benutzen, führt zu erheblichen Übelständen. Erstens treten die Rauchgase der einen Wohnung leicht in die Räume der anderen Wohnungen über, sobald ihrem Auftrieb Hindernisse erwachsen. Dies ist allgemein beim Entzünden der Feuerungen, ganz besonders aber im Sommer der Fall, wenn Windstille herrscht und die Sonnenstrahlen den Schornsteinkopf erhitzen. Für die Herdfeuer und die Badestubenfeuerungen treten diese nachteiligen Erscheinungen häufig, für die Wohnräume dann auf, wenn die kühle Erdgeschoßwohnung geheizt wird, während die Räume der Obergeschosse der Feuerungen nicht mehr bedürfen. Zweitens werden Geräusche durch das Ausmünden des gleichen Rauchrohrs in mehrere Wohnungen so stark übertragen, daß man Gespräche Wort für Wort zu verstehen vermag.

Dagegen können zwei und selbst drei Öfen derselben Wohnung ohne Nachteil in das gleiche Rauchrohr geleitet werden. Nur jede Küche und Waschküche sollte ihr besonderes Rauchrohr erhalten.

Die Größe der Rauchrohre braucht in bescheidenen Wohnungen nicht über 0,13 zu 0,13 m hinauszugehen. Ausschließlich Sammelheizungen bedürfen dann weiterer Rohre, wenn sie sämtlichen Wohnungen eines Miethauses dienen. Für Heime reicht jene Weite der Rauchrohre auch für die Sammelheizung aus, falls die Schornsteine zweckmäßig gebaut sind.

Und zwar sind in letzterer Hinsicht folgende Ansprüche zu stellen:

Erstens soll der Schornstein senkrecht aufgeführt werden. Ein einmaliges „Schleifen“ bleibt aber dann ohne Nachteil, wenn es in einer sanften Kurve erfolgt, Knicke und plötzliches Abweichen von der ursprünglichen Richtung vermieden werden.

Zweitens muß der Schornsteinkopf mindestens 1 m über den First des Hauses emporragen oder mit einer Windhaube versehen werden, deren Bauart Schutz gegen abwärts gerichteten Winddruck gewährt. Gesimse oder sonstige Vorsprünge darf der obere Teil des Schornsteinkopfes nicht erhalten. Sie bleiben zweckmäßig ganz fort, müssen andernfalls mindestens 0,40 m unterhalb der Schornsteinmündung sich befinden.

Drittens sollen die Stoßfugen der Schornsteine tunlichst eng gewählt und vollständig mit Mörtel ausgefüllt werden. Oberhalb des Daches ist hierauf ganz besonderer Wert zu legen, weil der Winddruck durch die Klüfte dieser Fugen Luft in das Innere des Schornsteins drückt, die den Auftrieb der Rauchgase erschwert oder verhindert. Schornsteine aus Zementgußstücken dichten Gefüges verdienen in dieser Hinsicht den Vorzug. Vorteilhaft ist es, für die übrigen Bauweisen den Schornsteinkopf außen mit einer Hülle zu umgeben, die dem Wind den Eintritt vollkommen wehrt. Am besten wählt man für sie großzellige Steine, Bimsdielen u. dgl., um den Schornsteinkopf zugleich gegen Wärmeverluste zu schützen. Innerhalb des Dachbodens ist dies ebenfalls von erheblichem Wert.

Viertens müssen die im Keller befindlichen Reinigungsöffnungen der Schornsteine mit luftdichten Abschlüssen versehen und stets geschlossen gehalten werden, weil der Eintritt von Luft an dieser Stelle mit stärkstem Überdruck erfolgt, der Querschnitt der Rauchrohre infolgedessen von ihr erfüllt wird und dadurch dem Austreten der Rauchgase aus den Feuerungen der Wohnungen, namentlich in den Obergeschossen, Hindernisse bereitet werden.

Fünftens ist für Schornsteine, die in Außenwänden sich befinden, z. B. in freiliegenden Brandmauern, zu fordern, daß sie Wärmeschutz erhalten, z. B. an der freiliegenden Seite aus großzelligen Steinen in einer Stärke von mindestens 0,25 m hergestellt oder mit ihnen in einer Stärke von mindestens 0,12 m außen bekleidet werden. In dem letzteren Falle soll ein Versetzen der Stoßfugen stattfinden, um dem Winddruck ausreichenden Widerstand zu bieten.

Der Innenverputz der Schornsteine hat nur für rauhe Steine Zweck. An glatten Maschinenziegeln und an Lehmsteinen haftet der Verputz zu wenig, um den Angriffen gewachsen zu sein, denen er bei der Reinigung der Schornsteine ausgesetzt ist. Die durch das Abfallen von Putzstücken entstehenden Unebenheiten schaden dem Auftrieb der Rauchgase mehr als der Innenverputz nützt. Wo er ausgeführt wird, ist er dünn herzustellen, um die Querschnittsverengungen durch ihn gering ausfallen zu lassen. Für glatte Steine und für Lehmsteine verdient ein sorgfältig ausgeführter ebener Fugenverstrich stets den Vorzug gegenüber dem Innenverputz. Dagegen ist ein haltbarer, wasser-

dichter oder wasserabweisender Außenverputz der Schornsteine von erheblichem Wert für ihre Trockenerhaltung und den Schutz gegen das Eindringen der Luft in das Innere der Rauchrohre. Für Schornsteine aus Zementgußstücken ist weder innen noch außen ein Verputz am Platze. Schornsteine mit nassen Umfassungswänden versagen, weil ihr Querschnitt durch Wasserdampf erfüllt oder stark verengt wird, während die Rauchgase an den durch die Wasserdampfbildung auskühlenden Stellen sich verdichten, hierdurch Wirbel entstehen und außerdem starker Rußansatz an den feuchten und kühlen Flächen zu erfolgen pflegt. Die Verwendung von Gußstücken aus dichtem Beton zum Schornsteinbau vermeidet diese Mißstände und fördert die Bauausführung erheblich.

### 6. Der Bau der Zwischendecken.

Der Mangel an Eisen und die hohen Holzpreise erzwingen neue Bauarten der Zwischendecken. Für das bescheidene Haus können in absehbarer Zeit weder Eisenträger noch „Vollbalken“ Verwendung finden. Ziegelgewölbe wird man nur für Sonderzwecke ausführen dürfen, um den für Ziegel erforderlichen Aufwand an Kohle herabzusetzen. Bei dem Ersinnen anderer Bauweisen ist ferner danach zu trachten, die für ihre Herstellung erforderliche Arbeit auf das irgend erreichbare Mindestmaß zu bringen, die Entstehung von Wiederherstellungsarbeiten zu vermeiden und das Holzwerk gegen Vermorschen zu schützen. Der von den Zwischendecken gewährte Wärme- und Geräuschschutz müssen hoch ausfallen, wenn sie befriedigen sollen. Bald wird dem ersteren, bald dem letzteren höhere Bedeutung zukommen.

Für die Kellerdecke hat unter den gegenwärtig zu berücksichtigenden Verhältnissen eine einfache Eisenbetonplatte von mäßiger Stärke als zweckmäßig und leidlich preiswert sich erwiesen, die über sämtliche Wände bis zur Außenschicht oder zur Verblendung der freistehenden Außenwände reicht. Sie muß infolgedessen unmittelbar nach der Fertigstellung der Kellerwände ausgeführt werden. Für die übrigen Zwischendecken bietet sie ebenfalls wesentliche Vorzüge, gewährt z. B. Schutz gegen Feuer, Hausschwamm und Trockenfäule.

Wo säurefreier Schlackensand preiswert zur Verfügung steht, sollte er für das Mörtelgemenge dieser Decken dienen, weil er mit dem Zement eine weit innigere Verbindung eingeht als Kies, Quarzsand u. dgl.

Soll die Verwendung von Zement vermieden werden, dann kann er durch ein Gemisch von Kalk-Traßmehl oder Kalk-Schlackenmehl ersetzt werden. Doch muß die Deckenschalung entsprechend der langsameren Erhärtung jener Gemische wesentlich länger stehen bleiben als bei der Benutzung von Zement.

In allen Fällen ist das Gemenge so sandreich zu wählen, wie die Standfestigkeit es zuläßt, damit das Wärmeleitungsvermögen der Decke herabgesetzt und bei Taubildungen aus warmer Luft an die kühle Decke das Wasser aufgesogen wird, ohne eine Sättigung des Betons herbeizuführen.

Ferner ist es notwendig, zur Überfüllung dieser Decke Stoffe mit besonders niederem Wärmeleitungsvermögen zu wählen, um namentlich das Erdgeschoß gegen Fußkälte zu schützen. Außer Bims, leichtem Schlackensand und Schlackenwolle können feine Asche und Gemenge aus ihr dann Verwendung finden, wenn ihre Trockenerhaltung sichergestellt ist. Doch neigt Asche so sehr zur Feuchtig-

keitsaufnahme aus der Luft, daß sie unter Holzfußböden und unter Linoleumbelag zu Mißständen Veranlassung geben kann, z. B. das „Aufstehen“ derselben herbeizuführen vermag.

Für die oberste Decke des Hauses sollten die gleichen Füllstoffe in tunlichst hoher Schicht Verwendung finden, um die ungünstigen Wärmeverhältnisse des Dachbodens dem obersten Wohngeschoß oder dem etwa zu Wohnräumen ausgebauten Dachgeschoß fernzuhalten.

Nur dann, wenn im Dachboden Wasserbehälter, mit Wasser gefüllte Leitungen u. dgl. Aufstellung finden, geht dies der Frostgefahr wegen nicht an. Vielmehr muß in diesen Fällen die unter dem Dachboden befindliche Decke eine tunlichst hohe Wärmedurchlässigkeit besitzen, damit ihm im Winter Wärme aus dem geheizten Wohngeschoß zufließt. Dagegen ist es dann notwendig, unterhalb der Dachdeckung einen ausreichenden Wärmeschutz zu schaffen, die Sparren z. B. mit rheinischen Schwemmsteinen auszuwölben oder mit Bimsbeton auszufüllen oder in ihre Zwischenräume Bimsdielen zu schieben, damit das Ausfrieren der Wasserbehälter und Leitungen mit Sicherheit vermieden wird.

Für die Kellerdecke und für die oberste Decke des Hauses geht es ohne Nachteil an, Bauart und Füllung so zu gestalten, wie die Wärmeverhältnisse es erheischen, weil für sie die Bedeutung des Geräuschschutzes zurückzutreten pflegt.

Dagegen muß bei den übrigen Zwischendecken, namentlich im Miet- hause, die Bauart so getroffen werden, daß sie an sich einen dem Einzelfall entsprechenden Wärmeschutz gewährt, weil die Füllungsart dem Schallschutz Rechnung zu tragen hat.

Und zwar ruft nach den Untersuchungen, Beobachtungen und Erfahrungen des Verfassers ausschließlich feiner Sand eine hohe Geräuschdämpfung hervor. Gemenge mit ihm sind dann gleich brauchbar, wenn die feinen Teile alle Zwischenräume vollständig erfüllen. Je schwerer der Sand ist, um so niedriger darf die Füllung angeordnet werden. Doch sollte ihre Höhe nicht unter 0,08 m hinabgehen.

Ferner ist es durchaus notwendig, daß die Fußbodendielen dicht und fest mit Sand unterbettet werden. Denn nur in diesem Falle wird ihr durch Erschütterungen und durch starke Geräusche hervorgerufenen Schwingen verhindert.

Für Estriche, Plattenböden u. dgl. darf im Miethause eine derartige Unterfüllung nur dann fortgelassen werden, wenn der untere Deckenteil ausreichende Schalldämpfung hervorruft. Und zwar gelingt dies am besten durch das Anbringen unbelasteter Körper, die nicht fest eingespannt werden und mit den tragenden Deckenteilen nur in lockerem Zusammenhange stehen. Ferner sollen diese Körper bei dem Beklopfen mit einem Metallstab nur einen matten, dumpfen Klang geben. Hell klingende Körper übertragen den „Bodenschall“ kraftvoll, während der „Luftschall“ die Körper um so stärker durchdringt, je durchlässiger sie für Luft sind.

Im allgemeinen empfiehlt es sich daher, einen Deckenteil dicht herzustellen, einen anderen dagegen so zu gestalten, daß er den Bodenschall dämpft, falls die Decken ohne Sandfüllung bleiben.

Für Kleinwohnungen pflegen Decken mit Sandfüllung für das Dämpfen

der Geräusche auszureichen und preiswerter zu bleiben als jene für Saalbauten und sonstige Räume mit großen Spannweiten empfehlenswerten Bauweisen.

Für Heime tritt die Schalldämpfung gegenüber dem Streben nach Baukostenverringerung meist in den Hintergrund.

Wünscht man, die Fußbodendielen auf dem Gebälk zu befestigen, was bei leichten Deckenbauarten zur Steigerung der Standfestigkeit und der Verspannung des Gebälks geraten zu sein pflegt, dann sollte im Miethause wenigstens eine Trennung der Dielen vom Gebälk durch Zwischenlegen von Filz, Tuchegegnen, weicher Pappe u. dgl. stattfinden, um die unmittelbare Übertragung von Schallwellen zu verringern. Es genügt, kleine Stücke dieser weichen Körper einzufügen oder schmale Streifen auf die Balken zu legen, weil der Sand sich dann zwischen die übrigen Teile der Dielen und Balken schiebt und die Trennung bewirkt. Steine, Schlackenstücke u. dgl. dürfen aber dann im Sandgemenge nicht vorhanden sein, weil sie die Wirkung der Zwischenlagen zunichte machen können, sobald sie sich in irgend erheblicher Zahl zwischen die Dielen und das Gebälk einklemmen.

Für die sämtlichen Zwischendecken der Obergeschosse sind außer den Eisenbetondecken und Leichtbetondecken die neuen Bauweisen aus Bimsdielen zu empfehlen. Sie beanspruchen bei mäßigen Spannweiten keine Verwendung von Eisenträgern oder Gebälk, sind also völlig feuersicher und schwammicher. Die Ersparnis an Holz und Eisen gleicht die Kosten der Bimsdielen einigermaßen aus, pflegt sie bisweilen zu übertreffen. In der Ausstellung „Sparbare Bauweisen“ wurden diese Deckenbauarten mit Erfolg vorgeführt. Sie wiesen gute Eigenschaften auf und dürften für bescheidene Häuser durchführbar sein. Erfahrungen mit ihnen fehlen jedoch.

Wünscht man Holzdecken auszuführen, dann wird es kaum angehen, sie in der bisher üblichen Art aus Halbbalken oder gar aus Vollbalken herzustellen, weil der Preis des Holzes gegenwärtig ein ganz außerordentlich hoher ist. Vielmehr dürfte es geraten sein, zur Verbilligung der Heime und der Häuser mit bescheidenen Wohnungen ausschließlich Dielen von etwa 4 cm Stärke für diesen Zweck zu verwenden, da auch die Bohlendecke gegenwärtig reichlich hohe Kosten hervorruft.

Für die wenigen Fälle, in denen eine höhere Tragfähigkeit erforderlich ist, als die senkrecht stehende, fest eingespannte Diele zu leisten vermag, z. B. für Unterzüge oder zum Tragen leichter Scheidewände, kommen Gitterträger aus Latten, Verschnitt- und Abfallhölzern in Betracht.

Ob die Kosten der letzteren bei der gegenwärtigen Höhe der Arbeitslöhne so niedrig ausfallen, um mit der Dielendecke in Wettbewerb treten zu können, bleibt abzuwarten. In diesem mir wenig wahrscheinlich erscheinenden Falle würde der Gitterträger aus Verschnittholz insofern den Vorzug verdienen, als er holzersparend wirkt, da zu ihm ausschließlich Abfallholz Verwendung findet. Bei Arbeitsmangel kann die Beschäftigung von Handwerkern mit der Herstellung solcher Träger volkswirtschaftlich ebenfalls wertvoll werden. Unter allen Umständen bedarf aber derartiges Abfallholz eines Schutzes gegen Fäule und Hausschwamm, da es mehr als das Kernholz zu diesen Holzkrankheiten neigt.

Im übrigen hat für die Gesunderhaltung des Holzwerks die Wahl dünner Hölzer, wie Dielen, Latten und Verschnitt den wesentlichen Vorzug, daß ein Schutzanstrich mit pilzwidrigen Flüssigkeiten zu höherer Wirkung

gelangt als bei starkem Gebälk. Für die kurzen Hölzer der Gitterträger kann an die Stelle des Anstrichs das Einlegen oder Eintauchen in derartige Flüssigkeiten treten, wodurch an Arbeit erheblich gespart wird. Doch darf dies erst erfolgen, nachdem die Hölzer fertig zugeschnitten sind, weil jede neue Wundstelle der Nachbehandlung bedürfen würde, um gegen die Schädlinge des Holzwerks geschützt zu werden.

Flüssigkeiten dringen in das Holz nur wenig ein. Starke Hölzer, die bereits infiziert sind, vermag man daher durch Anstriche nicht zu schützen. Nur gesundes Holz läßt sich vor dem Eindringen der Schädlinge dadurch bewahren, daß es rings mit pilzwidrigem Anstrich versehen wird. Für dünne Hölzer pflegt dagegen dies Verfahren auch dann zu nützen, wenn sie bereits von den Schädlingen befallen sind, weil je nach der Holzstärke nur wenig oder kein Holz ohne die Einwirkung der pilzwidrigen Lösung bleibt.

Allerdings dringen viele der üblichen Mittel, z. B. das Karbolineum, kaum 1 mm tief in das Holz ein. Dagegen gelingt es mit einem der wirkungsvollsten Schutzmittel, dem „Mykantin“, ein Eindringen der Lösungen bis zu 20 mm Tiefe zu erzielen. Eine Diele von 40 mm Stärke wird daher von ihnen durchdrungen, wenn man sie rings langsam und gründlich streicht. Durch Einlegen von kurzen Hölzern in die Lösungen gelingt das Abtöten des Hausschwamms und seiner Verwandten auch dann mit voller Sicherheit, wenn Querschnitte bis zu 50 mm in Betracht kommen.

Das Mykantin wird von den Höchster Farbwerken aus den noch wirkungsvolleren Dinitrophenolen und Dinitrokresolen als leicht lösliche Paste hergestellt, weil diese Sprengmittel in Wasser schwer löslich und nicht ohne weiteres versandfähig sind. Gegenwärtig ist Mykantin allerdings nicht zu haben. Lösungen dieser Körper in Wasser von 1 : 100 bis 1 : 200 reichen als Schutzanstrich aus. Zur Vernichtung der Schädlinge in befallenem Holzwerk dienen Lösungen von 1 : 50.

Der Anstrich färbt das Holz schwefelgelb. Seine gründliche Ausführung kann daher durch Überwachung mit Sicherheit erreicht werden. Später entstandene Wundstellen sind leicht zu erkennen.

Nach dem Anstrich ist es vorteilhaft, die Hölzer in Räumen mit hoher Luftfeuchtigkeit, z. B. im Keller, zu lagern, damit die Flüssigkeiten tief in das Holz eindringen.

Dagegen sollten die Hölzer gegen Niederschläge geschützt und nicht bei Regenwetter befördert oder in nassem Zustande verlegt werden, weil der Anstrich sich löst und Gift enthält, die Hände der Arbeiter unter ihm also leiden würden. Das Einlegen, Wiederherausheben oder Eintauchen der Hölzer muß aus dem gleichen Grunde mit Holzangen ausgeführt werden.

In die Luft geht das Gift nicht über. Eine Gefährdung der Raumbewohner findet daher durch diesen Schutzanstrich des Holzwerks nicht statt. Auch ist er geruchlos und die Lösungen stellen sich außerordentlich billig.

Wünscht man einen giftfreien, farb- und geruchlosen Schutzanstrich zu verwenden, dann ist eine 5 bis 10%ige Lösung von kieselfluorsaurem Magnesium in Wasser zu empfehlen; zum Vernichten der Schädlinge eine 10 bis 20%ige Lösung. Sie stellt sich aber wesentlich teurer als die Mykantinlösung.

Alle übrigen Schutzanstriche haben sich weniger bewährt. Anstriche, die Geruch verbreiten, z. B. Karbolineum, sollten für das Wohnhaus unter keinen

Umständen Verwendung finden, weil sie die Bewohner jahrelang hochgradig zu belästigen pflegen, zu sofortigem Auszug, zu Entschädigungsklagen u. a. Veranlassung geben. Mit dem Aufhören des Geruchs ist auch die Wirkung teils vorüber, teils auf ein sehr geringes Maß herabgesetzt, weil diejenigen Bestandteile verdunsten, die dem Holzwerk Schutz gewähren. Auch aus diesem Grunde verdienen die geruchfreien Schutzmittel den Vorzug.

Die Standfestigkeit einer hochkant gestellten Diele ist dann der eines ebenso hohen Balkens annähernd gleich, wenn man sie so fest einspannt, daß jedes Verbiegen und Werfen ausgeschlossen wird.

Für Zwischendecken läßt sich diese Bedingung ohne Schwierigkeit erfüllen, während dies für die Dachbauweisen weniger leicht gelingt oder gleich hohe

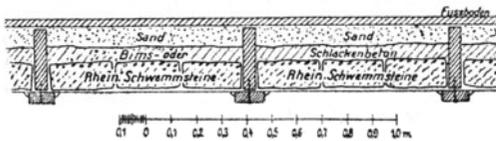


Abb. 16. Zwischendecke aus Dielen.

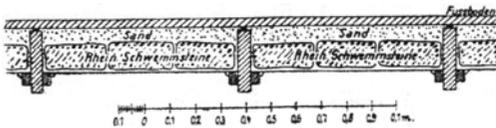


Abb. 17. Zwischendecke aus Dielen.

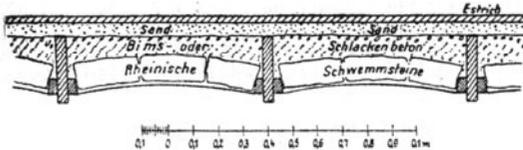


Abb. 18. Zwischendecke aus Dielen.

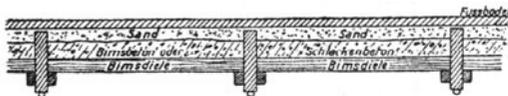


Abb. 19. Zwischendecke aus Dielen.

Mehrkosten hervorruft, wie die Verwendung der oben beschriebenen Gitterträger oder von Hölzern mit Querschnittstärken, die das Verbiegen ausschließen. Nur dann, wenn es gilt, unterhalb der Dachdeckung einen hohen Wärmeschutz zu erzielen, kann ohne Mehrkosten zugleich das feste Einspannen von Dielen erzielt werden, die als Dachsparren dienen, z. B. durch das Einwölben ihrer Zwischenräume mit rheinischen Schwammsteinen oder anderen großzelligen Leichtsteinen oder durch Ausfüllen mit Leichtbeton.

Das feste Einspannen von Dielen gelingt am einfachsten durch Einstampfen von Leichtbeton; ferner durch die in Abbildung 16 bis 23 dargestellten Bauweisen der Zwischendecken. Beide Bauarten erfüllen zugleich die Ansprüche an

Wärme- und Schallschutz in bester Weise.

Die in Abbildung 16 bis 19 wiedergegebenen Zwischendecken lassen das Holzwerk sichtbar und ergeben ein Deckenbild, wie Abbildung 23 es zeigt. Sie besitzen den Vorzug, daß das Holzwerk dem Luftzutritt und der Heizwärme offen gehalten wird. Dadurch trocknet es in Neubauten rascher und vollkommener aus, erhält sich in fertigen Häusern dauernd trocken und wird so gegen die Holzkrankheiten auch dann einigermaßen geschützt, wenn der Schutzanstrich unterlassen wird oder mit Lösungen erfolgt, die nur eine vorübergehende Wirkung ausüben.

Der Deckenverputz dieser Bauweisen stellt sich billig, besonders auf den Bimsdielen und ihnen ähnlichen Erzeugnissen, weil ihre ebene Unterfläche nur eines ganz dünnen Überzuges bedarf. Ferner neigt der auf ihnen, auf Leicht-

beton und auf rheinischen Schwemmsteinen hergestellte Verputz nicht zur Rissebildung und haftet sehr fest. Wiederherstellungsarbeiten am Verputz sind daher bei diesen Deckenbauweisen ausgeschlossen.

Am Anstrich lassen Ausbesserungen sich eher herstellen, z. B. auf einem durch Rauchgase geschwärzten Deckenfelde, als bei Decken, die eine einzige Fläche bilden, weil sie auf der letzteren zu stark abstechen. Infolgedessen ist eine Erneuerung des ganzen Anstrichs erforderlich, sobald ein Teil der Decke sich geschwärzt hat.

Die Erneuerung des Anstrichs der ganzen Decke pflegt zugleich die Neuherstellung des Wandanstrichs oder der Tapeten nach sich zu ziehen, weil es schwierig ist, ihr Bespritzen zu vermeiden. Der Fußboden leidet ebenfalls unter ihm. Ein großer Teil der Wohnung pflegt durch die mit dem Abschaben und dem Anstrich der Decke verbundenen Beschmutzungen zu leiden.

Aus diesen Gründen verdienen die in den Abbildungen 16 bis 19 dargestellten Decken bei weitem den Vorzug gegenüber den üblichen Herstellungsweisen des Deckenverputzes auf Latten und Rohrgeweben. Beide sind augenblicklich teuer und der Verputz haftet auf ihnen nicht innig, neigt zur Rissebildung, löst sich durch Erschütterungen in oft großen Stücken ab, während sein Anstrich einer häufigen Erneuerung bedarf, sobald Ofenheizung stattfindet. Mit ihr ist in bescheidenen Heimen und Wohnungen zumeist zu rechnen.

Werden derartige Wiederherstellungsarbeiten aber nicht rechtzeitig ausgeführt, dann rufen die Räume jenen trostlosen Eindruck hervor, den man in älteren Kleinwohnungen so häufig wahrnimmt.

Soll aber trotz dieser für bescheidene Wohnungen bedeutsamen Nachteile eine schlichte Decke gewonnen werden, dann gewähren die Eisenbeton- und Leichtbetondecken sowie die in den Abbildungen 20 bis 22 dargestellten Decken immerhin noch den Vorzug eines fest haftenden, haltbaren Verputzes und eines hohen Wärmeschutzes.

Da in den Zimmern mit Ofenheizung an der Unterfläche der Decke hohe Wärmegrade zu herrschen pflegen, ist an dieser Stelle der Wärmeschutz von ganz erheblichem Nutzen für die Raumheizung; ganz besonders dann, wenn

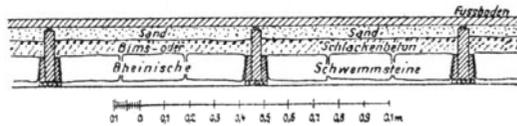


Abb. 20. Zwischendecke aus Dielen.

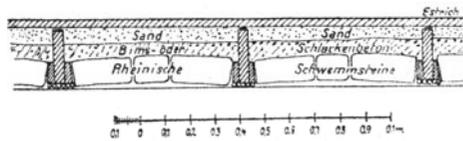


Abb. 21. Zwischendecke aus Dielen.

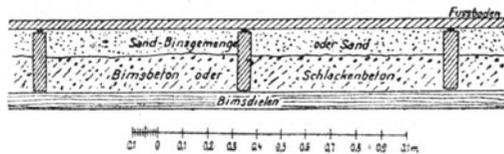


Abb. 22. Zwischendecke aus Dielen.

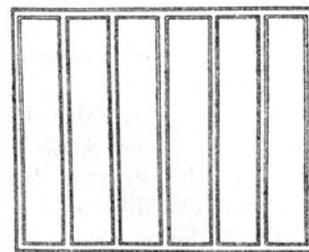


Abb. 23. Zwischendecken aus Dielen. Untersicht.

die über jenen Zimmern befindlichen Räume nicht oder ungenügend geheizt werden.

Gegenüber den üblichen Herstellungsweisen der „Einschubdecke“, auch wohl „Fehlboden“ oder „Schutzboden“ genannt, aus „Schwartlingen“ oder anderen minderwertigen Hölzern und Lehmschlag, als „Windelboden“ u. dgl. besitzen die Betondecken und die in den Abbildungen 16 bis 23 wiedergegebenen Bauweisen den großen Vorzug, daß weder Lehm noch solche Hölzer in das Innere der Zwischendecke gelangen, die zur „Trockenfäule“ neigen, d. h. die mit ihren Erregern behaftet in den Neubau gebracht werden.

Denn jene Hölzer stammen zumeist von der Oberfläche der Stämme oder bestehen aus Ästen. Die Oberfläche des geschlagenen Holzes ist aber bei dem Lagern auf dem Waldboden der Ansteckung stark ausgesetzt, weil sie mit den dort vermorschenden Stöcken, Reisern und den Abfällen des Waldabtriebs in unmittelbare Berührung kommt.

Da man die Krankheitserscheinungen in ihrer Anfangsentwicklung durch den Augenschein nicht erkennen kann, sondern Untersuchungen unter dem Mikroskop hierzu erforderlich sein würden, so werden die erkrankten Hölzer arglos in den Neubau gebracht. Unter dem Einfluß der dort herrschenden Feuchtigkeit pflegen sich die Myzelien der verschiedenen Arten der Trockenfäuleerreger üppig zu entwickeln, ihre Sporen zur Auskeimung zu gelangen und auf die vorher zumeist gesunden Gebäkhölzer überzugehen, die wenig oder kein Splintholz enthalten.

Der in feuchtem Zustande eingebrachte Lehm befördert diese Vorgänge, weil er lange Zeit zur Austrocknung gebraucht und bis dahin die zur Entwicklung des „Schwammes“ erforderliche Feuchtigkeit an das Holzwerk abgibt oder aus dem Mauerwerk an dasselbe überleitet.

Grenzt Lehm an eine gegen Niederschläge ungenügend geschützte Außenwand der Wetterseite, dann pflegt er dauernd aus ihr Feuchtigkeit aufzunehmen und dem Holzwerk zuzuführen. Und zwar vermochte der Verfasser in einigen Fällen festzustellen, daß die Nässe sich im Lehm bis auf eine Entfernung von 2,50 m verbreitet hatte. Das gesamte Holzwerk der Zwischendecke war bis zu dieser Zimmertiefe vermorscht, dahinter teils nur schwach angefressen, teils gesund geblieben.

In derartigen Fällen kommt es häufig zur Entwicklung des echten Hauschwammes, dessen Auskeimen aus Sporen nach den Untersuchungen von Professor Dr. Richard Falck nur auf Holz möglich ist, das zuvor von Coniophoraarten befallen und angesäuert wurde.

Die Entfernungen der Holzdielen voneinander sollten der Größe der Schwemmsteine und Bimsdielen angepaßt werden, weil andernfalls durch deren Zerschlagen unnötige Arbeit, Zeit- und Baustoffverluste entstehen. Wo dies nicht angeht, verdient das Ausfüllen der Zwischenräume mit Leichtbeton den Vorzug.

Der Schwemmstein wird zumeist in Größen von 0,25 zu 0,12 zu 0,10 m hergestellt, während die Bimsdielen Ausmaße von 1,07 zu 0,28 m oder von 1 zu 0,33 m erhalten und in Stärken von 5, 6, 7, 8 und 10 cm in Handel gebracht werden.

Die zwischen den Schwemmsteinen verbleibenden Fugen werden zweckmäßig schmal gehalten, weil dann wenig Feuchtigkeit in die Decke gebracht wird, ihre Austrocknung rasch erfolgt.

Da die Bimsdielenkanten so gearbeitet sind, daß sie ineinander greifen, so ist zu ihrer Verbindung nur ein Eintauchen der einen Kante in dünnbreiigen Mörtel erforderlich.

Der Bims- oder Schlackenbeton soll ebenfalls nicht mehr Feuchtigkeit enthalten, als zu seinem „Abbinden“ und Erhärten erforderlich ist. Er verbindet sich sowohl mit den Schwemmsteinen wie mit den Bimsdielen auf das innigste zu einer festen Platte. Erhebliche Stärken der Gewölbe und Bimsdielen bilden daher kein Erfordernis, zumal die Entfernungen der Holzdielen voneinander nicht groß gewählt werden dürften.

Für die neu erwachende Bautätigkeit, ganz besonders für die Erstellung von Kriegerheimstätten und bescheidene Wohnungen ist die Frage bedeutungsvoll, ob frisch geschlagenes Holz in den Neubauten Verwendung finden darf.

Die alten Holzbestände sind stark gelichtet. Völlig trockenes Holz ist kaum zu beschaffen und muß, soweit es vorhanden, den Tischlerarbeiten vorbehalten werden, namentlich der Hausraterzeugung.

Je früher die Neubauten in Angriff genommen werden, um so mehr ist man auf frisch geschlagenes Holz angewiesen.

Das widerspricht den Gepflogenheiten ebenso sehr wie den herrschenden Anschauungen über die Gefährdung des Holzwerks durch die Erreger der Trockenfäule und des Hausschwammes. Es fragt sich daher, ob diese Gepflogenheiten und Anschauungen Berechtigung besitzen.

Für Tischlerarbeiten jeglicher Art, die in trockene oder doch einigermaßen ausgetrocknete Bauten verbracht werden, ist diese Frage zu bejahen; noch mehr für alle Gegenstände des Hausrats. Für sie rufen die Bewegungen des verwendeten frischen Holzes beim Austrocknen ganz erhebliche Nachteile hervor.

Völlig anders ist die Sachlage bei jeglichem Holzwerk, das in die unfertigen Bauten verbracht oder in sie eingebaut wird. Wochenlang ist es dort den Einflüssen der Niederschläge und der Baufeuchtigkeit ausgesetzt. Der hohe Wasserdampfgehalt der Neubauluft bewirkt binnen weniger Tage eine Sättigung der Holzfasern mit Feuchtigkeit. Dabei ist es völlig gleichgültig, ob es sich um waldfeuchtes, lufttrockenes oder künstlich vollkommen getrocknetes Holz handelt. Es unterliegt jener Wirkung im ersteren Falle nur etwas rascher als im letzteren. Das Ergebnis bleibt das gleiche. Die durch Wasserdampfaufnahme gequollene Holzfaser ist aber für die Aufnahme von Flüssigkeiten geeignet gemacht, während die trockene Faser ihr erheblichen Widerstand entgegengesetzt. Die Niederschläge werden daher nach dem Quellen der Fasern vom Holzwerk in erheblichem Grade aufgesogen und erfüllen nun auch nahe der Oberfläche des Holzes die Zwischenräume der Fasern, die Zellen, bald mehr, bald weniger, je nach der Dauer der Niederschläge und der dazwischen gelegenen Austrocknungsfristen.

Da trockene Jahre in Deutschland, namentlich in seinem Westen, eine Ausnahme bilden, die Gebälke und Gespärre aber bis zur Eindeckung des Daches den Niederschlägen offen liegen, so pflegen sie zu dieser Zeit einen hohen Wassergehalt aufzuweisen.

In Hinsicht auf die Höhe dieses Wassergehaltes und die beim Wiederaustrocknen des Holzes stattfindenden Bewegungen ist es daher ziemlich gleich-

gültig, ob frisch geschlagenes, waldtrockenes, lufttrockenes oder künstlich getrocknetes Holz für die Gebälke Verwendung findet.

Für die Gespärre spielt die Witterung eine größere Rolle, da sie deren Unbilden nur eine verhältnismäßig kurze Zeit ausgesetzt sind. In der Mehrzahl der Fälle erfahren aber auch sie in den Neubauten eine so hohe Zuführung von Feuchtigkeit, daß die Vorzüge der Verwendung ausgetrockneten Holzes für sie teils aufgehoben, teils geringfügig werden. Der Verwendung frisch geschlagenen Holzes für die Dachgespärre steht daher in diesen Beziehungen ebenfalls ein wesentliches Hindernis kaum entgegen.

Nun wird gegen die Verwendung frisch geschlagenen Holzes wohl ziemlich allgemein eingewendet werden, daß sie die Ausbreitung der Holzfäule und des Hausschwammes begünstige. Diese Anschauung ist von Robert Hartig, dem Begründer unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der Mykologie, zur Verbreitung gelangt. Auf Grund seiner Forschungsergebnisse stellte Hartig die Forderung auf, daß ausschließlich jahrelang ausgetrocknetes Holz für die Bauten Verwendung finden dürfe. Aber einen vollgültigen Beweis für diese Forderung ist er schuldig geblieben.

Die neuere Forscherarbeit auf dem Gebiete der Mykologie hat nicht die geringste Stütze für Hartigs Forderung gebracht. Vielmehr will es dem Verfasser auf Grund ihrer Ergebnisse scheinen, daß die gegenteilige Forderung am Platze sei. Zunächst ist festgestellt, daß für die Vermorschung des toten Holzes die am lebenden Stamme tätigen Pilze überhaupt nicht in Betracht kommen.

Die zahlreichen Arten der Erreger der Trockenfäule finden sich vielmehr im Walde an Wurzelstöcken, Reisig und den sonstigen Holzabfällen, wie sie namentlich auf Abtriebstellen zu finden sind. Diese Pilze leben also hauptsächlich am Waldboden. Auch auf den Stapelplätzen der Sägemühlen und Holzhandlungen, sowie auf den Zimmerplätzen pflegen sie vertreten zu sein.

Je kürzere Zeit der gefällte Baum daher auf dem Waldboden und auf diesen Plätzen verweilt, um so weniger Gelegenheit bietet sich zur Übertragung jener Krankheiten auf ihn und umgekehrt.

Der echte Hausschwamm kommt nach den Untersuchungen von Professor Dr. Richard Falck im Walde nicht vor. Er gelangt erst innerhalb der Bauwerke zur Übertragung und er greift jedes Holzwerk an, sobald es einen hinreichenden Feuchtigkeitsgehalt besitzt. Ob es zuvor jahrelang ausgetrocknet oder frisch geschlagen wurde, ist dabei ganz gleichgültig. Das Auskeimen der Sporen des echten Hausschwammes ist aber, wie bereits erwähnt, nach den Untersuchungen des gleichen Forschers nur dann möglich, wenn das Holz zuvor durch *Coniophora abietina* oder *cerebella* befallen und angesäuert war.

Schützt man daher das Bauholz gegen die Übertragung der Trockenfäuleerreger, dann verringert man zugleich die Gefahr erheblich, daß der echte Hausschwamm auf ihm zur Entwicklung gelangt, weil dies nurmehr durch unmittelbare Berührung mit Holzwerk möglich ist, welches von echtem Hausschwamm befallen ist. Es ist daher kaum ein Fehler, sondern es dürfte sich m. E. empfehlen, frisch geschlagenes Holz für die Gebälke und Gespärre der Neubauten zu verwenden.

Die Erfahrung spricht ebenfalls für diese theoretisch abgeleitete Anschauung. Im Harz war es früher allgemein üblich, für die Bauten frisch geschlagenes

Holz zu verwenden. Dies Holzwerk hat sich ausgezeichnet gehalten. Seine Dauerhaftigkeit hat die Anschauung erweckt, daß „das alte Harzholz“ unverwüsthlich sei, während das jetzige Holz des gleichen Gebiets diese Eigenschaft nicht besitzt. Holzfäule und Hausschwamm finden sich gegenwärtig in den Harzorten stark verbreitet. In forstlicher Hinsicht sind Veränderungen nicht vorgekommen. Aber man verwendet zu den Bauten kein frisch geschlagenes Holz mehr, sondern läßt es auf den Schlägen bis zur Waldtrockenheit lagern und bringt es dann zu den Sägemühlen und Zimmerplätzen, ehe es zur Verwendung gelangt. So findet es Zeit und Gelegenheit zur Infektion mit den Erregern der Trockenfäule. In den Neubauten bietet die Baufeuchte dem Holzwerk den zur Entwicklung dieser Pilze nötigen Wassergehalt. Da die Coniophora-Arten stark verbreitet sind, so geben sie den Sporen des Hausschwamms vielfältige Gelegenheit zum Auskeimen. Die gegenwärtige starke Verbreitung der Trockenfäule und des Hausschwamms ist daher in erster Linie auf das lange Lagern des Holzwerks an Stellen zurückzuführen, die zur Infektion mit den Erregern der Trockenfäule Gelegenheit bieten.

Der durch den Mangel an trockenem Holz heute vorliegende Zwang, demnächst für die wieder einsetzende Bautätigkeit frisch geschlagenes Holz zu verwenden, wird eine günstige Gelegenheit zum Sammeln weiterer Erfahrungen über dessen Verhalten bieten. Finden die im Harz gemachten Beobachtungen Bestätigung, dann sollte man künftig wieder allgemein frisch geschlagenes Holz zu den Gebälken und Dachgespärren der Neubauten verwenden, um der Verbreitung von Trockenfäule und Hausschwamm entgegenzuwirken.

Ferner empfiehlt es sich, das hierzu dienende Holz von dem Bast und den unmittelbar unter ihm befindlichen Splintholzteilen gründlich zu befreien, weil in sie auch bei kurzer Lagerung Keime oder Sporen der Erreger der Trockenfäule einzudringen vermögen, während dies für die tiefer gelegenen Teile der Stämme kaum zu gewärtigen ist.

## 7. Die Herstellung der Fußböden.

Für die Fußböden verdienen Körper den Vorzug, deren Oberfläche sich wenig abnutzt, weil andernfalls in Kleinwohnungen so erhebliche Kosten für die Instandhaltung der Fußböden entstehen, daß sie die Verzinsung und Tilgung des Zuwachses an Herstellungskosten weit übertreffen.

Aus diesem Grunde stellen sich Böden aus haltbaren Steinplatten, Steingutbelag, gesinterten Tonplatten u. dgl. trotz ihrer erheblichen Kosten mit der Zeit oft billiger als die Mehrzahl der Estriche. Allerdings gelingt es einzelnen Großunternehmern, dem Zementestrich durch Zuschläge eine hohe Haltbarkeit und Widerstandsfähigkeit gegen Abnutzung zu geben und seine Oberfläche so zu gestalten, daß sie sich leicht sauber halten läßt.

Für die Dielenböden sollten diejenigen Holzarten vermieden werden, welche des Anstrichs oder eines Lacküberzuges bedürfen, z. B. Fichte und Tanne. Auch die hohe Abnutzung dieser und anderer Weichholzarten macht sie mit der Zeit teuer. Ein Anstrich tritt sich rasch und ungleich ab und läßt den Fußboden dann unschön und verwaorlost erscheinen. Seine rechtzeitige und ausreichend häufige Erneuerung stellt sich aber im Laufe der Jahre so teuer, daß

es weit vorteilhafter ist, dauerhaftes Holz zu wählen, das des Anstrichs nicht bedarf, sondern durch Abreiben mit eingekochtem Leinöl oder durch Einlassen von Wachslösungen u. dgl. ein erfreuliches Aussehen erhält.

Die eigentlichen Harthölzer pflegen allerdings zu teuer zu sein. Dagegen waren die Pechfichte (Pitchpine) und die ihr verwandten Hölzer früher preiswert und dürften es künftig wieder werden. Die Pechfichte hat eine so feste und dichte Oberfläche, daß sie auch bei stärkster Inanspruchnahme sich kaum abnützt und daß ein Abreiben mit wenigen Tropfen Öl ausreicht, um die Fläche glänzend und frisch erscheinen zu lassen. Die verwandten Holzarten verhalten sich ähnlich, erreichen aber die Güte der Pechfichte nicht. Die deutsche Kiefer ist dann für Fußböden brauchbar, wenn sie astarm ist oder die asthaltigen Teile sich ausscheiden lassen. Denn die Äste lockern sich nach dem Austrocknen des Holzes häufig, springen schließlich aus und hinterlassen häßliche Lücken, deren Ausbesserung nicht immer in einwandfreier Weise gelingt.

### 8. Die Herstellung des Daches.

Das Dach sollte schlichte Formen erhalten, um billig auszufallen und aus Hölzern mit schwachem Querschnitt hergestellt werden zu können. Giebelaufbauten und Kehlen sind zu vermeiden. Die Deckung erfolgt am besten in ortsüblicher Weise. Doch sollte die haltbarste Herstellungsart den Vorzug erhalten, falls die Wahl freisteht, auch wenn sie teurer ist, weil häufige Wiederherstellungsarbeiten an der Dachdeckung ganz erhebliche Kosten hervorzurufen und die Preisunterschiede in wenigen Jahren auszugleichen pflegen. Neuerdings sind Versuche geglückt, das Dach aus Bimsbeton zwischen Holzdielen herzustellen und durch Traßmörtel in dichtem Gemenge wasserdicht abzugleichen. Die Deckung dieser Dächer mit Schiefer oder Ziegeln kann nachträglich leicht ausgeführt werden, wenn die Preise sich ermäßigen sollten. Die Außenwirkung des Hauses wird durch schlichte Dachformen um so günstiger beeinflußt, je kleiner es ist.

### 9. Die Ausführung der Fenster und Türen.

Die Fenster und Türen bedürfen des Holzmangels wegen einer weit leichteren und schlichteren Herstellungsweise, als sie bisher üblich war. Ihre Ausmaße sind soweit zu beschränken, wie die Zweckmäßigkeit es zuläßt.

Für die Fenster sind ihrer geringen Höhe wegen Kämpfer entbehrlich. Sie rauben nur unnötig Licht. Breite Fenster erhalten vorteilhaft eine Teilung durch feststehenden, leicht gehaltenen „Mittelstock“. Und zwar erfolgt die Teilung vorteilhaft derartig, daß jeder Flügel eine Breite von 0,50 bis 0,60 m erhält. So tritt z. B. an die Stelle von zwei Fenstern besser ein dreiteiliges Fenster, weil es sich weit billiger zu stellen pflegt und breitere Seitenpfeiler entstehen läßt, während der unschöne, das Zimmer verdunkelnde, das Mauerwerk verteuernde Mittelpfeiler fortfällt. Für das Stellen des Hausrats sind breite Seitenpfeiler wesentlich vorteilhafter als schmale. Ferner bieten sie dem Zimmer einen weit höheren Wärmeschutz als die Aufteilung in einen schwachen Mittelpfeiler und schmale Seitenpfeiler. Auch pflegen sie dem Raume größeres Behagen zu verleihen.

Die Anordnung des Mittelstocks erhöht die Festigkeit des Fensters der-

artig, daß schwache Querschnitte sowohl für den Stock wie für die Flügel gewählt werden und das Holz der letzteren schmal sein darf. Ferner läßt sie die einfachsten und billigsten Beschläge, z. B. Vorreiber, zu. Für Doppelfenster empfiehlt sich an den Wetterseiten eine Verbindung der hintereinander gelegenen Mittelstöcke durch ein schmales Querstück, weil es durch seine Lage dem stärksten Winddruck ausreichenden Widerstand auch dann bietet, wenn es nur eine Dicke von 1 bis 2 cm erhält.

Sprossen sollten nur in geringer Zahl Verwendung finden, weil sie die Arbeit für die Herstellung der Fenster vermehren und das Fensterputzen erschweren. Der Vorteil, daß zerbrochene Scheiben nur eine mäßige Größe haben, wird durch die Anordnung von ein bis zwei Sprossen für jeden Flügel erreicht. Kleinere Scheiben stellen sich nur wenig billiger, weil die Arbeit für ihr Einsetzen die gleiche bleibt und sie gegenwärtig den Ausschlag gibt; namentlich wenn weite Wege für den Glaser in Betracht kommen.

Doppelfenster sind nur in den zu heizenden Räumen ein Erfordernis. Im übrigen genügt die doppelte Einglasung einfacher Flügel als Wärmeschutz. Nur dort, wo Geräuschbelästigung ernster Art zu gewärtigen ist, z. B. in der Nähe von Gewerbebetrieben, müssen sämtliche Aufenthaltsräume mit Doppelfenstern versehen werden. Für Gegenden mit besonders hartem Klima empfiehlt es sich, die Innenflügel der Doppelfenster doppelt einglasen zu lassen.

Als Schutz gegen Sonnenstrahlung haben ausschließlich die nach außen aufschlagenden Holzläden mit verstellbaren Stabfüllungen sich bewährt. Das Heim gewinnt durch ihre Anordnung ganz wesentlich an Reiz. Gegen Kälte und Einbruch gewähren sie nachts ebenfalls Schutz.

Die Zimmereingangstüren sind mit 0,80 bis 0,90 m, Nebenraumtüren und Verbindungstüren mit 0,50 bis 0,60 m ausreichend bemessen. Ihre Höhe braucht nur ausnahmsweise über 2 m bis 2,25 m hinauszugehen. Gliederungen sind entbehrlich, leichte Kehlen genügen. Die Stärke dieser Türen kann ohne Nachteil weit geringer gewählt werden, als es bisher üblich war. Denn Geräusche gehen durch die dünnen Stellen der Füllungsanschlüsse an die Rahmen doch hindurch. Der Wärmeschutz der Füllungen pflegt ebenfalls durch die Wahl schwerer Türen nur unwesentlich vermehrt zu werden.

Dagegen sollten die Eingangstüren für Haus, Hof und Wohnungen kräftiger gebaut werden als bisher. Denn sie haben Sicherheit zu bieten gegen Einbruch, Feuer und Wärmeübertragung. Daher eignen sich auf Rahmen und Füllung gearbeitete Türen nicht für diesen Zweck. Derartige Türen sind vielmehr aus zwei sich kreuzenden Lagen von Brettern zu arbeiten, deren Stärke nicht unter  $2\frac{1}{2}$  cm gewählt werden sollte. Auf gutes Dichtstellen der Fugen ist Wert zu legen.

Die Beschläge der Fenster und Türen sollen schlicht, aber dauerhaft und sauber gearbeitet sein; ein Anspruch, der sich leicht erfüllen läßt, seit sie durch Maschinen hergestellt werden. Auf das Anschlagen ist die gleiche Sorgfalt zu verwenden wie auf die Ausführung der Tischler- und Schlosserarbeiten, weil das Aussehen der Fenster und Türen für die künstlerische Wirkung des bescheidenen Hauses und seiner Innenräume ausschlaggebend ist.

Sparen läßt sich trotzdem, wenn für jede Tür- und Fensterart von ganzen Siedlungen oder Gebäudegruppen die gleichen Maße gewählt werden, weil

Massenarbeit sich weit billiger stellt als Einzelarbeit, seit der größte Teil der Arbeit durch Maschinen geleistet wird.

Saubere Arbeit gestattet ferner die Anwendung von Lasurfarben, Essigfarben u. dgl. an Stelle der Deckfarben. Sie sind wesentlich haltbarer und gestatten es, im Innern des Hauses an die Stelle des teureren Lacküberzuges das Abreiben mit Öl oder das Einlassen mit Wachslösungen treten zu lassen. Da Ausbesserungen an ihnen leicht und mit geringen Kosten vom Wohnungsinhaber ausführbar sind, pflegt die Instandhaltung, namentlich im Eigenheim, sich ebenfalls wesentlich billiger zu stellen, als es für Deckfarben und Lacküberzüge der Fall ist. Außerdem wirken Lasurfarben reizvoller, weil die Holzmasern sichtbar bleiben und die Farben höhere Leuchtkraft besitzen als die „stumpfen“ Deckfarben. Wachsoberzüge lassen sich durch Bürsten mit geringer Mühe leuchtend und fleckenlos machen. Jedes Kind kann diese Arbeit ausführen, pflegt meist Freude an ihr zu empfinden, während verletzte oder fleckige Lacküberzüge meist der Erneuerung durch gelernte Handwerker bedürfen.

#### 10. Die Treppe und das Treppenhaus.

Die Treppe darf in Heimen aus Holz hergestellt werden und die Wände des Stiegenhauses brauchen nicht stärker als 0,12 m zu sein, weil in dem niederen Hause im Erfordernisfalle ein Sprung oder ein Herablassen aus den Fenstern des Obergeschosses bei Feuergefahr sich ausführen läßt. Da die Treppen sich gegenwärtig sehr teuer stellen, kann auf billigem Bauland das nur aus Erdgeschoß bestehende Heim wirtschaftlich den Vorzug verdienen. Denn in ihm genügen „Leitertreppen“ sowohl für den Keller wie für den Dachboden.

Im mehrgeschossigen Wohnhause verdient die Steintreppe den Vorzug vor jeder anderen Bauart. Im Hause mit nicht mehr als drei niederen Vollgeschossen ist jedoch die Verwendung von Holztreppen noch angängig, wenn feuersichere Steinwände sie rings umschließen. Denn fast immer bleibt eine Holztreppe solange gangbar, wie der Rauch den Ausgang überhaupt noch ermöglicht. Ganz besonders gilt dies von Hartholztreppen mit starken Querschnitten. Zarte Querschnitte, Gliederungen und Verzierungen sollten allgemein vermieden werden, weil sie dem Angriff des Feuers rasch unterliegen. Auch pflegen im bescheidenen Hause schlichte Flächen eine günstigere Wirkung hervorzurufen als gegliederte oder verzierte.

Die Treppenläufe sind, abgesehen von vielgeschossigen Miethäusern, mit 0,90 m ausreichend bemessen. Im Hause mit nicht mehr als drei Wohngeschossen kann man mit der Stufenhöhe bis zu 0,17 m hinaufgehen, mit der Stufenbreite bis auf 0,23 m hinabgehen, ohne eine übermäßige Anstrengung beim Treppensteigen befürchten zu müssen. Im viergeschossigen Haus ist das Verhältnis von 0,165 zu 0,24 m angemessen. Die üblichen Stufenbreiten von 0,25 m sind bei Treppen mit geraden Läufen kein tatsächliches Erfordernis. Dagegen sollte es, auch in Heimen, vermieden werden, eine größere Stufenhöhe als 0,17 m zur Anwendung zu bringen.

Die Treppenspindel sollte tunlichst weit angeordnet werden, weil sowohl der Einfall des Tageslichtes wie die künstliche Beleuchtung mit ihrer Weite sich günstiger gestalten.

Im übrigen hängt die Treppenform zu sehr von der Grundrißgestaltung

ab, um bestimmte Ansprüche an sie allgemein stellen zu dürfen. Die Lage des Einzelfalls muß entscheiden. Obgleich z. B. die Treppe mit geraden Läufen die bequemste und billigste zu sein pflegt, kann die Treppe mit drei Läufen und zwei Ruheplätzen sowohl wie die Rundtreppe Vorteile für die Gesamtanordnung des Grundrisses bringen, die weit überwiegen (vgl. die Grundrisse Abb. 6 bis 8). Auch sind sie unter sonst gleichen Verhältnissen wesentlich heller als Treppen mit ein oder zwei geraden Läufen.

Stets sollten dagegen Stufen mit scharfer Spitze vermieden werden, weil sie, namentlich im Dämmerlicht, für Kinder, Greise und Kurzsichtige die Gefahr des Abstürzens herbeizuführen vermögen. Unter 0,12 m sollte der schmale Teil der Spitzstufen keinesfalls bemessen werden. Ganz besonders wirke Spitzstufen ungünstig, wenn sie in Treppen mit geraden Läufen angeordnet werden, weil man unvermutet auf sie gelangt. Sie in dieser Art im Miethause zu verwenden, muß als unzulässig bezeichnet werden. Im Heim geht dies eher an, weil die Stiege fast ausschließlich den Bewohnern desselben dient, die sich an die Stufenart bald gewöhnen und dann weniger Gefahr laufen, von ihnen abzugleiten.

Wo ganze Siedlungen oder größere Gebäudegruppen neu errichtet werden, kann durch die Wahl einer genau gleichen Treppe für alle Häuser ganz wesentlich gespart werden. Denn das Auftragen und Ausführen einer einzelnen Treppe verursacht viel Arbeit, die bei der Verteilung auf eine große Anzahl von Treppen nicht ins Gewicht fällt. Auch pflegt das Holz sich besser ausnützen zu lassen, wenn die gleiche Stiege dutzendfach oder hundertfältig zur Ausführung gelangt. In diesen Fällen ist die Wahl einer bequemen Treppe von erhöhter Bedeutung; ein Übermaß an Sparen mit dem Raum für das Stiegenhaus nicht am Platze. Auf die sorgfältige Ausbildung der Einzelteile der Treppe, namentlich auch des Geländers und der Handläufer, ist ebenfalls Wert zu legen, weil sie für die Sicherheit und die Arbeitserleichterung beim Treppensteigen von Bedeutung sind. Die hierdurch entstehenden Mehrkosten verringern sich bei Dutzendarbeit erheblich.

## 11. Die Ausbildung der Wand- und Deckenflächen.

Auf die Haltbarkeit der Verputzungen der Wand- und Deckenflächen kommt im bescheidenen Haus viel an, weil namentlich der Wandsockel dem Schlag und Stoß hier stark ausgesetzt zu sein pflegt, während das Entstehen häufiger oder großer Wiederherstellungsarbeiten sowohl wie das verwahrloste Aussehen der Räume vermieden werden müssen.

Aus diesem Grunde eignet sich Weißkalkmörtel im allgemeinen nicht gut für die Verputzungen. Er pflegt nur an der Oberfläche in einer Haut von wenigen Millimetern Stärke zu erhärten, die beim Eintreiben von Nägeln, Haken und Krampen leicht in oft großen Stücken abspringt und das Ausrieseln des unerhärteten Mörtels zur Folge hat. Verputz auf Steinen, die lösliche Kieselsäure enthalten, z. B. auf Bims- und Schlackenbeton, rheinischen Schwemmsteinen und Schlackensteinen macht hiervon eine Ausnahme. Im allgemeinen aber bedarf der Weißkalkmörtel der Zuschläge, die seine Erhärtung beschleunigen und erhöhen. Die Mehrkosten für sie machen sich bereits im Neubau bezahlt,

weil sie die Nachputzungen verringern, die z. B. beim Anschlag der Fenster und Türen sowie beim Legen des Fußbodens zu entstehen pflegen.

Graukalkmörtel kann ohne Zuschläge Verwendung finden. Gipsmörtel und Kalkgipsgemenge erhärten rasch und gut, erleichtern die Arbeit, rufen eine weit reizvollere Wirkung hervor und lassen den Deckenanstrich ersparen. Sie neigen aber bisweilen zu Verwitterungen und pflegen eine etwas geringere Durchlässigkeit für Luft und Wasserdampf aufzuweisen. Ihr durch die Art des Mörtelgemenges zu begegnen, ist nicht immer angängig, weil viele Gipsarten feine Zuschläge nicht vertragen, während grobe Bestandteile die Durchlässigkeit nicht oder wenig erhöhen. Der Auswahl geeigneter Gipsarten kommt daher Bedeutung zu.

Beim Kalkmörtel verdient in Hinsicht auf Haltbarkeit und Schönheit der Rauhputz vor Reibeputz den Vorzug. Doch muß für Innenarbeiten seine Oberfläche eine zarte Körnung aufweisen, die nur dann erreicht zu werden pflegt, wenn der Verputz nicht von Hand, sondern mittels Spritzvorkehrungen aufgetragen wird. Für eine große Bautätigkeit lohnen sich deren Anschaffungskosten, namentlich gegenwärtig, weil sie große Arbeitersparnisse herbeiführen.

Der Anstrich kann mit ihnen ebenfalls aufgetragen werden, wodurch seine Kosten sich ganz wesentlich verringern. Die augenblicklich sehr teure Leimfarbe ist für Neubauten nicht immer zu empfehlen, weil sie sich auf feuchten Flächen zersetzt. Selbst wenn es sich nur noch um geringe Feuchtigkeitsmengen oder um einige Flecke handelt, erleidet das Aussehen der eben fertiggestellten Räume starke Einbuße. Daher ist Kalkfarbe auf Kalkmörtel als allein brauchbar für Neubauten zu nennen, deren Austrocknung keine vollkommene ist. Wird sie unmittelbar nach der Fertigstellung des Verputzes aufgetragen, ehe eine Haut von kohlen saurem Kalk entsteht, dann erhält die Kalkfarbe eine ungemein hohe Haltbarkeit und Leuchtkraft. Als „Alfresco“ ist sie bekannt. Mittels Spritzvorkehrungen läßt sich ein derartig rasches Arbeiten erzielen, also auch dieser wesentliche Vorteil erreichen, während das Auftragen des Verputzes von Hand ein stückweises Bemalen erforderlich machen würde. Hierdurch schlichte Flächen zu erzielen, würde kaum leicht sein, ist bisher jedenfalls nicht versucht worden.

Tapeten in Neubauten zu verwenden, empfiehlt sich ebenfalls nicht immer, weil sie nur auf völlig trockenen Flächen fleckenlos bleiben.

Die Anilinfarben der Tapeten und des Leimfarbenanstrichs verändern sich im Lichte rasch und zumeist in unschöner Art. Auch aus diesem Grunde verdient Kalkfarbe den Vorzug. Denn die zu ihr dienenden Erdfarben weisen diesen Nachteil in weit geringerem, kaum merklichen Grad auf. Beim Alfrescoauftrag tritt er überhaupt nicht ein. Die Gemälde dieser Art haben sich seit der Renaissancezeit in voller Schönheit erhalten. Ein etwa vor sich gegangenes Verblässen hat an ihr nichts verändert. Von den in der Barock- und Rokokozeit ausgeführten Wandgemälden gilt das gleiche.

An den Außenflächen der Häuser ist ein Alfrescoauftrag von Kalkfarbe auf Kalkputz ebenfalls haltbar und anwendbar. Ob ein Untergrund von Zementmörtel (als „Bewurf“) hieran etwas ändert, ist bisher nicht festgestellt, aber wahrscheinlich. Immerhin halten Erdfarben auf Zementmörtel besser als jede andere Farbe.

Der Anstrich läßt sich auf den Außenflächen ersparen, sobald

sie mit Schlingpflanzen von raschem Wachstum versehen werden. Sollen sie ohne Spalier auf der Wand haften, dann darf sie keinen Anstrich erhalten. Denn die Saugwurzeln finden auf ihm keinen Halt. Vielmehr löst er sich an den Stellen ab, wo eine Saugwurzel sich festzusaugen versucht.

Der „spanische Kletterwein“, eine Abart des wilden Weins, zeigt das rascheste Wachstum und bedeckt nach einigen Jahren auch hohe Wände, z. B. unbebaute Brandmauern oder fensterlose Giebelwände vollständig. Efeu entwickelt sich wesentlich langsamer, besitzt aber den Vorzug, daß er im Winter reizvoll bleibt und Wärmeschutz bietet. Hopfen wächst jedes Jahr aus der Wurzel neu empor, läßt daher im Winter die Wände frei und für die Besonnung zugänglich, eignet sich aber nur für niedere Häuser. Für die Sonnenseiten sind Spalierobst, echter Wein und Blüengewächse am Platze, da aus ihnen sich ein erheblicher Gewinn erzielen läßt.

Sämtliche Schlingpflanzen schützen die von ihnen bedeckten Flächen gegen die Glut der Sonnenstrahlung und gegen Wetteranschlag. Die mit ihren Saugwurzeln unmittelbar auf den Wänden haftenden Pflanzen, z. B. Efeu und Kletterwein, entziehen den Wänden die Feuchtigkeit. Außer dem Reiz gewähren daher sämtliche Schlingpflanzen erheblichen Nutzen. Für einförmige Häuser und für unschöne Flächen sind sie von besonderem Wert. Sie sollten daher weit mehr als bisher Verwendung finden.

Die Farbe der Wand- und Deckenflächen im Innern der Räume sollte im allgemeinen hell gewählt werden, damit sowohl das Tageslicht wie das künstliche Licht zu voller Ausnützung gelangen. Will man durch den unteren Wandteil eine beruhigende Wirkung auf das Auge erzielen, was sowohl in Wohnräumen wie in Schlafzimmern erwünscht zu sein pflegt, dann dienen hierzu zweckmäßig Tönungen mittlerer Tiefe. Dunkle Farben sind auch für diesen Zweck zu vermeiden, weil sie den Räumen die freundliche Wirkung nehmen, das auf sie fallende Licht verschlucken und dadurch ihre eigene Färbung nicht klar hervortreten lassen.

Stets sollte der obere Wandteil auf 0,60 bis 0,80 m herab gleich der Decke weiß oder elfenbeinfarben gehalten werden, um die Räume lichtvoll erscheinen zu lassen. Fenster, Türen und Fußboden werden zweckmäßig so hell getönt, daß sie das Licht gut zurückstrahlen.

Die ungestrichenen Weichholzfußböden sind in dieser Hinsicht ungemein vorteilhaft, weil das einfallende Tageslicht den Fußboden voll trifft. Die Lichtfülle des Raumes wird daher durch seine Fähigkeit, das Licht zurückzustrahlen, stark beeinflusst. Die große Mühewaltung, die für das Sauberhalten solcher Fußböden erforderlich ist, hat sie jedoch immer mehr verdrängt und dürfte ihre Wiedereinführung verhindern. Bleiben allerdings die Kosten des Fußbodenanstrichs auch nur annähernd so hoch, wie es gegenwärtig der Fall ist, dann kann es doch sein, daß dort, wo Weichholz für die Fußböden trotz seiner starken Abnutzung Verwendung findet, jene alte Art seiner Behandlung sich wieder Geltung verschafft. Denn die Fußbodenfläche bleibt auch dann ansehnlich, wenn er stark abgenutzt ist. Der Boden kann daher verhältnismäßig lange seinen Zweck erfüllen, ohne Wiederherstellungsarbeiten irgend welcher Art erforderlich zu machen. Im Verein mit den niederen Herstellungskosten der Weichholzböden läßt sich also viel mit dieser Art seiner Verwendung ersparen.

## 12. Die Innenausstattung des Hauses.

Für sämtliche Rohrleitungen des bescheidenen Hauses eignen sich Schmiedeeisen und Flußeisen oder Stahl, trotz der Rostgefahr, besser als Gußeisen und Blei. Denn die letzteren sind gegen Stoß und Schlag zu empfindlich, um sie hier verwenden zu können.

Das elektrische Licht ist nicht nur weit angenehmer und gesunder als das Gaslicht, sondern stellt sich dort, wo letzteres aus Gasanstalten bezogen wird, auch billiger als dieses, weil für die Nebenräume Birnen von 8 HK, für die Wohnräume von 16 bis 50 HK, für Tischlampen von 16 bis 32 HK ausreichen. Die erforderlichen einfachen Beleuchtungskörper pflegen ebenfalls wesentlich billiger zu sein als die für Gaslicht. Schirme für elektrisches Licht kann man sich selbst aus Drahtgestellen oder aus einem zum Kreise gebogenen Holz herstellen und mit gestickter Leinwand oder Nessel überziehen. Der Kuppeln bedarf man dann nicht, während sie für Gas unentbehrlich zu sein pflegen.

Dagegen ist dort, wo das Gas der Kokereien zur Verfügung steht, dieses so preiswert, daß es für sämtliche Zwecke des Haushalts, Beleuchtung, Kochen und Raumheizung, herangezogen werden kann. Auch steht es jederzeit in Fülle zur Verfügung und hat sich während des Krieges kaum verteuert, weil es ein Nebenerzeugnis ist und die Kokspreise mit dem Kohlenpreise gleichen Schritt halten. In dieser weitgehenden Verwendung liegt zugleich die Möglichkeit, eine wesentliche Erniedrigung der Anlagekosten zu erzielen. Denn es ist nur eine Rohrleitung für alle drei Zwecke nötig, die Räume für das Lagern fester Brennstoffe fallen fort, der Heizkammern bedarf man nicht, die Schornsteine brauchen nicht gereinigt, also auch nicht in den Keller hinabgeführt zu werden, sondern beginnen zweckmäßig erst über der betreffenden Feuerungsstelle. Ihr Querschnitt bedarf keiner erheblichen Weite. Ferner entstehen weder Abfälle, noch Rauchgase, noch Ruß. Das Haus und seine Einrichtungsgegenstände bleiben daher sauber. Die Vorhänge bedürfen nur selten der Säuberung, halten sich daher lange. Die Arbeitsleistung für das Bedienen der Feuerungsanlagen schrumpft auf ein Mindestmaß zusammen, die Arbeit für das Reinigen des Hauses wird verringert.

Diesen erheblichen Vorzügen gegenüber kommen die Nachteile der Gasverwendung kaum in Betracht, zumal die Kosten für die Beleuchtung und die gesamte Feuerung niedrig bleiben; gegenwärtig wesentlich niedriger als jede andere Art.

Wo das Gas der Kokereien fehlt, ist die Grude als Kocheinrichtung zu empfehlen. Ihr Betrieb stellt sich sehr billig und sie erleichtert den Hausfrauen die Arbeit, weil man sich um die Speisen nach ihrem Aufstellen nicht mehr zu kümmern braucht. Denn die Wärmegrade innerhalb der Kocheinrichtung bleiben unter der Siedehitze des Wassers. Höhere Wärmegrade lassen sich nur dann erzielen, wenn die „Wellsiebfeuerung“ in Gang gesetzt wird. Sie lassen sich auf 200 und 300° steigern. Diese Feuerung ist eine Neuerung, die sich in jede Grude einbauen läßt und durch Drehen eines Bügels mühelos eingestellt und wieder abgestellt werden kann. Das Herdfeuer wird durch sie entbehrlich gemacht. Auch für die Raumwärme der Küche reicht die Abwärme

der mit ihr versehenen Gruden aus, falls sie ein- oder zweimal des Tages in Gang gesetzt wird. Im übrigen ist die Grude ein Dauerbrenner.

Leider sind die Tage der Grude vielleicht gezählt. Denn Vervollkommnungen in der Erzeugung der Braunkohlenziegel lassen keinen Grudekoks mehr abfallen und es ist wahrscheinlich, daß sie allgemein zur Durchführung gelangen. In diesem Falle würde man wieder auf das Herdfeuer oder auf den Gaskocher angewiesen sein, falls kein Ersatz des Grudekoks sich finden lassen sollte.

Der Herd stellt sich im Betrieb teuer, verursacht viel Arbeit und Schmutz, erzeugt, namentlich im Sommer, sehr viel Ruß und verbraucht außerordentlich große Mengen der wertvollsten Kohlsorten. Benutzt man den Herd üblicher Bauart zur Raumheizung der Küche, also zum Dauerbetrieb, dann wird auch sie ungemein kostspielig, weil ein ausreichendes Abstellen der Luftzuführung zur Feuerung nicht zugänglich ist und die Abgase mit sehr hohen Wärmegraden in den Schornstein gelangen. Um das letztere zu verhüten, ist es nötig, Aufbauten, Rohrbündel oder dergleichen mit dem Herd zu verbinden, die das Ausnutzen der Rauchgaswärme ermöglichen. Am besten eignen sich Kachelaufbauten zu diesem Zweck. Sie können sowohl in der Küche wie in einem Nachbarzimmer oder in Räumen ausgeführt werden, die oberhalb der Küche gelegen sind.

Neuere Herdanlagen, die der Raumheizung dienen sollen, weisen ausreichende Regelungseinrichtungen der Luftzufuhr auf. Wo sie fehlen, empfiehlt es sich, an Stelle des Herdes einen Ofen mit Kocheinrichtungen aufzustellen, der mit Vorkehrungen versehen ist, die sparsamen Dauerbrand erzielen lassen und eine gute Ausnützung der Rauchgaswärme gewährleistet.

Die Verbindungen von Herd und Ofen sind trotz mancher Fortschritte und trotz ihrer Anpreisungen durchaus nicht immer zweckmäßig eingerichtet. Fehlt eine ausreichende Regelung der Luftzuführung, dann pflegt die oben geschilderte Kohlenverschwendung stattzufinden. Durchaus verfehlt sind die vielfach mit derartigen Einrichtungen verbundenen unzugänglichen Luftzuführungen zwischen dem eisernen Ofen und seiner Kachelumkleidung. Denn der Luftstaub schlägt sich auf den rauhen Flächen derselben nieder, führt zur Bildung brenzlicher Schwelgase und vermindert mit der Zeit die Wärmeabgabe immer stärker, weil feiner Staub zu den schlechtesten Wärmeleitern gehört, die wir kennen, aber jede Möglichkeit zu seiner Entfernung fehlt. Die Staubschicht pflegt daher im Laufe der Jahre eine erhebliche Stärke anzunehmen. Beim Abbruch derartiger Öfen und von Mantelöfen hatte der Verfasser mehrfach Gelegenheit, die Dicke dieser Staubschicht kennen zu lernen.

Ob der Eisenofen oder der Kachelofen für die Raumheizung dienen soll, ist eine Sache des Einzelfalles. Leistungsfähigkeit und Preis pflegen für die Entscheidung den Ausschlag zu geben. Der Eisenofen besitzt zumeist den Vorzug rascherer und höherer Wärmeabgabe, nutzt aber nicht immer die Rauchgaswärme hinreichend aus. Der Kachelofen hält die Wärme länger. Wird Dauerheizung angewendet, dann fällt dieser Unterschied fort. Die Kachelöfen weisen eine zu verschiedenartige Ausnützung der Brennstoffe auf, um ein allgemein gültiges Urteil über sie fällen zu können. Neben vorzüglichen Erzeugnissen fehlt es nicht an minderwertigen, obgleich in neuerer Zeit eine wesentliche Verbesserung des Kachelofens stattgefunden hat. Im allgemeinen

sind diejenigen Kachelöfen zu bevorzugen, die für die Feuerung von Holz, Torf, Braunkohle und ihre Erzeugnisse eingerichtet sind, weil diese keine starke Hinterfütterung der Kacheln erforderlich machen. Ihre Außenfläche erhitzt sich daher rasch und ausreichend hoch, wodurch eine gute Ausnützung der Brennstoffe gewährleistet wird.

Die für Koks und hochwertige Kohlen erforderliche starke Hinterfütterung der Kacheln läßt zu wenig Wärme an die Außenfläche des Ofens gelangen, während die Rauchgase und die in den Ofen eindringende Luft hoch erhitzt in den Schornstein abzuziehen pflegen. Für diese Brennstoffe eignen sich daher besser Majolikaöfen, die eines solchen Schutzes ihrer Außenfläche nicht bedürfen.

Die Anlage der Rauchzüge muß diesem Gesichtspunkte ebenfalls Rechnung tragen, weil andernfalls eine völlig ungleiche Wärmeverteilung auf die Ofenfläche stattfindet, wodurch die Ausnützung der Wärme herabgesetzt wird. Auch die Stellung des Ofens im Raume ist für sie von Bedeutung. Die hohe Ausnützung der Wärme durch die heute nicht mehr oder selten verwendeten „durchbrochenen“ Kachelöfen, bei denen jeder Rauchzug offen lag und rings mit Kacheln bekleidet wurde, ist bislang unerreicht.

Für eiserne Öfen ist es geraten, ihre Rauchgase durch Kachelaufbauten streichen zu lassen, ehe sie in den Schornstein gelangen. Diese können in dem gleichen Raume, in Nachbarräumen oder in höhergelegenen Zimmern ihren Platz erhalten und bedürfen weder der Hintermauerung noch der Teilung durch Rauchzüge, nützen daher die Rauchgaswärme gut aus. Dem Verfasser sind Anlagen dieser Art bekannt, bei denen drei und selbst vier Zimmer von einem Ofen, auch bei stärkstem Frostwetter, behaglich erwärmt werden bzw. wurden.

Die Anwendung von Sammelheizungen in Heimen und bescheidenen Wohnungen ist nur dann möglich, wenn die Anlage auf das sparsamste erfolgt und die Brennstoffe vollständig ausgenützt werden.

Zu diesem Zweck ist es in erster Linie erforderlich, die Leitungen kurz ausfallen zu lassen und die Zahl der Steigerohre auf das Mindestmaß zu beschränken, um an Rohren, Arbeit und Isolierungen zu sparen, ferner die Abwärme des Kessels nutzbar zu machen und die Zahl der Heizkörper auf das tatsächliche Erfordernis herabzusetzen.

Um dies Ziel zu erreichen, muß von vornherein darauf Verzicht geleistet werden, die Heizkörper in den Fensternischen aufzustellen. Sie müssen vielmehr sämtlich nahe der Flurwand ihren Platz erhalten und paarweise gekuppelt werden, also links und rechts einer Scheidewand stehen. Dieser Platz ist für alle Geschosse einzuhalten, damit ein einziges Steigerrohr für das ganze Haus ausreicht und die von ihm ausgehenden Abzweige kurz ausfallen. In der Mehrzahl der Fälle wird man mit dieser Heizkörperzahl ausreichen, weil in Dreiraumwohnungen das Schlafzimmer durch das zeitweilige Offenhalten der Verbindungstüren, namentlich während der Nacht, soweit erwärmt werden kann, wie es für den Aufenthalt in ihm erforderlich ist, Kranke oder Genesende in eines der heizbaren Zimmer gelegt werden können. Für Wohnungen mit mehr als drei Aufenthaltsräumen kann diese Anlage wiederholt werden. Doch pflegt es angängig und billiger zu sein, etwas längere Abzweige mit dem gleichen Steigerrohr zu verbinden und so drei oder vier Heizkörper zu versorgen. Denn die Entfernungen der Heizstellen voneinander sind in der Regel kurz. Im Heim

reicht ein Steigerrohr unter allen Umständen aus, weil in jedem Geschoß von ihm zwei Heizkörper mit Wärme versorgt werden können, also vier heizbare Zimmer zur Verfügung stehen.

Die Nebenräume bedürfen der unmittelbaren Heizung im allgemeinen nicht. Nur die Badestube macht hiervon eine Ausnahme. Vielfach wird aber auch dies Gelaß mittelbar erwärmt werden können. Falls seine Verbindung mit der Sammelheizung erhebliche Kosten verursachen würde, kann es sich empfehlen, in der Badestube einen Ofen aufzustellen. Die Erwärmung des Badewassers wird vielfach ebenfalls nur hierdurch preiswert erzielt werden können.

Der Verzicht auf das Aufstellen von Heizkörpern in den Fensternischen ist in bescheidenen Wohnungen nicht von erheblichem Belang, sobald ihre Außenwände mit einem ausreichenden Wärmeschutz versehen sind. Dies ist aber eine Grundbedingung für das Erzielen in Anlage und Betrieb preiswerter Heizungsanlagen, die allgemein eingehalten werden sollte.

Wird sie erfüllt, dann fällt in bescheidenen Wohnungen die Abkühlung der Raumluft auf ihrem Wege vom Heizkörper zur Decke, von ihr zur Außenwand und an dieser hinab zum Fußboden nicht so erheblich aus, um lästige oder gar nachteilige Erscheinungen hervorrufen zu können. Die geringe Raumhöhe und Fenstergröße im Verein mit den übrigen mäßigen Abmessungen der Zimmer lassen hochgradige Abkühlungen der Raumluft nicht zustandekommen.

Die Wärmeunterschiede zwischen der Decke, der Kopfhöhe und dem Fußboden fallen infolgedessen ebenfalls nicht erheblich aus. Vielmehr pflegt die geringe Raumhöhe mit mäßigem Wärmearaufwand günstige Temperaturen in dem unteren Teile des Zimmers entstehen zu lassen, sobald Dauerheizung stattfindet. Letzteres bildet aber bei Sammelheizungen im Wohnhaus die Regel.

Die wesentlichsten Gründe, welche in herrschaftlichen Wohnungen mit hohen und weiten, oft durch übergroße Fenster belichteten Räumen für das Aufstellen der Heizkörper in den Fensternischen sprechen, fallen daher in bescheidenen Wohnungen fort. Eher muß man damit rechnen, daß bei mildem Winterwetter Überhitzungen in den letzteren zu gewärtigen sind. Denn abgesehen von den soeben dargelegten Verhältnissen spricht hierfür die Gepflogenheit von Leuten, die von Jugend auf an Ofenheizung gewöhnt sind, den Wärmegrad in Kopfhöhe auf mindestens 20° C zu halten. Er ist aber bei Dauerheizung in ausreichend geschützten Räumen zu hoch gewählt, weil die Wandflächen sich gut erwärmen und infolgedessen wenig Wärme von der Körperfläche an sie abstrahlt. In diesem Falle ist es von Nutzen, wenn der Heizkörper nicht an der Außenwand steht. Die mäßigen Unterschiede der Wärmegrade in Kopfhöhe und am Fußboden, welche dadurch entstehen, wirken dann vorteilhaft, wenn die Temperatur in Kopfhöhe höher gewählt wird, als es für Wohlbefinden und Wohlbehagen zweckmäßig ist. Denn der Körper erfährt in sitzender Stellung ganz, im Stehen zu einem beträchtlichen Teil trotz jener zu hohen Temperatur eine hinreichende Wärmeentziehung durch Abstrahlen an die kühle Außenwand.

Da die an Ofenheizung gewöhnten Leute diese immer noch gelinde ausfallende Wärmeentziehung von Jugend auf kennen, so würde sie vielen von ihnen fehlen.

In den Heimen empfiehlt es sich, den Kessel der Sammelheizung so aufzustellen, daß seine Abwärme dem Hause unmittelbar zufließt. Meist wird es

angehen, ihn im Treppenhaus unterzubringen und dadurch die Diele oder den Flur zu beheizen. Denn die für derartige Häuser zu verwendenden Kleinkessel unterscheiden sich in ihrem Äußeren nur wenig von einem Ofen. Unter Umständen wird es zweckmäßig sein, den Kessel so aufzustellen, daß er vom Flur aus bedient wird, während die von ihm und seinen Rohrleitungen ausgehende Abwärme die beiden Erdgeschoßräume heizt. Besondere Heizkörper sind dann nur für das Obergeschoß erforderlich. Es sind z. B. ansprechende Anlagen dieser Art so getroffen, daß ein Kachelmantel den Kessel umgibt, gegen den die Trennungswand der beiden Zimmer verläuft. Von ihm wird die Kesselwärme und die Rauchgaswärme aufgenommen und den Räumen zugeführt. Statt des Kachelmantels können auch Eisengitter den Abschluß gegen die Wohnräume bilden. Durch diese Vorkehrungen wird die Heizkörperzahl auf das Mindestmaß gebracht und für sie eine Höhenlage erzielt, die den Auftrieb des Dampfes oder des warmen Wassers erleichtert.

In Gebäuden mit bescheidenen Wohnungen sollte die Heizkammer stets inmitten des Hauses ihren Platz erhalten, damit die an der Kellerdecke verlaufenden Leitungen tunlichst kurz ausfallen. Denn sie stellen sich besonders teuer, weil sie eines großen Querschnitts und einer guten Isolierung bedürfen, um erheblichen Wärmeverlusten vorzubeugen.

In denjenigen Häusern, die in jedem Geschoß zwei oder mehr Wohnungen enthalten, bringt diese Lage die Heizkammer dem Treppenhaus nahe. Es gelingt dann ohne Schwierigkeit, die Abwärme des Kessels und jener Leitungsrohre dem Treppenhaus zuzuführen, sie dadurch nutzbar zu machen und ihre nachteilige Beeinflussung den Vorratsräumen des Kellers fernzuhalten.

Zu diesem Zweck schließt man zweckmäßig sowohl die Heizkammer wie denjenigen Flurteil, in welchem jene Leitungsrohre sich befinden, durch Wände aus großzelligen Körpern ab, z. B. aus rheinischen Schwemmsteinen, Leichtbeton oder Bimsdielen, und öffnet ihn nach dem Treppenhaus. Nur ist es notwendig, die nach den Vorratskellern führenden Türen jener Flurwände so anzuordnen, daß sie sich von selbst schließen, sie z. B. mit „steigenden Bändern“ anzuschlagen, damit die Kellerluft nicht in das Treppenhaus abfließt.

Es werden dann durch die Abwärme des Kessels und jener Leitungsrohre sowohl der Hausflur wie das Treppenhaus und der Dachboden ausreichend warm erhalten und dadurch wird der Abkühlung der Wohnungen durch diese Hausteile vorgebeugt.

Das allgemeine Streben nach Vereinheitlichung der zu erbauenden Heime und Häuser mit bescheidenen Wohnungen wird auch ihre Heizungsanlagen billiger gestalten, da sie in ganzen Siedlungen oder in großen Gebäudegruppen völlig gleichartig gehalten werden können. Dadurch gelingt es, die Kessel, Leitungsrohre, Heizkörper und anderen Einzelteile als Massenarbeit preiswert herzustellen, sie in den Werkstätten fertig vorzubereiten und so die kostspielige Monteurarbeit auf ein Mindestmaß herabzusetzen. Die Ingenieurarbeit vermindert sich in noch höherem Grade.

Da die Heizkörper sämtlich an Innenwänden ihren Platz finden, kann man sie aus wenigen hohen Gliedern mit weiten Abständen zusammensetzen. Dadurch lassen sich ihre Kosten vermindern und die Wärmeausnutzung erhöhen. Denn je weiter die Glieder voneinander entfernt sind, um so besser gestaltet sich die Wärmeabgabe durch Strahlung. Ihre weitere Ausnutzung gelingt

dadurch, daß man den Heizkörpern eine dunkle matte Tönung gibt, sie z. B. schwarz oder dunkelgrün färbt. Eine Belebung kann durch wenige Bronzelinien erfolgen.

Trotz der ungemein hohen Preise für Rohstoffe und der ständigen Steigerung der Löhne dürfte es daher den leistungsfähigen Werken gelingen, für die Heizungsanlagen den Neusiedlungen günstige Angebote zu machen, die mit der Ofenheizung den Wettbewerb zu bestehen vermögen.

Die Durchführung der Sammelheizung würde die Arbeitslast der Frauen ganz wesentlich herabsetzen und den Bewohnern der Neusiedlungen in der Frühe und nach der Heimkehr von der Berufstätigkeit auch dann volles Behagen bieten, wenn sie von sämtlichen Familiengliedern außer dem Hause ausgeübt wird, also um die Heizung sich inzwischen niemand kümmern kann. Da für absehbare Zeit die Ausübung einer Berufstätigkeit fast aller Erwachsenen zur zwingenden Notwendigkeit werden dürfte, um die hohen Kosten der Lebenshaltung und die Steuerlast überhaupt tragen zu können, so ist mit allen Kräften dahin zu wirken, daß die Sammelheizung allgemein durchführbar wird und das Herdfeuer durch Kocheinrichtungen ersetzt wird, die mit geringer Arbeit verbunden sind.

### 13. Die Stallungen.

Da Obstbau, Gemüsebau, Blumenzucht und Viehzucht künftig einen weit größeren Umfang annehmen dürften als bisher, ist dem Bau von Stallungen nebst Geräteraum und oberirdischen Vorratsräumen die entsprechende Sorgfalt zu widmen.

Um die Stallungen preiswert zu gestalten und dem Vieh doch ausreichende Wärme im Winter und Kühle im Sommer bei ständigem Luftwechsel zu bieten, ist es geraten, sie aus großzelligen Leichtsteinen oder Leichtbeton herzustellen. Man braucht dann die Wandstärke nicht größer als 0,20 bis 0,25 m zu wählen, kann bei geschützter Lage sogar darunter bleiben und schafft dadurch bei hinreichendem Wärmeschutz eine lebhafte natürliche Lüftung.

Die Gerätekammer, Vorrats- und anderen Nebenräume bedürfen nur einer Wandstärke von 0,12 m, falls sie aus großzelligen Leichtsteinen oder Leichtbeton hergestellt werden.

Als Sonnenschutz sollte Spalierobst oder echter Wein dienen, an den Schattenseiten Efeu angepflanzt werden, um das Stallgebäude auszunützen, es reizvoll erscheinen zu lassen und für die Tiere günstige Wärmeverhältnisse zu schaffen. Die Fenster des Stalles sind zu dem gleichen Zwecke doppelt einzuglasen.

Unter dem Heuboden hat sich eine Decke aus rheinischen Schwemmsteinen, ihnen ähnlichen Leichtsteinen oder Leichtbeton bestens bewährt. Die Vorräte erhalten sich über derartigen Decken trocken und leiden nicht unter den Abdünstungen der Tiere. Für etwa anzulegende Dunstrohre sind diese Baustoffe ebenfalls am besten geeignet, weil sie Schwitzwasserbildungen nicht zustandekommen lassen und die Abkühlung der Abluft verhindern. Im Schweinestall und im Kuhstall sollte ein Dunstrohr nicht fehlen.

Als Verputzung des Stallgebäudes reicht ein leichter Spritzbewurf oder ein Schlemmen mit Zementbrei aus, falls man sich nicht mit einem Fugenverstrich begnügt. Innenputz ist höchstens im Stall erforderlich und kann auf ebenen Flächen dünn gehalten werden. Ein überhängendes Dach macht

Rinnenanlagen entbehrlich. Die Dachdeckung sollte entweder eine gewisse Luftdurchlässigkeit besitzen oder es ist der Dachboden mit einem Dunstrohr zu versehen, damit die in ihm lagernden Vorräte nicht unter Schwitzwasserbildung an der Unterfläche des Daches zu leiden haben.

Muß das Stallgebäude an die Straßenseite des Hauses gestellt werden, dann sollte man es durch Büsche und Bäume verdecken oder durch reizvolle Schlingpflanzen zu einer erfreulichen Erscheinung machen. An Berghängen empfiehlt es sich in diesem Falle, es mit flachem Dach zu versehen, das mit dem Wohnhause verbunden und als Terrasse ausgenützt wird.

#### Literatur.

- Bau und Einrichtung von Kleinwohnungen.** Von Prof. H. Chr. Nußbaum. Schriften der Zentralstelle für Arbeiter-Wohlfahrtseinrichtungen. Heft 20. Berlin 1901. Carl Heymanns Verlag.
- Handbuch der Architektur.** Die Hochbaukonstruktionen. 3. Teil. Die Wohnhäuser. 4. Teil. 2. Halbband, Heft 1. Leipzig, Alfred Kröner Verlag.
- Die Hygiene des Wohnwesens** von Prof. H. Chr. Nußbaum. Sammlung Göschen 1907.
- Das Wohnhaus und seine Hygiene** von Prof. H. Chr. Nußbaum. Leipzig, Alfred Kröner Verlag. 1909.
- Handbuch der praktischen Hygiene,** herausgegeben von R. Abel, 1. Bd., S. 108, Die Hygiene des Wohnhauses. Jena 1913. Verlag von Gustav Fischer.
- Naturbauweisen.** Ein Ratgeber für Siedler und Baulustige von Architekt Alfons Anker. 1919. Deutsche Landbuchhandlung, G. m. b. H., Berlin S. W. 11.
- Zeitschrift für Wohnungswesen.** Carl Heymanns Verlag Berlin.
- Westfälisches Wohnungsblatt.** Münster, Westfalen, Bispinghof 3.
- Sitzungsberichte des Arbeitsausschusses im Reichsverband zur Förderung sparsamer Bauweise E. V.,** Berlin W. 30, Motzstr. 8.
- Haustechnische Rundschau.** Carl Marhold Verlagsbuchhandlung, Halle a. d. Saale.

**ERGEBNISSE**  
**DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-**  
**FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**A. MARXER**  
**DIE IMMUNISIERUNG GEGEN MALEUS**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.
- Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.
- Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.
- Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.
- Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.
- Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleeswijk.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süpplé.
- Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)
- Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)
- Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.
- Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)
- Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Pflüger und Dr. W. Halle.
- Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.
- Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.
- Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)
- Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)
- Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.
- Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.
- Über rationelle Massenernährung. Von Privatdoz. Dr. Alfred Gigon.
- Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.
- Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)
- Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)
- Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)
- Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.
- Weilsche Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.
- Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.
- Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malarialähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.
- Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.
- Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klinger.
- Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.
- Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.
- Die Immunisierung gegen Mäuse. Von Dr. A. Marxer.
- Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.
- Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

## IX. Die Immunisierung gegen Malleus.

Von

A. Marxer-Berlin.

---

Aus dem Bakteriologischen Institut der chem. Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering)  
Berlin. (Leiter: A. Marxer.)

---

Die Immunitätsverhältnisse liegen bei Malleus ähnlich wie bei der Tuberkulose. R. Koch konnte experimentell zeigen, daß der tuberkulöse Organismus sich gegenüber einer Reinfektion anders verhält, wie der gesunde Körper. Die Superinfektionen heilen beim tuberkulosekranken Meerschweinchen rasch ab. Auch aus den Erfahrungen mit der Koch-Schützchen Rinderimmunisierungsmethode mit lebenden Bazillen des Typus humanus wissen wir, daß die Immunität so lange (etwa 1 Jahr) anhält, als der Körper lebende Bazillen ausscheidet. Es scheint also nur der Organismus geschützt zu sein, der unter der Einwirkung lebender Tuberkelbazillen steht. Lebende Erreger zur Immunisierung zu verwenden, bleibt aus naheliegenden Gründen immer ein bedenkliches Verfahren. Wir sehen daher bei beiden Krankheiten fortgesetzt Bemühungen, die lebenden Erreger durch ein nicht vermehrungsfähiges Antigen zu ersetzen. Wie weit dies bei der Immunisierung gegen die Rotzkrankheit gelungen ist, zeigen uns die neueren Untersuchungen des nachfolgenden Referates.

**Schutzimpfung:** Daß die Impfung mit geringen Mengen Rotzbazillen, welche nur zu lokalen Krankheitsprozessen führte, die Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen Rotz vorübergehend steigern kann, wußte man schon zu jener Zeit, als man noch zu diagnostischen Zwecken die sogenannte Autoinokulation (Impfung mit Eiter oder Nasensekret) an rotzkranken Pferden ausführte. Die nachfolgenden Impfungen erzeugten häufig nur schnell abheilende Prozesse auf der Haut bzw. Schleimhaut, bisweilen blieben sie auch resultatlos. Eine dauernde Immunität hinterließen diese Impfungen bei den betreffenden Pferden jedoch nicht (Tscherning und Bagge, St. Cyr.).

Ähnliche Beobachtungen über gelungene Erhöhung der Widerstandsfähigkeit durch wiederholte Hautimpfungen berichteten Finger bei Kaninchen, Galtier und Serzaloff bei Hunden. Ein besonderes Interesse beanspruchen die Versuche von Straus. Hunde, welche die intravenöse Injektion einer ge-

ringen Kulturmenge vertragen hatten, konnten später, ohne Schaden zu nehmen, mit einer größeren Dosis intravenös gespritzt werden; trotzdem entstanden infolge Impfung an der Stirnhaut lokale Geschwüre. Umgekehrt hat Sacharoff bei Ferkeln beobachtet, daß sie nach Überstehen der ersten subkutanen Injektion auch eine zweite Impfung unter die Haut vertragen, wurde ihnen jedoch die Kultur in die vordere Augenkammer gespritzt, so gingen sie in 4—5 Tagen an Rotz zugrunde. Auch Nicolle konnte durch Vorbehandlung mitunter tödlicher Dosen von Rotzkulturen eine Resistenzerrhöhung und, abhängig von der Injektionsmethode, einen völligen Schutz gegen die tödliche Impfung erzielen. Seine Versuche hatte er an Meerschweinchen ausgeführt, denen er die Rotzbazillen in der verschiedensten Weise injiziert hatte.

Über einen günstigen Erfolg mit abgeschwächten Rotzbazillen macht Sacharoff Mitteilung. Er hatte 3 Füllen subkutan mit Rotzbazillen geimpft, welche durch Katzenpassage eine Abschwächung erfahren hatten. Bei zweien derselben bewirkte die Einspritzung vollvirulenter Rotzkultur nur schnell heilende lokale Veränderungen.

Kleine konnte durch Vorbehandlung mit durch Rindergalle abgeschwächten Rotzbazillen eine Immunität nicht erzielen. Auf gleichem Prinzip beruht eine andere Immunisierungsmethode von Nicolle. Er injizierte Meerschweinchen subkutan ein Gemisch von Rotzbazillen und normalem Serum verschiedener Tierarten. Am wirksamsten erwies sich Kaninchenserum, dann folgten in der Wirksamkeitsskala das Serum vom Meerschweinchen, vom Rind und Hund und schließlich das Pferdeserum. Die Injektion dieser Gemische rief häufig eine in Heilung ausgehende Erkrankung hervor, welche eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Rotz zur Folge hatte. Bei intraperitonealer Einwirkung solcher Gemische tritt eine schwerere Infektion ein als mit den Bazillen allein.

Ungefähr gleichzeitig wurden Untersuchungen in derselben Richtung von Levy, Blumenthal und Marxer sowie Nicolle bekannt. Die ersteren verwendeten zur Schutzimpfung Rotzbazillen, welche mit Glycerin- oder Harnstofflösungen solange in Kontakt gelassen waren, daß sie zwar noch wuchsen, aber bei Meerschweinchen keinerlei krankhafte Veränderungen mehr hervorriefen. Die Immunisierung mit abgeschwächten Bazillen erweist sich nach Levy, Blumenthal und Marxer als eine sehr schwierige. Sowohl große Dosen als auch kleine geben keine konstante günstige Resultate. Sie beobachteten ferner, daß sowohl bei den größeren wie bei den kleinsten Dosen bessere Resultate erzielt wurden, je weiter die Abschwächung der Bakterien vorgeschritten war, d. h. je näher man infolge der Behandlung der Abtötungsgrenze kam. Bei einmaliger wie zweifacher Vorbehandlung mit derartigen Bazillen wurden die Schutzimpfungen gleichmäßig gut. Es gelingt ferner durch Immunisierung mittels subkutaner Injektion gegen nachherige intraperitoneale Infektion zu schützen. Hier läßt sich bezüglich der Dosen das oben Gesagte nicht aufrechterhalten, da sich mit kleinen wie ganz großen Dosen gleich gute Resultate ergaben.

Nicolle hat durch eine Reihe von Passagen durch den Organismus von Meerschweinchen und durch von sechs zu sechs Wochen vorgenommene Überimpfungen auf Martinschen Agar nach Aufbewahrung in verlöteten Reagenzglaschen im Eiskeller eine mitigierte Rotzkultur gewonnen, welche vier Jahre lang ihre Virulenz auf derselben Höhe behielt; durch Immunisierung mit dieser

Rotzkultur konnte er bei den Versuchstieren Immunität erzeugen, wenn auch 30% derselben bei der Behandlung an Rotz zugrunde gingen. In neuerer Zeit hat Kon eff durch jahrelange fortgesetzte Züchtung auf künstlichen Nährböden abgeschwächte Rotzkulturen hergestellt und zur Schutzimpfung benutzt. Als erste Vakzine bezeichnet er die auf Agar, als zweite Vakzine die auf Kartoffeln fortgezüchtete Kultur. Die Haltbarkeit der so mitigierten Rotzkulturen ist noch nicht erwiesen, ebensowenig die Unschädlichkeit und Schutzkraft dieser Impfstoffe.

Trotz der teilweise günstigen Resultate, die von einigen Autoren mit abgeschwächten lebenden Rotzbazillen erzielt wurden, wird man sich doch nicht leicht entschließen können, ein solches Verfahren in die Praxis einzuführen. Außer der Gefährlichkeit, welche die Verwendung lebender, wenn auch abgeschwächter Rotzbakterien für den Impfinden mit sich bringt, besteht auch noch die Möglichkeit, durch eine derartige Impfmethode diese gefährliche Seuche zu verbreiten, da wir nie wissen können, welches Schicksal diese lebenden Bakterien im Organismus erleiden, ob sie nicht lebend ausgeschieden werden und dann für andere Individuen ihre ursprüngliche Virulenz wiedergewinnen könnten. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, die Schutzimpfungsmethode mit abgeschwächten Rotzbazillen durch eine solche mit abgetöteten zu ersetzen.

Eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Rotzbazillen versuchte Galtier, indem er die Rotzbazillen durch Terpentin unschädlich machte. Die toten Bazillen hatten aber ihre immunisierende Fähigkeit verloren.

Nicht viel günstiger verliefen die Versuche von Klep zoff. Von sechs Meerschweinchen, die durch Trocknen bei 36—38° getötete Rotzbakterien wiederholt subkutan erhalten hatten, ging eines erst nach drei Monaten an Rotz zugrunde, ein anderes erholte sich nach schwerer Erkrankung wieder völlig, die übrigen vier erlagen prompt der Kontrollimpfung.

Sadowsky tötete die Rotzbazillen durch Anwendung von mäßigen Hitze-graden ab. Von vier Katzen, die mit so abgetöteten Bakterien vorbehandelt waren, überlebte eine die Infektion. Ein Füllen, welches er mit 15, 20 und 30 cm der erhitzten Bouillonkultur aubkutan geimpft hatte, vertrug 20 Tage nach der letzten Einspritzung die Infektion, ohne krank zu werden. Außer durch Rinder-galle tötete Kleine Agar- und Bouillonkulturen durch Erwärmung auf 60° ab. Seine Versuchstiere waren nach mehrmaligen Injektionen dieser abgetöteten Rotzkulturen nicht immun.

Höhere Hitzegrade verwandten Finger und Sacharoff. Ersterer injizierte Kaninchen sterilisierte Kulturen intravenös. Sie überstanden die Kontrollimpfung nur dann, wenn dieselbe gleichzeitig oder bald nach der Vorbehandlung vorgenommen wurde. 3—6 Wochen nach der präventiven Infektion bestand eine Immunität nicht mehr. Die gleichen ungünstigen Resultate erhielt Sacharoff, welcher mit in gleicher Weise abgetöteten Kulturen Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Pferde vorbehandelt hatte.

Sacharoff machte auch mit der Schutzimpfung mit dem Filtrat von Rotzkulturen keine bessere Erfahrung. Über die immunisierenden Eigenschaften des Malleins gehen die Meinungen der Forscher auseinander. So wollen u. a. Hellmann, Babes, Semmer durch Vorbehandlung mit Mallein einen Impfschutz bekommen haben. Demgegenüber sahen Autoren wie No card, Bono me und Vivaldi, Schindelka, Borowsky, Oskolkoff keine Schutzwirkung

nach Malleinbehandlung. Nicolle und Frouin suchten mittels Alkohol aus einer Auflösung von Rotzbazillen durch Aminbasen die Rotzantigene zu gewinnen. Sie konnten jedoch bei Meerschweinchen keine immunisierende Wirkung dieser Stoffe feststellen. Die Immunisierungsversuche, die mit abgetöteten Rotzbazillen, mit den Stoffwechselprodukten der Bazillen oder mit heterogenen Substanzen (Rinderserum, Ziegenserum, Spermin, Kadaverin, Tymusdrüsenextrakt oder Extrakt aus anderen Lymphdrüsen, Staphylokokken, Subtilisosporen, Pockenvakzine) ausgeführt wurden, zeigten also, daß es zwar hin und wieder gelingt, empfänglichen Tieren eine gewisse Resistenz gegen Rotz zu verleihen, daß aber einigermaßen sichere Resultate nie erzielt wurden.

Welches waren nun die Gründe des Nichterfolges bei den verschiedenen Schutzimpfungsmethoden gegen Malleus. Die Ursache konnte sowohl durch die Methoden bedingt sein als auch durch die Eigentümlichkeit des Rotzbazillus. Es ist bekannt, daß der Rotzbazillus Affektionen lokaler Natur setzen kann, die abheilen können, ohne eine echte Immunität zu hinterlassen. Wie aus den nachfolgenden Versuchen von Levy, Blumenthal und Marxer hervorgeht, haben die schlechten Resultate der Immunisierungsversuche gegen Rotz mit abgetötetem Material jedoch ihren Grund darin, daß die Rotzbazillen durch die verschiedenen Abtötungsverfahren größtenteils ihre autigenen Eigenschaften verloren haben müssen. Levy, Blumenthal und Marxer benutzten zur Herstellung von Rotzimpfstoffen Lösungen von chemisch indifferenten Körpern, welche durch Veränderung des osmotischen Druckes imstande waren, die Rotzbazillen abzuschwächen resp. abzutöten, ohne eine tiefgreifende Veränderung der Leibessubstanz und damit eine Beeinträchtigung der für die Immunisierung wichtigen Antigene zu verursachen. Substanzen mit solchen Eigenschaften fanden sie im Glycerin und Harnstoff.

Die Abtötung der Rotzbazillen in diesen Lösungen ist proportional der Temperatur und im umgekehrten Verhältnis zur Dichtigkeit der Emulsion. So sind die Bazillen in einer Konzentration von 0,1 g Bazillen auf 4 ccm 80%iges Glycerin in 14 Stunden bei 37° abgetötet, während bei einer Konzentration von 0,004 g Bazillen auf 4 ccm Flüssigkeit dieselben bereits nach 7½ Stunden vernichtet sind. In gleicher Weise ist diese Wirkung rascher bei 37° wie bei Zimmertemperatur. Die genannten Autoren benutzten zu ihren Immunisierungsversuchen mit abgetöteten glyzerinisierten Rotzbazillen zunächst Meerschweinchen. Die besten Resultate gab die subkutane Injektion der Schutzdosen. Es genügte schon eine einmalige Injektion großer sowie auch kleiner Mengen abgetöteter Bazillen, um den Tieren einen sicheren Schutz gegen die nachfolgende Infektion zu verleihen. Bei der intraperitonealen Vorbehandlung wurden durch mittlere Dosen in 2 Phasen gute Resultate gewonnen. Die gleichen günstigen Erfolge wurden bei Pferden erzielt, wenn denselben zur Vorbehandlung zweimal glyzerinisierte tote Rotzbazillen intravenös oder subkutan injiziert worden waren. 2 Pferde hatten zuerst 0,1 g und etwa 3 Wochen später 0,2 g tote Bazillen intravenös erhalten, ein drittes Pferd hatte als erste Dosis 0,2 g subkutan bekommen und ungefähr einen Monat später die doppelte Dosis. Ein viertes Pferd war mit 0,1 g unter die Haut gespritzt worden, etwa 3 Wochen später erfolgte die zweite Vorbehandlung mit 0,25 g subkutan. Alle Pferde hatten sich bei der Prüfung mit virulenten Rotzbazillen als immun erwiesen.

Analoge Resultate erzielten Levy, Blumenthal und Marxer bei ihren

Schutzimpfungsversuchen mit Rotzbazillen, welche mittels Harnstofflösungen abgetötet worden waren.

Ein Pferd hatte eine einmalige Injektion von 200 mg, ein anderes eine solche von 400 mg Harnstoffrotzbazillenextrakt erhalten. Diese Tiere zeigten nur eine erhöhte Widerstandsfähigkeit. Nicht besser war das Resultat einer Schutzimpfung bei 2 anderen Pferden, von welchen ich dem einen 400 mg, dem anderen 375 mg abgetöteter Harnstoffbazillen subkutan eingespritzt hatte. Das erstere war etwa 13 Monate, das zweite ungefähr  $3\frac{1}{2}$  Monate nach der Vorbehandlung infiziert worden. 3 Monate nach erfolgter Infektion wurden die Tiere getötet und zeigten einige Rotzknoten in den Lungen. Eine einmalige Vorbehandlung von 200—400 mg Harnstoffrotzbazillenextrakt oder von Bazillenharnstoffpulvern genügte somit nicht zur Herbeiführung eines vollständigen Schutzes. In demselben Versuch hatte ein Pferd 600 mg der Harnstoffbazillen subkutan erhalten und der Infektion nach 13 Monaten völlig Widerstand geleistet. 2 Pferde waren einer Immunisierung in zwei Perioden unterzogen worden. Dasjenige, welches insgesamt 185 mg toter Bazillen erhalten hatte, ging 8 Tage nach der Infektion interkurrent an einer Kolik zugrunde. Die Sektion ergab einen Rotzknoten in der Lunge und Geschwüre auf der Schleimhaut der Nasenscheidewände. Das letzte Pferd, welches in 2 Injektionen 300 mg desselben Immunpulvers erhalten hatte, erwies sich der Kontrollimpfung gegenüber refraktär. Bei der Sektion, welche 2 Monate nach erfolgter Infektion ausgeführt wurde, konnten rotzige Veränderungen nicht nachgewiesen werden. Das Kontrollpferd zu diesen Versuchen war in etwa 6 Wochen der Infektion erlegen. Die Sektionen sind von Herrn Kreistierarzt Sielaff ausgeführt worden. Außer der Impfung mit virulenten Bazillen unter die Haut, waren die Tiere auch einer natürlichen Infektion ausgesetzt gewesen. Alle Pferde standen an einem Futtertroge einander gegenüber und wurden mit Absicht aus einem Eimer getränkt.

Bautz und Machodin unterzogen diese Immunisierungsversuche im Institut von Professor Dediulin in Charkow einer Nachprüfung. Sie benutzten zu ihren Untersuchungen 10 Füllen. Nachdem die Rotzfreiheit der Versuchstiere konstatiert war, injizierten sie einem Füllen (Nr. 8) eine doppelte Dosis „Farase“ in die Bauch- und Brusthöhle. Ein anderes Füllen (Nr. 4) bekam ebenfalls eine doppelte Dosis in die rechte Brusthöhle und ein drittes (Nr. 7) dieselbe Dosis subkutan. Bei den ersten beiden konnte eine lokale Reaktion nicht festgestellt werden. Dagegen zeigte Nr. 7 nach 3 Tagen eine große Geschwulst an der Injektionsstelle und eine erschwerte Bewegung des Halses.

Bei der 3 Wochen nach der Infektion der „Farase“ vorgenommenen Tötung von Nr. 4 und Nr. 8 ergab die Obduktion und bakteriologische Untersuchung völlige Rotzfreiheit. Das subkutan vorbehandelte Füllen (Nr. 7) ließen sie für die Immunisierungsversuche am Leben. Zu diesen wurden noch weitere 6 Füllen hinzugenommen. Das Fehlen der Rotzkrankheit wurde durch die Ophthalmoreaktion und Agglutinationsprüfung festgestellt. Eine subkutane Anwendung von Mallein wurde wegen der eventuellen Einwirkung auf die Immunisierung vermieden.

Die erste Vorbehandlung mit „Farase“ (0,4 g) geschah als subkutane Injektion an der rechten Halsseite. Am Abend wiesen die Tiere an den Impfstellen derbe Anschwellungen auf, die sich am folgenden Tage noch vergrößerten, dann zurückgingen und am 7. Tage verschwunden waren. Außerdem zeigten

sich noch bei den Pferden Freßunlust und eine Temperaturerhöhung um 1°. 3 Wochen später wurde die zweite Impfung mit der doppelten Menge „Farase“ auf der anderen Halsseite ausgeführt. Die allgemeinen und lokalen Reaktionen waren ungefähr dieselben wie bei der ersten Impfung.

45 Tage nach der zweiten Behandlung wurden die Versuchspferde mit 2 Kontrolltieren mit Rotz infiziert. Die Kontrollen waren mit denselben Methoden wie die immunisierten Pferde auf Rotzfreiheit untersucht worden. Die Rotzinfektion wurde in verschiedener Weise bewerkstelligt. Die Pferde Nr. 6 und 7 und das Kontrollfüllen Nr. 10 wurden subkutan mit  $\frac{1}{5000}$  einer 2 mg-Öse infiziert. Nr. 5 und 2 und das Kontrollfüllen Nr. 9 erhielten  $\frac{1}{1000}$  einer 2 mg-Öse per os. Nr. 1 und 3 wurden mit den infizierten Füllen zwecks natürlicher Ansteckung zusammengebracht. Alle Füllen liefen frei in einem kleinen Hof herum, bekamen das Futter aus einem Behälter und tranken aus einem gemeinsamen Troge.

Das auf dem Verdauungswege infizierte Kontrolltier zeigte zuerst das klinische Bild des Nasenrotzes. Nachdem dasselbe etwa 2 Wochen mit zweiseitigem Nasenrotz mit reichlichem Ausfluß behaftet war und so Futtertrog und Wasserbehälter ständig infiziert hatte, wurde es getötet. Die Sektion ergab ein typisches Bild der Rotzkrankung. Zu gleicher Zeit war das immunisierte Pferd Nr. 7 wegen Rotzverdacht (Submaxillardrüsen) getötet worden. Aber weder der pathologisch-anatomische Befund noch die bakteriologische Untersuchung bestätigte den Rotzverdacht.

Die subkutane Kontrolle zeigte 6 Tage nach der Tötung der ersten Kontrolle ebenfalls die Erscheinungen des Nasenrotzes und wurde deshalb getötet. An der Injektionsstelle hatten sich eiterige Geschwüre gebildet; außerdem bestand Lungenrotz. Ein Meerschweinchen, das mit Bronchialschleim geimpft worden war, ging nach 6 Tagen an Rotz ein.

Bei den subkutan infizierten Immuntieren hatten sich an den Infektionsstellen schnell abheilende Abszesse gebildet.

4 Tage nach dem Tode der letzten (subkutanen) Kontrolle wurden die übrig gebliebenen Füllen den Mitgliedern der Bezirks-Veterinär-Kommission demonstriert. Keines dieser Tiere zeigte Erscheinungen, die auf eine Rotzkrankung hätten schließen lassen.

Anderthalb Monate nach der Infektion wurde eine Agglutinationsprüfung vorgenommen. Der Agglutinationstiter war erhöht. Die Erhöhung des Agglutinationstiters ist jedoch auf die Wirkung der „Farase“ zurückzuführen, was bereits früher von mir mitgeteilt war. Die  $2\frac{1}{2}$  Monate nach der Infektion ausgeführte Malleinisation verlief negativ.

Infolge häufigen Regens, verbunden mit kalten Nächten, hatten 2 Füllen eine katarrhalische Affektion der oberen Luftwege erworben. Ein Füllen (Nr. 6) zeigte während der ganzen Versuchszeit einen anormalen Zustand (Lahmen, erhöhte Temperatur und zeitweilige Eiteransammlung in den Augenwinkeln) und wurde 3 Monate nach erfolgter subkutaner Impfung mit virulenten Rotzbazillen getötet. Die Lungen wiesen kleine pneumonische Herde und graue Knötchen auf. Die Übertragung solcher Lungenteilchen auf Meerschweinchen ergab, daß sie nicht rotziger Natur waren.

Die übrigen 4 Füllen wurden an ein besonderes Rotzlaboratorium des Großfürstlichen Staniza (Kosackendorf) am Don abgegeben. Hier sollte die Dauer

der Immunität festgestellt werden. Dediulin berichtete über die abermalige Infektion von 2 dieser immunisierten Pferde, welche 1 Jahr und 2 Monate nach der ersten Kontrollinfektion vorgenommen wurde. Diese zweite Kontrollinfektion wurde in der Weise ausgeführt, daß den beiden Versuchstieren  $\frac{1}{1000}$  Öse einer Mischung von 3 Rotzbazillenstämmen subkutan einverleibt wurde.

Nach meinen neueren Untersuchungen war die Infektionsdosis mindestens die 250fache tödliche Dosis. Die Tiere boten aus diesem Grunde wohl dann auch während 2 Monaten das Bild einer schweren Intoxikation, von der sie sich jedoch wieder völlig erholten und dauernd gesund blieben.

Dediulin hat dann in den Jahren 1909 und 1910 auf einem großen Gute im Gouvernement Poltawa mit einem Pferdebestand von über 3000 Stück, von denen 1909 276 rotzkrank getötet werden mußten, über 1000 Pferde mit „Farase“ geimpft. 4 Jahre später war noch keines der geimpften Pferde erkrankt, während unter den anderen Pferden jährlich öfters Rotzfälle aufgetreten sind.

Mohler und Eichhorn machten im New Yorker Gesundheitsamt Versuche mit einem Impfstoff, der aus getrockneten Rotzbazillen gewonnen war (1 ccm der Suspension = 2 mg getrockneter Rotzbazillen).

Zunächst verwandten sie zu ihren Immunisierungen Meerschweinchen. 20 Meerschweine wurden in 4 Gruppen geteilt, 4 Tiere von jeder Gruppe wurden 3 mal in Abständen von 1 Woche mit einer bestimmten Menge des Impfstoffes behandelt, während das 5. Tier als Kontrolle blieb. Die Infektion wurde mit demselben Stamme, aus dem die Vakzine hergestellt war, nach verschiedenen langen Pausen zwischen Vorbehandlung und Infektion vorgenommen. Die immunisierten Tiere hatten aber keine erhöhte Widerstandsfähigkeit erworben.

Die Versuche an Pferden umfaßten 17 ältere Tiere, die aber guter Konstitution waren. Durch die Agglutination, Komplementbindung und Augenprobe war vorher die Rotzfreiheit festgestellt.

Die Einzelinjektionen schwankten zwischen 1—2 ccm des Impfstoffes. 2 der immunisierten Pferde wurden 1 Woche nach der letzten Vorbehandlung mit einer Öse Rotzbazillen auf der verletzten Nasenschleimhaut infiziert. Beide erkrankten an akutem Rotz, eins starb bereits am 21. Tage nach der Infektion.

Die übrigen vorbehandelten Pferde nebst 2 Kontrolltieren brachte man mit 2 rotzkranken Pferden in einer Weidekoppel zusammen und fütterte und tränkte sie gemeinschaftlich. Alle Tiere wurden periodisch auf klinische Erscheinungen von Rotz untersucht.

Ein viermal geimpftes Pferd starb 15 Tage nach der Aussetzung an einer akuten rotzigen Bronchopneumonie. Darauf wurden die übrigen 14 Pferde der Augenprobe unterzogen, 2 der schutzgeimpften Tiere reagierten ausgesprochen positiv.

Die beiden Tiere mit der positiven Augenprobe und ein Kontrollpferd wurden getötet und rotzig befunden. Von den verbliebenen 13 Tieren (einschließlich 1 Kontrolle) erwiesen sich später noch 9 Pferde als rotzig und nur 4 blieben gesund.

Neuere Versuche: 1915 wurde mir von der Veterinär-Akademie nochmals Gelegenheit gegeben, Immunisierungsversuche gegen die Rotzkrankheit auszuführen.

Ich begann die Immunisierungsversuche mit durch 10% Harnstofflösung abgetöteten Rotzbazillen.

Sämtliche Pferde dieser Versuchsreihe hatten durch die Schutzimpfung einen genügenden Schutz nicht erhalten, trotzdem sie zum Teil noch größere Schutzimpfungsdosen erhalten hatten, als nach den früheren Erfahrungen nötig war. Ich glaubte zuerst, schuld an diesem unerwarteten Mißerfolg sei der überaus schlechte Nährzustand der Pferde gewesen. Aus späteren günstigen Versuchen mit ebenso schlechtem Pferdmaterial muß ich die Ursache des ungünstigen Ausfalles im Impfstoff selbst sehen. Abweichend von der früheren Kerzenfiltration der Harnstofflösung hatte ich dieselbe im durchströmenden Dampf sterilisiert. Dabei zersetzt sich die Harnstofflösung, es kommt zur Bildung von Ammoniak. Diese Zersetzung wird noch intensiver bei dem nachherigen Aufenthalt der Harnstoffrotzbazillenemulsion zwecks Abtötung der Rotzerreger im Schüttelapparat bei 37°. Es ist daher wahrscheinlich, daß es hierbei zur Abtötung der Rotzbazillen durch die chemische Einwirkung des  $\text{NH}_3$  kam und nicht, wie beabsichtigt, zu einer Tötung der Bazillen durch die chemisch-physikalische Wirkung der chemisch indifferenten Harnstofflösung infolge Veränderung des osmotischen Drucks.

Außerdem hatte ich die Wirkung des  $\text{NH}_3$  nicht durch rasches Eindämpfen ausgeschaltet, da ich die Bazillenemulsion flüssig aufbewahren wollte. Es sollen größere Impfstoffmengen hergestellt werden, die ev. rasch geliefert werden sollten. Da mir gerade nicht genügend Vakuumapparate zur Verfügung standen, um große Mengen Harnstoffrotzbazillenemulsion steril zur Trockne zu verdampfen ohne Anwendung höherer Wärmegrade, hatte ich die Emulsion im Eisschrank aufbewahrt. Dabei war auch noch eine ungünstige Wirkung, selbst auf die umgewandelten Antigene, möglich. Ich darf wohl diese Versuche daher gar nicht als solche mit durch Harnstofflösung abgetöteten Rotzbazillen betrachten. Es muß vielmehr der Schluß gezogen werden, daß eine Immunisierung mit durch  $\text{NH}_3$  abgetöteten Rotzbakterien nicht gelingt.

Eine andere Versuchsreihe zeigte uns die ungemein große Empfindlichkeit des Rotzbazillenantigens gegenüber einer andere Bakterienantigene nicht schädigenden Lösung von Trikresol.

Die Rotzbazillen waren durch mehrstündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° mittels einer 0,3% Trikresollösung abgetötet worden. Selbst eine so geringgradige Trikresollösung, mit der sich z. B. brauchbare Impfstoffe aus Streptokokken, Typhus- und Ruhrbazillen herstellen lassen, schädigt die Rotzantigene und macht sie zur Schutzimpfung ungeeignet.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist eine weitere Bestätigung der früheren Autoren, denen es nicht gelungen war, gegen die Rotzkrankheit eine Immunität zu erzielen, da sie in der Hauptsache nur Impfstoffe verwandten, bei denen die Rotzbakterien mittels höherer Hitzegrade oder durch Chemikalien abgetötet waren.

Da es mir darauf ankam, einen Impfstoff gegen die Rotzkrankheit zu finden, der wenigstens eine gewisse Zeit in flüssigem Zustande haltbar war, versuchte ich es wieder mit einer Abtötung der Rotzbazillen mit 80% Glycerin. Levy, Blumenthal und ich hatten, wie bereits erwähnt, mit glyzerinierten toten Rotzbazillen auch bei Pferden gute Resultate erzielt.

Ich hatte die Pferde immer mit frisch bereitetem Impfstoff gespritzt. Höch-

stens einige Stunden nach Fertigstellung des Impfstoffs wurde er verwandt. Um diesem Übelstande abzuweichen, waren wir ja zum Harnstoff übergegangen, bei dessen Lösungen wir die Einwirkung jeden beliebigen Moment durch Eindampfen zur Trockne unterbrechen konnten. Gerade die Arbeit des sterilen Eindampfens im großen wollte ich hier ersparen, auch wollte ich dem Impfinden einen flüssigen Impfstoff in die Hand geben.

Ich glaubte die Pferde Nr. 4 und 6 als Kontrollen benutzen zu können, da die anderen Pferde der gleichen Behandlungsweise sich bei der Prüfung als nicht immun erwiesen hatten. Das war auch in diesem Versuche der Fall.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es gelingt, mit Farase D Pferde mit Erfolg zu immunisieren. Farase D Nr. 1, 2 und b sind Emulsionen von glyzerierten abgetöteten Rotzbazillen in verschiedenen Modifikationen, auf die ich später zurückkommen werde. Trotz verschiedenartiger Darstellung haben sich die durch 80% Glycerinlösung abgetöteten Rotzbazillen als gleichwertige Impfstoffe erwiesen. Die Emulsionen waren, soweit sich in diesen beiden Versuchen feststellen ließ, etwa 4 Monate lange unter 10° C aufbewahrt, haltbar, und zwar in unverdünntem Zustande.

Am 8. I. 16 erhielt Pferd Nr. 26 je 10 ccm Farase D Nr. 1 intravenös und subkutan, am 5. III. 16 10 ccm desselben Impfstoffs intravenös und 20 ccm subkutan. Pferd Nr. 27 bekam am 8. I. 16 dieselbe Dosis wie Pferd Nr. 26, am 5. III. 16 nur 18 ccm subkutan.

Die Pferde Nr. 4, 6, 26 und 27 wurden am 30. V. 16 infiziert.

Am 11. VIII. 16 wurde Nr. 26 zugleich mit Nr. 6 als Kontrolle getötet. Während Nr. 26 keinerlei rotzige Veränderungen zeigte, war Nr. 6 stark mit rotzigen Veränderungen behaftet.

Nr. 6 konnte deshalb als Kontrolle dienen, weil es mit demselben Impfstoff vorbehandelt war, wie die nicht immune Versuchsreihe Nr. 17, 18 und 20 (Trikresolveruchsreihe). Es hatte am 25. VII. 15 85 ccm Farase B intramuskulär erhalten.

Nr. 4 und 27 wurden ebenfalls rotzkrank. Nr. 4 hatte denselben Impfstoff erhalten wie die nicht immune Versuchsreihe Nr. 1, 2 und 11 (Harnstoffversuchsreihe) und darf daher als zweite Kontrolle gelten.

Nr. 27 war deshalb nicht gegen die Infektion geschützt, weil die Impfdosis zu klein war.

Die 6 Pferde der 4. Versuchsreihe wurden in folgender Weise vorbehandelt:

Nr. 29 bekam am 12. XII. 16 je 10 ccm Farase D Nr. b intravenös und subkutan, 4 Wochen später die doppelte Menge in gleicher Weise. Nr. 19 je 7 ccm und nach demselben Zeitraum je 15 ccm desselben Vakzins.

Nr. 32 erhielt je 10 ccm Farase D Nr. 1 in die Blutbahn und unter die Haut und nach 4 Wochen die doppelte Dosis. In gleicher Weise wurde Nr. 34 mit je 7 ccm desselben Impfstoffes vorbehandelt.

Nr. 35 wurden je 10 ccm Farase D Nr. 2 am 12. XII. 16 und je 20 ccm am 12. I. 1917 eingespritzt. Je 7 ccm und je 15 ccm des gleichen Impfstoffes im selben Zwischenraum injizierte ich Nr. 31.

Nr. 31, 32 und 34 schieden vor der Infektion aus.

Am 15. III. 1918 wurden die übrig gebliebenen Pferde Nr. 29, 19 und 25 zugleich mit dem Kontrollpferd Nr. 41 mit virulenten Rotzbazillen infiziert. Die Kontrolle Nr. 41 starb bereits am 4. IV. 18 an Rotz; Nr. 35 ist am 14. V. 18

an einer Darmkolik zugrunde gegangen. Die Sektion ergab Rotzfreiheit. Das Tier hatte also die Rotzinfektion glatt überstanden, ohne krank zu werden.

Ein weiteres immunes Pferd ist Nr. 29. Dasselbe wurde am 10. Juni getötet und bei der Autopsie ohne Veränderung gefunden. Beide Pferde (Nr. 29 und 35) hatten dieselben Dosen erhalten und waren infolgedessen geschützt. Pferd Nr. 19 hatte ungefähr dreiviertel der Dose bekommen, die Nr. 29 erhalten hat; diese Menge erwies sich aber als zu gering. Nr. 19 zeigte bei der Sektion am 11. Juni 1918 rotzige Veränderungen in der Milz und Lunge. Wir sehen hier dasselbe wie bei den Pferden Nr. 26 und 27 der 3. Versuchsreihe. Nr. 26, welches mit größeren Mengen glyzerinierter Rotzbazillen vorbehandelt war, erwies sich als immun, das mit den kleinen Dosen behandelte Pferd Nr. 27 war nicht geschützt.

Die immunen Pferde der Versuchsreihe 3 und 4 haben ungefähr dieselbe Impfstoffmenge erhalten wie das Pferd aus den früheren Versuchen, welches die größte Dosis erhalten hatte. Die Pferde Nr. 27 und 19 hatten zum Teil noch größere Injektionsdosen bekommen als einige Pferde aus früheren Versuchen, die aber geschützt waren. Es läßt sich der Unterschied im erreichten Immunitätsgrade nur so erklären, daß bei der unverdünnten Aufbewahrung der Glycerinrotzbazillenemulsion doch ein beträchtlicher Teil der Antigene geschädigt wurde. Wie bereits erwähnt, hatte ich in den ersten Versuchen mit glyzerinierten Rotzbazillen im Straßburger hygienischen Institut den Impfstoff nur ganz frisch verwandt. Deshalb hatten damals wohl auch die Pferde, trotzdem sie fast nur mit der halben Impfstoffmenge vorbehandelt waren, eine volle Immunität.

Aus den jetzigen und den früheren Versuchen sowie denen von Dediulin geht hervor, daß die Immunität nach etwa 12 Wochen vollständig war und nach 15 Monaten noch bestand. Die Frage, wann frühestens der Schutz eintritt, ist dahin zu beantworten, daß ein solcher bereits nach 6 Wochen besteht. Dies beweisen unsere ersten Versuche und die Nachprüfung der russischen Forscher Bautz und Machodin.

Ich möchte noch hervorheben, daß ich die letzten Versuche unter so ungünstigen Verhältnissen ausgeführt habe, wie sie kaum noch schlechter sein können. Meine Pferde waren alt, sehr heruntergekommen und mit Räude behaftet.

Ein größerer Versuch mit glyzerinierten Rotzbazillen sollte (leider ist der Versuch aus äußeren Gründen abgebrochen worden) in der Tierseuchenforschungsstelle Ost nach Rücksprache mit dem Leiter dieser Station, Herrn Prof. Lührs, und seinen beiden Mitarbeitern, den Herren Dr. Bierbaum und Eberbeck in folgender Weise ausgeführt werden:

Es sollten 2 Gruppen von Pferden immunisiert werden:

Die 12 Pferde der Gruppe I sollten zweimal mit Farase D Nr. b vorbehandelt und nach folgender Zeitdauer der Infektion ausgesetzt werden:

1. 3 Pferde nach 12 Wochen (=12 Wochen nach der 2. Vorbehandlung).
2. 3 „ „ 6 „
3. 3 „ „ 3 „
4. 3 „ „ 1 Woche.

Gruppe 2 sollte dartun, wie lange der Impfstoff haltbar ist. Da vom Impfstoff D Nr. b alter Vorrat nicht vorhanden war, sollte der im übrigen gleichwertige Impfstoff Farase D Nr. 1 dazu Verwendung finden. Dieser Glycerinimpfstoff war über 2 Jahre lang im Kühlraum aufbewahrt.

1. Je 1 Pferd mit Farase D Nr. 1 alt und neu, Infektion nach 12 Wochen.

2. Je 1 Pferd mit Farase D Nr. 1 alt und neu, Infektion nach 6 Wochen.

Alle Pferde sollten bei der 1. Injektion je 10 ccm des Impfstoffs intravenös und subkutan erhalten und bei der 8 Tage darauf vorzunehmenden 2. Impfung je 20 ccm in derselben Weise.

Die Infektion sollte für sämtliche Pferde eine natürliche sein durch Zusammenleben, gemeinsame Tränke etc., während einer gewissen Zeitdauer mit rotzkranken Pferden, die an Nasenausfluß litten.

Als Kontrolle waren zu den 16 vorbehandelten Pferden 4 nicht behandelte Pferde vorgesehen. Der Infektionsversuch sollte nach 14 Tagen abgebrochen werden, wenn innerhalb dieser 14 Tage alle 4 Kontrollen rotzkrank geworden wären, d. h. positive biologische Reaktionen zeigten, sonst sollte bis zur Erkrankung aller Kontrollen gewartet werden. Die Pferde sollten dann sogleich getötet werden, da die Möglichkeit bestand, daß bei den Immunpferden rotzige Veränderungen eventuell rasch abheilen würden, deren Nachweis bei einer späteren Sektion nicht mehr zu führen wäre.

Wie rasch eine ausgedehnte Erkrankung eintreten kann, möge der Infektionsverlauf des Pferdes Nr. 15 lehren. Dieses Pferd wurde am 26. IX. in den nicht desinfizierten Stand eines rotzkranken Pferdes gestellt, kam also nicht täglich mit frischem Rotzmaterial zusammen, wie es in unserem Infektionsversuch vorgesehen war, und zeigte nach kaum 3 Wochen klinische Erscheinungen der Rotzerkrankung. Am 6. XII. wurde das Tier getötet und zeigte bei der Sektion ausgedehnte rotzige Herde.

Bezüglich der allgemeinen Reaktionen in meinen letzten 4 Versuchsreihen wurde die Beobachtung gemacht, daß die Impfstoffe individuell etwas verschiedene Temperatursteigerungen hervorrufen können, die 1—2 Tage andauern können. Der Harnstoffimpfstoff (1. Versuchsreihe) verursachte an den Injektionsstellen Abszeßbildung, wahrscheinlich infolge des Ammoniaks. Die übrigen Impfstoffe wurden glatt resorbiert.

Wie bekanntermaßen nach jeder Einverleibung von Rotzbazillen oder deren Extrakten die zur Diagnose verwertbaren Antikörper im Blute auftreten, so ergaben die serologischen Untersuchungen auch sehr bald bei meinen immunisierten Pferden positive Resultate. Auffallende Unterschiede im Auftreten der serologisch nachweisbaren Antikörper bei meinen Versuchen und den früher bekannten traten nicht auf. Bei einem Pferde traten zunächst erhöhte Agglutinationswerte auf, bei einem anderen waren es die komplementbindenden Antikörper, mit denen die Konglutinationswerte meist übereinstimmten.

Die Ophthalmoreaktion blieb bei allen Tieren auch nach der Vorbehandlung mit den verschiedenen Impfstoffen negativ. Interessant war das Auftreten der Augenprobe auch bei den geschützten Pferden nach der Einverleibung der virulenten lebenden Rotzbazillen. Diese Methode zeigt jedenfalls an, daß der Körper mit lebenden Rotzbazillen in Berührung gekommen war, ohne daß deshalb pathologische Veränderungen in irgend einem Organ gefunden werden brauchen.

Bisher ist in der Literatur nichts bekannt, welche kleinste Menge Rotzbazillen genügt, um ein Pferd mit Sicherheit rotzkrank zu machen. Bei unseren Meer-schweinchenversuchen konnten wir feststellen, daß die kleinste tödliche Menge Rotzbazillen, die stets infiziert,  $\frac{1}{10000}$  Öse ist bei intraperitonealer Applikation.

Ich glaube, daß bei subkutaner Anwendung beim Pferd wenige Keime genügen zur erfolgreichen Infektion. Bei meinen jetzigen Versuchen fand ich keinen besonderen Unterschied, ob ich den Pferden  $\frac{1}{10000}$ ,  $\frac{1}{30000}$ ,  $\frac{1}{100000}$  oder  $\frac{1}{250000}$  Normalöse Rotzbazillen subkutan injizierte. Bei einiger Übung gelingt es ganz gut, gleichmäßige Ösen abzunehmen, soweit dies überhaupt möglich ist. Zählungen haben mir gezeigt, daß die Keimzahl der Verdünnungen in angemessenen Grenzen schwankte, ja manchmal genau übereinstimmte, nur möchte ich empfehlen, bei stärkeren Verdünnungen als  $\frac{1}{10000}$  Öse die Schlußverdünnungen so herzustellen, daß sie in mindestens 2—3 cem Flüssigkeit enthalten sind. Ich habe die Mischungen außer der ersten Verdünnung in größeren Kolben mit der Hand hergestellt, und die Erfahrung gemacht, daß die Resultate bei der Verarbeitung von größeren Mengen gleichmäßiger ausfielen. Wahrscheinlich kann man mit noch viel geringeren Mengen als  $\frac{1}{250000}$  Normalöse Rotzbazillen subkutan ein Pferd mit Sicherheit infizieren. Nach meinen Erfahrungen bestehen keine Differenzen in der Virulenz der einzelnen Rotzkulturen. Dasselbe bestätigte mir auch ein so vorzüglicher Kenner der Rotzkulturen wie Herr Professor Troester.

In neuester Zeit berichtete Pfeiler über gelungene Immunisierungs- und Heilversuche mit einem Bazillus, der dem Rotzbazillus nahe verwandt ist. Leider gibt er nichts Näheres über die Art der Immunisierung an.

**Heilimpfung:** Die Erfahrungen über die Heilbarkeit der Rotzkrankheit, die in diesem Kriege gesammelt wurden, haben wohl endgültig bewiesen, daß der Malleus heilbar ist. Wie bei der Tuberkulose, der Vergleich drängt sich unwillkürlich immer wieder auf, wollen die verschiedenen Autoren mit den verschiedensten Mitteln Heilerfolge erzielt haben. Inwieweit die Heilungen auf das angewandte Mittel oder die während der Behandlungszeit angewandten Unterstützungsmittel, wenn sie auch nur durch eine Umstimmung der Zellen einen Reiz zur Heilung gegeben haben sollten, oder auf die Heilungstendenz des betreffenden Falles überhaupt zurückzuführen sind, entzieht sich bei dem mannigfachen Verlauf einer chronischen Krankheit sehr leicht der Kritik. Heilversuche an Pferden sind vom wissenschaftlichen Standpunkte sehr interessant und äußerst wichtig für die menschliche Therapie. Man braucht nicht erst beim infizierten Menschen nutzlos Zeit verstreichen lassen, sondern kann sofort zu dem Mittel greifen, welches bei den rotzkranken Pferden Erfolg gezeitigt hat. Dieselben Fingerzeige geben auch die Schutzimpfungsversuche an Tieren, da die Schutz- und Heilimpfung im Grunde genommen nur auf eine angemessene Variierung der Injektionsdosen hinausläuft. Vom praktischen Standpunkte für die Seuchenbekämpfung unter den Tieren wird man natürlich nie Heilimpfungen vorschlagen, da man ja doch, wie bei allen chronischen Infektionskrankheiten, erst beim Auftreten eines Rezidivs erkennt, daß die Krankheit nicht völlig geheilt war, oder gar erst die Autopsie mit umfangreichen Tierimpfungen im Laboratorium den Beweis erbringen muß, ob eine komplette Heilung eingetreten war oder nicht. Inzwischen kann das „geheilte“ Pferd zahlreiche andere infizieren.

Ähnlich dem Erfolg bei der therapeutischen Verwendung des Tuberkulins hat auch das Mallein, dessen Herstellungsart der Alttuberkulinfabrikation entlehnt ist, einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Rotzkrankheit in vielen

Fällen ausgeübt. (Babes, Pilavios, Mac Fadyean, Hueppe, Leclainche u. a. Bonome hat günstige Erfolge beim Menschen erzielt.

Pfeiler erzielte bemerkenswerte Resultate mit seinem oben erwähnten Bazillus.

Fischer und Friedemann benutzten beim Menschen von mir hergestellte Glycerinimpfstoffe mit günstigem Einflusse auf den Verlauf der Krankheit. Ich hatte folgende Dosierung vorgeschlagen:

$\frac{1}{50}$  mg;  $\frac{1}{40}$ ;  $\frac{1}{30}$ ;  $\frac{1}{25}$ ;  $\frac{1}{20}$ ;  $\frac{1}{15}$ ;  $\frac{1}{10}$ ;  $\frac{1}{8}$ ;  $\frac{1}{5}$ ;  $\frac{1}{4}$ ;  $\frac{1}{3}$ ;  $\frac{1}{2}$ ; bis 1 mg etc.

Mit Rinderserum — das Rind ist bekanntlich unter natürlichen Verhältnissen refraktär gegenüber einer Rotzinfektion — wurden sowohl positive wie negative Schutz- und Heilimpfungsversuche ausgeführt (Malzeff, Chenot und Picq, Semmer, Nocard, Kleine).

Wechselnde Erfolge hatte Nicolle mit Normalseren vom Kaninchen, Meerschweinchen, Rind, Hund und Pferd.

Nicht günstiger sind die Heilungsversuche mit spezifischem Serum ausgefallen, ob nun die serumliefernden Tiere mit Mallein, Morvin oder abgetöteten und lebenden Rotzbazillen vorbehandelt waren. Den guten Erfahrungen von Babes, Riegler und Podosca, sowie Dediulin stehen die schlechten von Kleine, Nicolle, Nocard, Aruch und Petrini sowie Semmer gegenüber. Hell und Toeper hatten angeblich Erfolg mit Serum von rotzkranken Pferden, Koneff sah das Gegenteil.

#### Literatur.

1. Aruch und Petrini, Il moderne Zooiatro 1903. (zit. n. Wladimiroff).
2. Babes, Arch. de méd. expér. etc. 1891. 619.
3. — Zeitschr. f. Hyg. etc. 1892. 725.
4. — Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk. 1892. 18. H. 6.
5. — Riegler und Podosca, Arch. des Sciences méd. 1897. 3.
6. Bautz und Machodin, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1910. 12.
7. Bonome, Deutsche med. Wochenschr. 1894. 703. 744.
8. — Zentralbl. f. Bakt. 15. 686.
9. — und Vivaldi, Deutsche med. Wochenschr. 1892. 985.
10. Borowsky, Veter.-Rundschau, russ. 1899 (zit. n. Baumgarten).
11. Chenot und Picq, Compt. rend. de la soc. de Biol. 1892. 26 mars.
12. Dediulin, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, 1911. 9. 382 und Bote für öffentl. Veterinärwesen (russ.) 1902.
13. Finger, Zur Frage der Immunität und Phagozytose beim Rotz. Wien. 1889.
- 13a. Fischer, Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 3.
14. Galtier, Comps rend. de l'Acad 1881. (zit. n. Wladimiroff).
15. — Journ. de méd. vétér. 1901. 129.
16. Helmann, Russ. zit. nach Baumgarten, 1891.
17. Hueppe, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1894. 138.
18. Kleploff, Veter.-Rundschau, russ., 1899 (zit. n. Baumgarten).
19. Klimmer, Klimmer-Wolf-Eisner, Handb. d. Serumtherap. etc. 2. 1911.
20. Kleine, Zeitschr. f. Hyg. etc. 1903. 44. 183.
21. Koneff, Arch. f. Veter.-Wissensch. 1908 (zit. nach Wladimiroff) u. Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig. 1910. 55. 251.
22. Leclainche, Rev. vétér. 1894.
23. Levy, Blumenthal und Marxer, Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig. 42. 1906. 265.
24. — — — Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere. 3. 3/4 1907.
25. Mac Fadyean, Journ. comp. Pathol. and Therap. 1900. 13. 55.
26. Malzeff, Bote für öffentl. Veterinärwesen (russ.) 1891.

27. Marxer, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1908. N. 13.
28. — Rec. de méd. vétér. 1908.
29. — Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde. 41. 4/5. 1915.
30. — Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. 28. 410. 1919.
31. Meyrick, The veterin. journ. 1883. (zit. n. Wladimiroff).
32. Mohler und Eichhorn, Americ. veter. rev. 42. 409. 1913.
33. — — Bull. of the U. S. Depart. of Agricult. 1914. 166.
34. Nicolle, Ann. d. l'Institut Pasteur, 20. 625. 1906 u. 21. 281. 1907.
35. — und Frouin, ebenda 21. 443. 1907.
36. Nocard, Recueil de méd. vét., 1897. 424. 1898. 673.
37. — Bulletin de la société centr. vétér., 1896. 50. 196. 1899. 53. 502.
38. — und Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux, Paris 1903.
39. Oskolkoff, Dissert. russ. Jurjeff, 1899 (zit. n. Wladimiroff).
40. Pilavios, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893. 248.
41. Pfeiler, Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig. 1919. 83. H. 2.
42. Sacharoff, Arch. f. Veterinärmedizin, russ. 1893. 1. 23.
43. — Wratsch, russ., 1893 (zit. n. Baumgarten).
44. Sadowsky, Rußkaia Medicina, 1891 (zit. n. Baumgarten).
45. St. Cyr, Nouv. études sur la contagion de la morve. Paris.
46. Schattenfroh, Zeitschr. f. Hyg. etc. 18. 457. 1894.
47. Schindelka, Österr. Zeitschr. f. wissenschaftl. Veterinärkunde. 1894. 5. 97. 1895.  
6. 217.
48. Semmer, 8. Intern. Kongreß f. Hygiene u. Demographie.
49. — Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. 1894. 20. 59.
50. — Österr. Monatschr. f. Tierheilkde. 1898. 145.
51. — Arch. des sciences biol. 1892. 1. 745.
52. Serzaloff, Veterinär-Werk, russ., 1886 (zit. n. Wladimiroff).
53. Straus, Arch. de méd. expériment. etc. 1889. 489.
54. — Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 1889. 108. 530.
55. Tscherning und Bagge, Canstatt. Jahresber. 1858.
56. Viborg, Sammlungen von Abhandl. f. Tierärzte u. Ökonomen. 1807.
57. Wladimiroff, Kollé-v. Wassermann, Handb. der pathog. Mikroorganismen,  
5. 1913.

**ERGEBNISSE**  
**DER HYGIENE, BAKTERIOLOGIE, IMMUNITÄTS-**  
**FORSCHUNG UND EXPERIMENTELLEN THERAPIE**

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS ÜBER DIE ERGEBNISSE  
DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

---

SONDERDRUCK AUS BAND IV

---

**H. HAUPT**  
**DIE BEKÄMPFUNG DER TUBERKULOSE UNTER DEN RINDERN**



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1920

# Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

## Inhalt des ersten Bandes.

1914. VI und 470 S. gr. 8°. Preis M. 20,—\*); gebunden M. 22,60\*).

- Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des „United States Public Health Service“. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen. Von Privatdozent Dr. Philipp Eisenberg.
- Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten Abortus. Von Geh. Medizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.
- Tuberkulose-Immunität. Von Professor Dr. J. Petruschky.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika. Von Prof. Dr. J. G. Fitzgerald.
- Typhusimmunisierung. Von Prof. Dr. Friedrich P. Gay.
- Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Von Prof. Dr. R. Doerr.
- Die Phänomene der Infektion. Von Prof. Dr. Viktor C. Vaughan.
- Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung. Von Dr. J. G. Sleseswijk.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen. Von Privatdozent Dr. Karl Süpfle.
- Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft). Von Dr. A. Rothacker.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des zweiten Bandes.

1917. VI und 788 S. gr. 8°. 78 Textabbildungen. Preis M. 38,—\*).

- Die Hygiene im Stellungskriege. Von Stabsarzt Dr. E. Hesse.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 22 Abb.)
- Improvisation der Desinfektion im Felde. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst. (Mit 14 Abb.)
- Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland. Von Dr. G. Seiffert. (Mit 1 Abb.)
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. Von Prof. Dr. Emil Gotschlich.
- Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege. Von Marine-Oberstabsarzt Dr. Wilhelm Gennerich. (Mit 3 Abb.)
- Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung. Von Prof. Dr. E. Příbram und Dr. W. Halle.
- Anaerobe Wundinfektionen. Von Prof. Dr. Eugen Fraenkel.
- Einführung in die Rassehygiene. Von Dr. W. Schallmayer.
- Krieg und Bevölkerung. Von Prof. Dr. Julius Tandler.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren. Von Oberarzt Dr. F. Rott. (Mit 30 Abb.)
- Tuberkulose. Von Prof. Dr. Hans Much. (Mit 8 Abb.)
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege. Von Bezirks-Tierarzt Dr. M. Reuter.
- Namen- und Sachregister.

## Inhalt des dritten Bandes.

1919. IV und 418 S. gr. 8°. Mit 20 Textabbildungen. Preis M. 42,—\*).

- Zusammenfassende Übersicht über die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Von Dr. Wilhelm Geiger. (Mit 1 Abb.)
- Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieverbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen. Von Dr. Erich Schrader.
- Die praktische Bedeutung der Immunität für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose. Von Chefarzt Dr. Hermann von Hayek.
- Über rationelle Massenernährung. Von Priv.-Doz. Dr. Alfred Gigon.
- Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse. Von Geh. Medizinalrat Dr. O. Solbrig.
- Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Von Prof. Dr. W. Pfeiler. (Mit 13 Abb.)
- Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin. Von Prof. Dr. W. Frei und Dr. Robert Ackeret. (Mit 3 Abb.)
- Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. Von Oberstabsarzt Prof. Dr. H. Werner. (Mit 3 Abb.)
- Namen-, Sach- und Generalregister.

## Inhalt des vierten Bandes.

1920. IV und 464 Seiten. Mit 23 Textabbildungen. Preis M. 88,—.

- Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemkrankung. Von Oberarzt Dr. F. Klose.
- Wellische Krankheit. Kritische Übersicht. Von Prof. Dr. Walther Fromme.
- Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Von Dr. Theodor Zlocisti.
- Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen. Von Stabsarzt Dr. Th. Fürst.
- Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Von Dr. Paul Kaznelson.
- Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Von Dr. E. Herzfeld und Dr. R. Klinger.
- Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 mit 1919. Von Dr. Hans Schmitt.
- Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Holmen und bescheidenen Wohnungen. Von Prof. Dr. H. Chr. Nußbaum.
- Die Immunisierung gegen Maleus. Von Dr. A. Marxer.
- Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Von Privatdozent Dr. H. Haupt.
- Namen-, Sach- und Generalregister.

\*) Hierzu Teuerungszuschlag.

## X. Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern.

Von  
H. Haupt-Dresden.

---

Die Anschauungen über die Beziehungen zwischen der Perlsucht der Rinder und der Schwindsucht der Menschen haben im Laufe der Zeit außerordentlich gewechselt. In der Zeit vor Robert Kochs Entdeckung des Tuberkelbazillus gingen diese Anschauungen schon deshalb sehr weit auseinander, weil die Ätiologie beider Krankheiten noch vollständig ungeklärt war; bis zu Villemin (1865) war der ansteckende Charakter beider Erkrankungen noch nicht einmal erkannt und wurde dann noch bis zu Robert Kochs Entdeckung bestritten. Die Literatur dieser Periode ist von Johnes (1) übersichtlich zusammengestellt. Von 1882 an wurde in Übereinstimmung mit Kochs grundlegender Arbeit über den Tuberkelbazillus zunächst allgemein die Identität von Perlsucht und menschlicher Tuberkulose angenommen. Hierauf wurden Anfang der neunziger Jahre Unterschiede zwischen Menschen- und Hühnertuberkelbazillen festgestellt. 1898 veröffentlichte Theobald Smith Ergebnisse von Untersuchungen mit „bovinen“ und „humanen“ Bazillen, die er auf Grund ihres morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Verhaltens in zwei Varietäten schied. Koch hat dann 1901 auf Grund eigener in Gemeinschaft mit Schütz durchgeführter Versuche, die die Nichtübertragbarkeit von menschlichen Tuberkelbazillen auf das Rind ergaben, sowie auf Grund der von Koch angenommenen Tatsache, daß Tausende von Menschen täglich mit Perlsuchtbazillen stark infizierte Milch genießen ohne zu erkranken, und unter Heranziehung von Baumgartens Beobachtung, daß die Verimpfung von Rinderbazillen auf Krebskranke mißlang, den Standpunkt vertreten, daß die Gefahr der Übertragung der Tuberkulose auf den Menschen durch Produkte (Milch) tuberkulöser Rinder unerheblich sei, und daß die zur Bekämpfung dieser vermeintlichen Gefahr ausgesetzten Geldmittel besser auf die Beseitigung der Hauptansteckungsquelle, der menschlichen Lungentuberkulose, zu verwenden seien.

Diese Stellungnahme Kochs hat Untersuchungen über die Frage der Übertragbarkeit von Rinderbazillen auf den Menschen in allen Kultur-

ländern veranlaßt. Auf dem internationalen Tuberkulosekongreß in Washington lagen schon einige Ergebnisse solcher zum Teil unter Kochs persönlicher Leitung durchgeführter Untersuchungen vor. Koch und seine Schüler haben den 1901 eingenommenen Standpunkt im weiteren Verlaufe nicht halten können. Wenn zur Zeit auch niemand daran zweifelt, daß der tuberkulöse Mensch die hauptsächlichste Infektionsquelle des Menschen darstellt, so ist doch andererseits durch zahlreiche Arbeiten die Infektion des Menschen durch das tuberkulöse Rind wieder zur Anerkennung gebracht worden. Eine umfassende Zusammenstellung solcher Untersuchungen über das Vorkommen von Rindertuberkelbazillen beim Menschen hat Möllers (2) veröffentlicht. Daß übrigens die Rindertuberkulose bei mangelhafter Kontrolle der Viehbestände in erheblichem Umfange als Infektionsquelle des Menschen in Frage kommt, geht aus den Untersuchungen von Fraser (3, 4) und Mitchell (5) hervor, die in Edinburgh bei Kindern mit Knochen- und Gelenktuberkulose zu 62% und mit Halsdrüsentuberkulose zu 90% bovinen Typus festgestellt haben. Nach Mitchell (6) enthalten in Edinburgh 20% der untersuchten Milchproben Tuberkelbazillen und 84% seiner Patienten genossen die Milch unsterilisiert. Auch in Deutschland haben Hart und Rabinowitsch (7) sowie Rabinowitsch (8) während des Krieges und nach ihrer Meinung wegen der infolge des Krieges vernachlässigten Vorsichtsmaßnahmen eine bedeutende Steigerung der Abdominaltuberkulose der Kinder überhaupt gefunden und in solchen Fällen bei 83% bzw. 70% den bovinen Typus feststellen können.

Ist also aus menschenhygienischen Gründen allein eine Bekämpfung der Rindertuberkulose mit dem Endziele der Tilgung geboten, so ist die Bekämpfung der Rindertuberkulose als Infektionsquelle für gesunde Rinder und Schweine nicht minder bedeutungsvoll. Die Veterinärhygiene wird in ihren Maßnahmen durch die Gefahr, die dem Menschen von erkrankten Tieren drohen, und durch wirtschaftliche Gesichtspunkte vorwiegend bestimmt.

Schwere Schäden erwachsen nun der Gesamtwirtschaft durch die Tuberkulose der Haustiere, die nach den vorliegenden Statistiken übereinstimmend bis zu Beginn des Krieges im steten Wachsen war, seit 1915 aber teilweise im Sinken ist. Ob die Statistiken während des Krieges bei dem Mangel an Tierärzten auf gleichwertigen Untersuchungen der Schlachttiere usw. beruhen, bleibe dahingestellt. Jedenfalls ist überdies durch Verordnung vom 17. Mai 1915 eine Milderung der Ausführungsbestimmungen A zum Fleischbeschaugesetz erlassen worden. Über die Verbreitung der Tuberkulose unter den Tieren liegt eine neuere Zusammenstellung von Seifert (9) vor, aus der das hier Interessierende kurz angeführt sei.

Die Angaben über das Vorkommen von Tuberkulose unter den Haustieren stützen sich teils auf Befunde, die bei der Fleischschau erhoben wurden, teils auf Ergebnisse von diagnostischen Untersuchungen mit Tuberkulin.

Während eine Erhebung des Reichsgesundheitsamtes über die Verbreitung der Tuberkulose unter den Schlachtrindern in den Jahren 1888/89 durchschnittlich 5% der Rinder als tuberkulös feststellte, wurden 1912 durch die Fleischschau bei 23,47% der im Deutschen Reiche geschlachteten Rinder tuberkulöse Veränderungen festgestellt. Die Verteilung auf die einzelnen Staaten ist in den einzelnen Jahren wechselnd, aber Sachsen nimmt stets die erste Stelle ein. In den Berichten über das Veterinärwesen im Königreiche Sachsen

sind die Ergebnisse der Schlachtvieh- und Fleischschau seit 1888 zusammengestellt. Danach erwiesen sich von 100 Rindern

1888	4,9
1893	18,26
1898	30,46
1903	31,16
1908	37,60
1913	44,04

und 1917 30,57 bei der Schlachtung als tuberkulös.

In denselben Veterinärberichten sind auch die Ergebnisse der seit 1900 in Sachsen eingeführten Schlachtviehversicherung erhalten, aus denen Seifert beweist, daß die Schwere der Tuberkulosefälle von 1900—1913 zugenommen hat: Die Entschädigungen bei Schlachtungen von Rindern wurden zu 41% wegen Tuberkulose geleistet.

Bedenkt man, daß bei der Fleischschau versteckte und kleinste Tuberkel übersehen werden, so muß man mit Sicherheit die durchschnittliche Verseuchung der Rinderbestände noch erheblich höher annehmen. Dies wird durch die allerdings nur in verhältnismäßig kleinem Umfange veröffentlichten Ergebnisse der an Rindern durchgeführten Tuberkulinproben bestätigt. Die Prozentzahlen der reagierenden Rinder betragen etwa das Dreifache der bei der Schlachtung zu gleicher Zeit und in derselben Gegend festgestellten Zahlen. Die in Deutschland beobachtete Zunahme der Rindertuberkulose gilt in gleicher Weise für alle anderen Staaten und Erdteile. Sachsen ist nach den vorliegenden Tuberkulinproben als auch nach den Fleischbeschaubefunden als das verseuchteste Land anzusehen. Deutschland insgesamt steht nach den Ergebnissen beider Untersuchungsmethoden an 4. Stelle.

Die Tuberkulose der Schweine, die mit seltenen Ausnahmen durch das tuberkulöse Rind — hauptsächlich durch Milch solcher Tiere — verursacht wird, zeigt bis zum Jahre 1910 ständige Zunahme, worauf bis 1912 ein langsamer Abfall eingetreten ist. Von 100 im Jahre 1912 beschauten Schweinen wurden im Deutschen Reich 2,5 tuberkulös befunden. Die höchsten Prozentzahlen von Schweinetuberkulose sind auf dem Schlachthofe in Buenos Aires festgestellt worden. Der Prozentsatz betrug hier 10 und war zum Teil höher als der der Rinder.

Die Geflügeltuberkulose, die in einigen Fällen auf Schweine übertragen wurde — einzelne Fälle von Übertragung auf den Menschen sind auch bekannt — befällt etwa 10% der Hühner und Truthühner, während sie bei Tauben und dem Wassergefügel seltener ist.

Der jährliche Schaden, der der deutschen Volkswirtschaft aus der Tuberkulose der Rinder durch die Beschlagnahme bei der Fleischschau erwächst, berechnete Siedamgrotzky (10) in den Jahren 1895—97 auf 6½ Millionen Mark, Klimmer (11) für die Jahre um 1910 auf 20 Millionen Mark. Dabei darf nach Klimmer (12) nicht übersehen werden, daß zu dieser Verlustsumme „noch die ebenfalls recht erheblichen, aber zahlenmäßig nicht berechenbaren Opfer“ hinzukommen, „welche während der oft langen Dauer der Krankheit durch schlechte Futtermittelverwertung, verminderte Zucht- und Milchleistung, sowie Verringerung der Nutzungsdauer infolge von Notschlachtungen und vorzeitigen Todesfällen bedingt werden“.

Den Schaden durch Beanstandungen bei Schweinetuberkulose beziffert Siedamgrotzki (10) auf  $1\frac{3}{4}$ , Gläser (13) auf 3 und Klimmer (11) auf 4 Millionen Mark jährlich.

Diese kurzen Angaben dürften genügen, um die Notwendigkeit der Bekämpfung dieser Seuche aus human- und veterinär-hygienischen sowie aus volkswirtschaftlichen Gründen zu rechtfertigen.

Am frühesten haben sich die wirtschaftlich am meisten geschädigten Kreise der Landwirte der Frage der Bekämpfung angenommen. Der Landeskulturrat des Königreichs Sachsen hat schon 1874 diese Frage erörtert, konnte aber damals wegen der Unklarheit über die Natur der Perlsucht keine Schritte unternehmen. Nach Klärung der Ätiologie und damit der Erkenntnis, daß die Tuberkulose in gleichem Maße, wie jede andere Seuche eine ansteckende Krankheit war, fehlte es nicht an Vorschlägen, die Bekämpfungsmaßnahmen, die bei anderen Seuchen geholfen hatten, auf die Tuberkulose zu übertragen. So schlug Hoffmann (14) vor, tuberkulöse Menschen in besonderen Spitälern isoliert zu behandeln, an Tuberkulose erkrankte Tiere unschädlich zu machen, alle Orte, an denen sich tuberkulöse Menschen oder Tiere längere Zeit aufgehalten haben, zu desinfizieren und den Genuß von Nahrungsmitteln zu verbieten, die von tuberkulösen oder tuberkuloseverdächtigen Tieren stammen.

Johne (1) empfahl 1883 am Schlusse sehr ausführlicher Erörterungen über die bis dahin vorliegenden Befunde folgende Maßnahmen zur Bekämpfung der Tuberkulose der Haustiere, speziell des Rindes:

1. Alle tuberkulösen Tiere sind streng von der Zucht auszuschließen.
2. Alle nachweislich tuberkulösen Tiere sind von den gesunden zu separieren und möglichst bald zu schlachten.
3. Die Stellen im Stalle, an welchen sich die tuberkulösen Tiere befunden haben, sind zu desinfizieren.
4. Alle eine krankhafte Prädisposition erzeugenden Momente sind möglichst zu beseitigen und ist für eine naturgemäße Haltung und Fütterung mit Vermeidung aller schwächenden Einflüsse zu sorgen.

Zu 1 führt Johne noch aus, daß die Feststellung der Tuberkulose sich auch auf den Fleischbeschaubefund stützen müsse dergestalt, daß die Nachkommen von tuberkulösen Elterntieren oder die Eltern tuberkulös befundener Kälber von der Zucht auszuschließen seien.

Lydtins Vortrag (15) über Perlsucht auf dem 4. Internationalen tierärztlichen Kongreß in Brüssel gipfelte, soweit die Perlsucht in Frage kommt, in folgenden Forderungen:

Anzeigepflicht, Bekanntgabe des Krankheitsausbruches, Beschlagnahme und Isolierung der verdächtigen Tiere, Überwachung des Stalles und Desinfektion. Die Besitzer sind zu entschädigen.

J. Schmidt empfahl neben allgemein hygienischen Maßnahmen (Ventilation der Ställe, Weidegang usw.) Abschachtung der kranken und Nachzucht nur von gesunden Elterntieren, Verabreichung der Milch kranker Tiere an Kälber und Schweine nur in gekochtem Zustande.

Beratungen im sächsischen Landeskulturrat und in den landwirtschaftlichen Zentralvereinen Preußens, sowie Veröffentlichungen Lydtins (16) und Dieckerhoffs (17) aus den Jahren 1886/87 lassen erkennen, daß staatliche Maßnahmen

gegen die Rindertuberkulose an der Unsicherheit über den Umfang der Seuche und an der Entschädigungsfrage scheiterten. Immerhin hat der Deutsche Landwirtschaftsrat in seiner XII. Plenarversammlung am 31. März 1887 nach eingehenden Verhandlungen einen Beschluß gefaßt, wonach er es „im Interesse des öffentlichen Wohles und der Landwirtschaft für dringend geboten“ hält, „die Möglichkeit der Einführung von Maßregeln zur Bekämpfung der Perlsucht (Tuberkulose) des Rindviehes von seiten der maßgebenden Behörden wiederholt in ernste Erwägung zu ziehen“. Insbesondere ersuchte der Landwirtschaftsrat folgende Vorschläge auf die Möglichkeit der Ausführung hin zu prüfen:

1. Einführung der Anzeigepflicht; 2. Erteilung der Befugnis an die Landespolizeibehörden, die Tötung perlsüchtigen Viehes anzuordnen; 3. Gewährung einer Entschädigung an die Tierbesitzer; 4. unschädliche Beseitigung der perlsüchtigen Produkte.

Poppitz (18) hat seinerzeit schon erkannt, daß die Tuberkulose unter den Rindern von Domänen (großen Gütern) häufiger ist als in Bauerngehöften. Zur Bekämpfung empfiehlt er hygienische und diätetische Maßnahmen.

Preuße (19) beschäftigt sich kritisch mit den Hauptstreitfragen, die damals bezüglich der Tuberkulosebekämpfung zur Diskussion standen. Die Einführung der Anzeigepflicht hält er für undurchführbar, weil die Feststellung der Tuberkulose *intra vitam* sehr schwierig bzw. unmöglich sei. Ebenso wenig durchführbar sei die Tötung aller perlsüchtigen Tiere, weil dies bei der großen Verbreitung der Tuberkulose, die er mit 10—20% annimmt, volkswirtschaftlich einen ungeheuren Schaden darstelle. Er empfiehlt die Anzeigepflicht für die bei Schlachtungen festgestellten Tuberkulosefälle, Ausschluß der Nachkommenschaft tuberkulöser Rinder von der Zucht, Kennzeichnung und Isolierung verdächtiger und kranker Tiere sowie Entschädigung der Tierbesitzer und Schlächter aus einer Zwangsversicherung.

Trotz dieser vielfachen Hinweise auf die Notwendigkeit der Bekämpfung der Tuberkulose und der von allen beteiligten Kreisen gemachten Vorschläge dazu, unterblieb lange Zeit noch die Durchführung irgend welcher Maßnahmen. Von der Humanmedizin erhielten damals die Arbeiten und Bestrebungen erneute Anregung. Cornet (20) hatte durch zahlreiche Versuche die damals stillschweigend in humanmedizinischen Kreisen angenommene Anschauung stark erschüttert, daß die Tuberkelbazillen überall in der Natur vorkommen, daß also jeder zur Tuberkulose disponierte Organismus der Seuche zum Opfer fallen müsse. Nur von der Auffindung eines Heilmittels wurde damals eine Verminderung des Seuchenfortschrittes erhofft. Dies war wohl auch der Grund, weshalb späterhin das Tuberkulin mit solcher Begeisterung aufgenommen wurde. Cornet wandte sich 1888 (34) auf Grund seiner Untersuchungen über die Verbreitung der Tuberkelbazillen außerhalb des Körpers gegen dieses untätige Warten, betonte die Möglichkeit des Schutzes gesunder Menschen vor der Infektion und wandte sich scharf gegen die jede Prophylaxis lähmende Lehre von der Ubiquität der Tuberkelbazillen in Verbindung mit der Dispositionslehre. Er wies darauf hin, daß Tuberkelbazillen nur in der Nähe tuberkulöser, und zwar nur bei unvorsichtigem Umgehen mit deren Absonderungen vorkommen und andererseits das Vorhandensein von Tuberkelbazillen die Vorbedingung der Infektion ist. In welchem Umfange sein Kampf gegen die „unselige“ Lehre

von der angeborenen und erworbenen Disposition auf Widerstand stieß, ist aus einem Gutachten des kgl. bayerischen Obermedizinalausschusses (20) zu ersehen.

Kitt (23) stellte sich voll und ganz auf den Standpunkt Cornets (auch bezüglich der Gefahr, die dem Vieh vom tuberkulösen Menschen drohe) und empfahl u. a. bedingte Anzeigepflicht, tierärztliche Untersuchung, Schlachtzwang und Entschädigung, Trennung der Kranken und Verdächtigen von den Gesunden, Desinfektion usw. als Maßnahmen zur Eindämmung der Rindertuberkulose. Auch eine periodische Untersuchung des Stallviehes (namentlich der Milchkühe) hält er für erforderlich.

Der internationale tierärztliche Kongreß in Paris beschloß neben einigen Maßnahmen zur Verhinderung der Übertragung der Perlsucht auf den Menschen, daß „die Tuberkulose in allen Ländern in die Zahl derjenigen ansteckenden Krankheiten aufzunehmen ist, die Gegenstand der Seuchengesetzgebung bilden“.

Woronzow (22) forderte Schutzmaßnahmen gegen die Einfuhr tuberkulösen Viehes nach Rußland, da die Tuberkulose in Westeuropa mindestens zehnmal so stark verbreitet war, wie in Rußland. Im Inland empfiehlt er die Tötung aller tuberkulösen Tiere. Zur Klärung des Verdachtes auf Tuberkulose sollen Milch oder Nasenschleim auf Meerschweinchen verimpft werden.

Aus den vielfachen Vorschlägen, die von tierärztlichen und landwirtschaftlichen Kreisen gemacht werden, geht hervor, daß das Interesse an einer Bekämpfung sehr groß war. Die Vorschläge selbst schwanken von den weitgehendsten bis zu den mildesten Maßnahmen, und umfassen nahezu alle Möglichkeiten, die für die Bekämpfung von Seuchen überhaupt in Frage kamen.

Die weitgehendste Forderung des Keulens aller Kranken scheiterte von Anfang an an der Schwierigkeit, die Tuberkulose festzustellen; späterhin wurden alle schärferen Maßnahmen durch die zunehmende Erkenntnis der großen Verbreitung der Seuche in steigendem Maße als undurchführbar angesehen.

Mit der Entdeckung des Tuberkulins durch Robert Koch traten auch die Arbeiten zur Klärung der Frage nach einem Bekämpfungsverfahren der Rindertuberkulose in ein neues Stadium. Die durch das Tuberkulin erschlossene neue Möglichkeit die Tuberkulose *intra vitam* festzustellen, fand in tierärztlichen Kreisen von Anfang an viel höheres Interesse als die dem Tuberkulin zugeschriebene Heilkraft, die ihrerseits in den Kreisen der Humanmedizin damals die diagnostische Bedeutung des Tuberkulins in den Hintergrund drängte.

Die wenigen Versuche, mit Tuberkulin eine Heilung tuberkulöser Rinder oder einen Schutz gesunder Rinder gegen eine Tuberkuloseinfektion zu erreichen, seien schon hier kurz aufgeführt, da sich an sie die Empfehlung einer Tuberkulosebekämpfung im großen nie geknüpft hat. Wäre nicht in neuerer Zeit das Tuberkulin im Kampfe gegen die Rindertuberkulose empfohlen worden, so würde sich die Angabe der vorliegenden Befunde überhaupt erübrigen.

Arloing (25) kommt auf Grund seiner an zwei tuberkulösen Rindern durchgeführten Heilversuche zu dem Schlusse, daß die Injektion von Tuberkulin (0,004—0,006 bzw. 0,002—0,2 ccm) die Tuberkulose der Tiere sehr deutlich verschlimmert und den Eintritt des Todes (am 5. bzw. 20. Tage nach der ersten Injektion) erheblich beschleunigt habe.

Aus einem weiteren an einem Rinde durchgeführten Immunisierungsversuche schließt er, daß das Tuberkulin das Rind nicht zu immunisieren vermag.

Niles (26) teilt aus dem Agricultural Experiment Station, Virginia U.S.A., nur kurz mit, daß sie zuerst geglaubt hätten, im Tuberkulin endlich ein Heilmittel gegen Tuberkulose in der Hand zu haben, daß sie aber enttäuscht worden wären. Tuberkulin ist als Heilmittel wertlos, da es sowohl beim Menschen als auch beim Tiere subkutan injiziert oder mit tuberkulöser Milch und Fleisch dem Organismus einverleibt, latente Tuberkulose in akute überführt.

v. Behring (27) teilt seine Erfahrungen über die Heilwirkung des Tuberkulins auf tuberkulöse Rinder folgendermaßen mit: „Man kann tuberkulosekranke Rinder nach dem Prinzip der Kochschen Tuberkulosebehandlung heilen, so daß sie dauernd gesund bleiben, wenn man die Einspritzung des Tuberkulosegiftes von anfänglich kleinen Dosen allmählich steigert, so daß schließlich große Gifteinjektionen gut vertragen werden.“ Theoretisch erklärt Behring dieses Resultat unter der Annahme, daß das Tuberkulin ein echtes Toxin sei, durch eine im tuberkulösen Körper auslösbare Antitoxinbildung. Die Rückkehr „zum gesunden Zustand ist dann genau so zu verstehen, wie wenn ein antitoxinbehandeltes diphtheriekrankes Kind nach der Beseitigung des Diphtheriegiftes der Genesung entgegengeht“.

Daß Behring späterhin wohl kaum noch den gleichen optimistischen Standpunkt bezüglich der Heilwirkung des Tuberkulins beibehalten hat, geht schon daraus hervor, daß er selbst ein Immunisierungsverfahren für Rinder auszuarbeiten für nötig befunden hat.

Koppitz (28) hat an etwa 90 Rindern wiederholte Impfungen mit Tuberkulin durchgeführt und glaubt auf Grund dieser und seiner klinischen Beobachtungen von Sistierung oder Heilung der Tuberkulose durch die Tuberkulinbehandlung sprechen zu können. Ein Vergleich der bei der ersten und zweiten Impfung erhobenen Resultate zeigte folgendes: Als Heilmittel hat das Tuberkulin anscheinend — von 43 bei der ersten Impfung reagierenden Rindern waren nach dem Ausfall der zweiten Impfung 10 gesund und 8 verdächtig geworden — zu etwa 25% Erfolg gehabt. Unter Berücksichtigung der jetzt allgemein bekannten Eigenschaft der Rinder, sich verhältnismäßig leicht an das Tuberkulin zu gewöhnen, ist dieses Resultat (Zeit zwischen erster und zweiter Impfung betrug drei Monate!) nicht als Erfolg anzusehen<sup>1)</sup>. Es bleiben also nur die von Koppitz geschilderten klinischen Erfolge, in Gestalt von weniger häufigem Husten, besserem Nährzustand und Haarkleid und gesünderem Aussehen. Dagegen waren nach dem Ausfall der zweiten Tuberkulinimpfung von 44 bei der ersten Impfung Gesunden 4 verdächtig und 10 krank, und von 4 Verdächtigen 3 krank geworden. Als Schutzmittel hatte das Tuberkulin also vollständig versagt.

Pearson und Gilliland (30) haben zwei tuberkulosefreien Rindern 10 Tage lang 5 ccm Tuberkulin injiziert. Die Infektion erfolgte gleichzeitig mit zwei Kontrolltieren 8 Tage nach der letzten Vorbehandlung durch Verfüttern von je 100 g tuberkulöse Rindsunge an 10 aufeinanderfolgenden Tagen. Die vorbehandelten Tiere erhielten an diesen 10 Tagen täglich 15 g Tuberkulin injiziert. Nach dem Ergebnis der Sektionen „scheint die subkutane Einverleibung der Toxine von Tuberkelbazillen bei den beiden Kühen einen gewissen Einfluß auf die Erhöhung des Widerstandes der Tuberkulose gegenüber gehabt zu haben“.

<sup>1)</sup> Vgl. Klimmer, Handbuch der Serumtherapie und Serundiagnostik in der Veterinärmedizin; herausgegeben von Klimmer und Wolff-Eisner. S. 100.

McFadyean (32) hat ebenfalls bei zwei Rindern, die aber auf Tuberkulin reagierten, also tuberkulös waren, durch Tuberkulin gewisse scheinbare Erfolge gesehen. Ein Tier wurde mit insgesamt 150 ccm Tuberkulin in steigenden Dosen vorbehandelt, und zeigte 15 Wochen nach der intravenösen Infektion, nachdem es nochmals mit 5—20 ccm Tuberkulin nachbehandelt worden war, nur einen vollkommen verkalkten Herd in einer Mesenterialdrüse. Zwei gleichzeitig infizierte Kontrolltiere zeigten bei der Tötung zahlreiche Tuberkel in der Lunge sowie verkäste Bronchial- und Mediastinaldrüsen. Das andere Tier wurde 4mal mit je 1 ccm vorbehandelt, infiziert — ein Kontrolltier erkrankte durch die gleiche Infektion schwer an Miliartuberkulose der Lungen —, mit insgesamt 140 ccm Tuberkulin nachbehandelt und dann noch mehrmals mit verschiedenem Materiale nachinfiziert. Zwei Jahre nach Beginn des Versuches starb das Rind plötzlich. Sektion ergab Tuberkulose der Nieren und Lunge, sowie der Hirnhaut. Die unbekannte Größe des Immunitätsgrades, den die Tiere durch die von Anfang an bestehende Tuberkulose schon hatten, verbietet es nach meiner (Ref.) Meinung — im Gegensatz zu Zwick und Titze (33) — aus diesen Ergebnissen irgend welche Schlüsse auf die heilende oder immunisierende Wirkung des Tuberkulins zu ziehen, zumal außerdem auch jede Angabe fehlt, ob die Kontrolltiere ursprünglich tuberkulosefrei oder tuberkulös waren.

In neuerer Zeit hat Titze (29) in Gemeinschaft mit Weber Heilversuche mit Tuberkulin an tuberkulösen Rindern erneut aufgenommen. Weber und Titze haben 6 Kühen im Alter von 6—8 Jahren, die in beiden Jahren vorher und auch kurz vor Beginn des Heilversuches auf Tuberkulin mit typischer Temperatursteigerung reagiert hatten, in Abständen von 6 Wochen zunächst 2mal je 0,5 ccm, dann 2mal je 1,0 ccm Alttuberkulin Koch subkutan injiziert. Auf eine 8 $\frac{1}{2}$  Monate später vorgenommene diagnostische Injektion von je 0,75 ccm Tuberkulin reagierte von den 6 Kühen nur noch eine. Aus diesem recht mangelhaften Beobachtungsmaterial (Gewöhnung der Rinder an das Tuberkulin!) zieht Titze die sehr weitgehende Schlußfolgerung: „Es scheint demnach die Tuberkulose bei 5 Rindern zur Abheilung gekommen zu sein. Der sichere Beweis hierfür könnte vielleicht durch die Schlachtung erbracht werden, die aber aus zwingenden Gründen unmöglich ist.“ Eine ausführliche Widerlegung des Titzeschen Standpunktes hat Haupt (31) veröffentlicht.

Seitdem hat Nelson (56) mitgeteilt, daß „die Injektion von dauernd täglich oder wöchentlich steigenden Dosen von Tuberkulin augenscheinlich therapeutischen Wert hat“. Nach dem mir zugängigen Referat scheint er diese Ansicht ebenso wie Titze auf die Änderung in der Tuberkulinempfindlichkeit zurückzuführen.

Während also das Tuberkulin als Heil- oder Immunisierungsmittel im Kampfe gegen die Rindertuberkulose vollständig versagt hat, ist es, wie schon oben vermerkt, als diagnostisches Mittel von grundlegender Bedeutung für die Gestaltung der Maßnahmen gegen die Perlsucht geworden. Die Erkenntnis der hohen Verseuchungsziffern bei verschiedentlich durchgeführten Tuberkulinproben ganzer Bestände hat wohl hauptsächlich bewirkt, daß das Reich und die Einzelstaaten trotz der dringenden Vorstellungen tierärztlicher und landwirtschaftlicher Kreise lange Zeit absolut nichts taten, um diese schädliche Seuche auch nur im geringsten einzudämmen.

Diejenigen Bekämpfungsverfahren, die eine größere Bedeutung erlangt hatten oder noch besitzen, beruhen teils auf rein hygienischen Maßnahmen, die eine Tilgung der Tuberkulose durch allmähliche Heranzucht eines neuen tuberkulosefreien Bestandes zu erreichen suchen, indem sie die Möglichkeit der Infektion durch Ausmerzen der Infektionsquellen, getrennte Aufstellung der Gesunden und Tuberkulösen usw. verringern oder ausschließen. Ein anderer Teil von Bekämpfungsverfahren, die aber heute keine praktische Bedeutung mehr haben, versuchte dem heranwachsenden Bestande lediglich durch Impfung einen genügenden Schutz gegen die Infektion zu verleihen.

Endlich kommt noch eine Kombination beider Verfahren in Frage, wobei die Tiere künstlich immunisiert, aber gleichzeitig vor übermäßiger Infektion bewahrt werden.

Die zur ersten Gruppe gehörigen Verfahren sind mit den Namen Bang und Ostertag eng verbunden. Der maßgebende Unterschied beider Verfahren besteht darin, daß Bang strengste Separierung zwischen Gesunden und Kranken vorschreibt und dabei die Tuberkulose mit Hilfe des Tuberkulins feststellt, während Ostertag sich in der Hauptsache zur Diagnostik auf die klinischen Untersuchungsmethoden beschränkt und die hiermit ermittelten gefährlich tuberkulösen Tiere abschlachtet.

### Das Bangsche Verfahren.

Bernhardt Bang (35) hatte schon vor 1890 das Tatsachenmaterial über die Epidemiologie der Tuberkulose der Tiere in Dänemark, das die Literatur, Berichte dänischer Ärzte und eigene Beobachtungen ihm boten, zusammengestellt und kritisch gesichtet. Dabei hatte er schon die Überzeugung gewonnen, daß die Ausrottung der Tuberkulose unter den Rindern durch Abschaffung der Tuberkulösen und Fernhalten der Infektion von den Gesunden möglich sein müsse. Als nun das Tuberkulin die Aussicht bot, als Diagnostikum der Tuberkulose bessere Resultate zu geben als dies mit den bisherigen klinischen Methoden der Fall war, hat Bang (37) als einer der ersten umfangreiche Untersuchungen über den diagnostischen Wert des Tuberkulins angestellt. Die in beiden Arbeiten niedergelegten Erfahrungen in Gemeinschaft mit der Tatsache, daß trotz eifrigen Suchens nur sehr selten Kälber mit angeborener Tuberkulose gefunden wurden, stellten die Grundlagen des seit 1892 von Bang in Dänemark durchgeführten Verfahrens zur Ausrottung der Tuberkulose dar. Gelingt es nämlich die große Anzahl gesund geborener Kälber vor der Aufnahme von Tuberkelbazillen zu bewahren, so ist damit die Möglichkeit gegeben, einen verseuchten Bestand allmählich durch Entfernung der kranken und entsprechende Ergänzung durch gesunde Tiere aus der eigenen Nachzucht tuberkulosefrei zu machen.

Dies versucht Bang (36) mit der Durchführung folgender Maßnahmen zu erreichen:

1. Der Bestand ist mit Tuberkulin zu prüfen.
2. Die reagierenden Rinder sind von den gesunden zu trennen.
3. Die offenbar tuberkulösen sind sofort oder nach einer kurzfristigen Mästung abzuschlachten.

4. Außer den Kälbern gesunder Muttertiere können auch die Kälber der reagierenden, aber klinisch scheinbar gesunden zur Nachzucht benutzt werden, sofern diese sofort nach der Geburt aus dem infizierten Stalle entfernt und nach der gesunden Abteilung gebracht werden. Vor weiterer Infektion, namentlich der durch die Milchnahrung, sind die Jungtiere zu schützen.

5. Die gesunde Abteilung ist jährlich ein- bis zweimal mit Tuberkulin zu prüfen, und alle Tiere, die dabei reagieren, sind in die kranke Abteilung zu überführen.

6. Der Stall für die gesunden Tiere ist mindestens bei der anfänglichen Trennung sowie beim späteren Auffinden tuberkulöser Tiere in dieser Abteilung zu desinfizieren.

Zu den Tuberkulinprüfungen benützt Bang die thermische Methode. Klimmer (11, S. 142) empfiehlt an ihrer Stelle die Augenprobe, da sie zuverlässiger und bequemer ist. Bezüglich der Zuverlässigkeit der Tuberkulinreaktionen beim Rinde, die ja die Grundbedingung für das Bangsche Verfahren insofern bildet, als ein einziges tuberkulöses Rind, das nicht reagiert und deshalb in die gesunde Abteilung verbracht wird, den gesunden Bestand wieder infizieren kann, sei auf die Zusammenstellung verwiesen, die Klimmer und Wolff-Eisner (11, S. 88) in ihrem Handbuche der Serodiagnostik usw. geben. Insonderheit interessant für die vorliegende Frage sind die Feststellungen, daß 1. Rinder mit sehr vorgeschrittener Tuberkulose, die thermisch vielfach nicht mehr reagieren, und 2. „vorgespitzte“ (d. h. durch Injektion von großen Mengen Tuberkulin an diesen Stoff gewöhnte) Rinder doch noch eine deutliche Augenprobe erkennen lassen. Da Handelsvieh stets als verdächtig „vorgespitzt“ zu sein angesehen werden muß, bietet die Augenprobe beim Zukauf von Rindern die einzige nahezu sichere Gewähr für eine einwandfreie Diagnose bei angebotenen Tieren.

Die Trennung des Bestandes in zwei Abteilungen, eine nicht reagierende und eine tuberkulöse, soll nach Bang möglichst vollständig durchgeführt werden. Zu diesem Zwecke sollen die Abteilungen in zwei vollständig getrennte Stallungen verbracht werden, was im Notfalle auch durch Teilung eines Raumes mit Hilfe einer durchgehenden vom Boden bis zur Decke reichenden dichten Bretterwand erreicht werden kann. Jeder Verkehr zwischen den Abteilungen hat zu unterbleiben. Jede Abteilung muß also besonderes Wärterpersonal, besondere Stallgerätschaften, besondere Düngerstätten usw. haben.

Die Abschächtung der offenbar tuberkulösen Tiere ermöglicht es, auch die in der reagierenden Abteilung geborenen Kälber als gesund geboren und als nicht infiziert anzusehen, und ermöglicht es auch die Kälber tuberkulöser Tiere zur Aufzucht heranzuziehen. Zur Abkürzung des Verfahrens empfiehlt es sich, von dem Jungvieh auch die nur reagierenden schon auszumerzen.

Der Schutz der Kälber vor nachträglicher Infektion erstreckt sich neben der Verbringung in die gesunde Abteilung hauptsächlich auf eine Kontrolle der den Kälbern zur Nahrung dienenden Milch. Bang (38) empfiehlt den Kälbern vom 2. Tage an nur bei 80° pasteurisierte Milch zu geben, nachdem sie am ersten Tage das unerhitzte Kolostrum der eigenen Mutter erhalten haben. Hiergegen sind namentlich von landwirtschaftlicher Seite Einwände erhoben worden, die dahingingen, daß dieser künstlichen Ernährung die Schuld an Darmkatarrhen zugeschoben wurde oder daß sie wirtschaftlich undurchführbar

seien. Die Kosten für die Erhitzung der Milch und die Vermehrung des Wärterpersonals mögen wohl wirtschaftlich ins Gewicht fallen, obwohl diesen und den anderen mit dem Verfahren verknüpften ebenfalls nicht unerheblichen Geldopfern der wirtschaftliche Vorteil eines tuberkulosefreien Bestandes gegenübersteht, die hygienischen Bedenken hingegen sind vollständig hinfällig, was fast alle tierärztlichen Autoren aus der Praxis und auf Grund besonderer Versuche bestätigen. Klimmer (39) empfiehlt zur besseren Ausnützung der in der erhitzten Milch gegebenen Nährstoffe einem Liter Milch je 2 g Kochsalz zuzusetzen. Andere Autoren halten die Wirkung von eintägiger Gabe des Kolostrum für ungenügend und empfehlen, erst nach dreitägiger Ernährung mit Kolostrum des Muttertieres mit den Gaben von pasteurisierter Milch zu beginnen. Auch die Ernährung der Kälber durch frische Milch von tuberkulosefreien Ammenkühen ist vielfach (norwegisches freiw. Verfahren, Ujhelyi u. a.) mit Erfolg angewandt worden.

Besondere Vorsicht ist geboten, falls Milch oder andere Rückstände von Molkereien zur Verfütterung gelangen, obwohl zur Zeit die Bedeutung dieser Infektionsquelle durch die Gesetzgebung in den meisten Staaten herabgemindert ist. Für das Deutsche Reich ist durch § 27 der A.-V. d. B.-R. zum Viehseuchengesetze vom 7. 12. 11 die Abgabe von Milch und Milchrückständen aus Molkereien als Futtermittel für Tiere nur nach ausreichender Erhitzung erlaubt, während nach § 25 derselben Vorschriften der meist sehr bazillenreiche und daher sehr gefährliche Zentrifugenschlamm durch Vergraben oder Verbrennen zu beseitigen ist.

Trotz dieser durchgreifenden Maßnahmen zum Schutze der tuberkulosefreien Nachzucht kommen doch, wie die Erfahrung gelehrt hat, unter der tuberkulosefreien Aufzucht noch Erkrankungen an Tuberkulose vor. Bang schreibt deshalb vor, daß der gesunde Bestand jährlich ein- oder zweimal mit Tuberkulin nachgeprüft wird, worauf die reagierenden nach der kranken Abteilung überführt werden müssen. Auch hier dürfte sich nach den mit der Augenprobe gemachten Erfahrungen die Abweichung von Bangs ursprünglicher Vorschrift der thermischen Probe zugunsten der Ophthalmoreaktion empfehlen.

Die Desinfektion der Ställe bei der anfänglichen Trennung und bei späteren gelegentlichen Infektionen im gesunden Bestande soll sich auf alle Geräte sowie auf Boden, Seitenwände und Decke des Raumes erstrecken und muß gründlichst durchgeführt werden. Fünfprozentige Kalkmilch aus frisch gelöschtem Kalk und heiße Sodalösung kommen als geeignete Desinfektionsmittel in Frage.

Die Erfolge, die mit Bangs Verfahren erzielt worden sind, sind hauptsächlich in Berichten von Bang (40, 41, 42), Regnér (42 bis 47, 64, 65), Malm (42, 48), Ujhelyi (49 bis 54), Lövy (57), Hutyra (55) und Bastin (58) niedergelegt. In Dänemark, Schweden, Norwegen und Ungarn sind viele Bestände, die anfänglich bis zu 60% Reaktionstuberkulose aufwiesen, vollkommen von dieser Krankheit befreit worden. Die Zeit, in der dieses Ziel erreicht wurde, schwankt weitgehend zwischen 2 und 5, auch noch mehr Jahren und hängt offenbar von der Genauigkeit ab, mit der die Vorschriften erfüllt werden. Jedes Abweichen von den Vorschriften hat ein Ansteigen der Reaktionsprozente in der gesunden Abteilung zur Folge. So berichtet Ujhelyi (53), daß auf der Domäne Pecsánéd der Reaktionsprozentsatz zwischen der 3. und 4. Unter-

suchung von 0 auf 37,7% stieg, weil unter 7 zugekauften und ohne Tuberkulinprobe in die gesunde Abteilung eingestellten Rindern 3 tuberkulös waren. Außerdem waren entgegen der Vorschrift Ujhelyis, die Kühe der reagierenden Abteilung jeweils zuletzt zu melken, womit Ujhelyi die Vorschrift Bangs über Verwendung getrennten Melkpersonals aus wirtschaftlichen Gründen aber mit Erfolg ersetzt hatte, seit der 3. Untersuchung die Kühe der gesunden Abteilung zuletzt gemolken worden.

Solche Rückschläge wirken natürlich außerordentlich entmutigend auf die Viehbesitzer und sind wohl die hauptsächlichste Ursache, weshalb das Bangsche Verfahren nicht in größerem Umfange in Aufnahme gekommen ist. Auch in Deutschland ist das Verfahren anfangs mit viel Begeisterung begrüßt worden, und fast jeder Staat hat Versuche damit angestellt. Über Erfolge ist aber in Deutschland nicht berichtet worden. Nach kurzer Zeit haben die Besitzer die Durchführung des Verfahrens wieder eingestellt. Strebel (59) hat in der Simmenthaler Stammviehherde in Hohenheim mit einem Kostenaufwande von nahezu 8000 Mk. in 2 Jahren folgende Ergebnisse erzielt:

	Zu Beginn reagierten	51,5%
$\frac{3}{4}$ Jahre nach	„ „	20,9%
$1\frac{1}{2}$ „ „	„ „	8,3%
2 „ „	„ „	26,0%

der Rinder der gesunden Abteilung (die jeweils das vorhergehende Mal mit Temperatursteigerung unter 1,5° reagiert hatten) mit 1,5° und darüber, obwohl keine Mühe und Kosten gespart worden waren, um das Verfahren vorschriftsgemäß durchzuführen. Nach diesem Rückschlag wurde die Durchführung des Verfahrens eingestellt.

Ein weiterer Grund, der die Aufnahme des Verfahrens im Deutschen Reiche behindert hat, ist wohl darin zu suchen, daß die Rechtsauffassung dahin geht, daß der Besitzer sich des Betruges schuldig mache, wenn er ein positives Ergebnis der Tuberkulinreaktion beim Verkaufe eines Tieres verheimliche (Dickerhoff (60), Hinrichsen (61)). Durch diese Rechtsauffassung war der Landwirt, der sich für eine Bekämpfung nach dem Bangschen Verfahren entschloß, durch Entwertung eines großen Teils seines Viehes beim Verkaufe gegenüber anderen Viehbesitzern schwer benachteiligt. Bei den hohen Prozentsätzen von Reaktionen, die in Deutschland unter den Rinderbeständen zur Beobachtung kamen, war die Gefahr großen unmittelbaren Schadens derart, daß die Landwirte sich in wachsendem Umfange weigerten, Tuberkulinproben vornehmen zu lassen.

Die hohen Prozentzahlen Reagierender war auch an sich schon ein Umstand, der die Tilgung nach Bang sehr zeitraubend gestaltete. So kam nach Klimmer (11, S. 144) die mecklenburgische Kommission zur Erprobung des Bangschen Verfahrens zu dem Endurteil, „daß für wenig verseuchte Herden die Anwendung des Bangschen Verfahrens, vorausgesetzt die Ausdauer und Opferwilligkeit des Besitzers, empfehlenswert erscheint, dagegen eine Gesundung stark verseuchter Herden auf diesem Wege nicht herbeizuführen ist“.

Selbstverständlich ist das Bangsche Verfahren nur in Beständen durchführbar, die ihren Bestand durch eigene Nachzucht ergänzen. Bedenkt man, daß in Deutschland der Verkehr mit dem Vieh sehr verbreitet ist — in

Sachsen werden z. B. nach Klimmer (l. c.) durchschnittlich nur 60% der Rinder der eigenen Nachzucht entnommen und 40% zugekauft — so ist auch hieraus ersichtlich, daß die Anwendung des Bangschen Verfahrens in Deutschland beschränkt ist. Für Abmelkewirtschaften kommt es selbstverständlich gar nicht in Betracht.

Die Kosten des Verfahrens werden sehr verschieden angegeben. In kleineren Wirtschaften, wo der Besitzer mit eigenen Arbeitskräften auskommt, die große Mehrarbeit durch die Trennung also keine Ausgaben verursacht, werden die Kosten geringer angegeben (Bang, l. c.), als in Viehbeständen, wo das Arbeitspersonal vermehrt werden muß, besondere Einrichtungen zur Pasteurisierung der großen Milchmengen geschaffen werden müssen usw.

Die Kosten zur Schaffung von getrennten Räumen für die beiden Abteilungen sind außerordentlich verschieden, je nachdem ob solche Räume schon vorhanden sind, oder ob sie durch Trennung des großen Stalles hergestellt werden können, oder endlich ob ein besonderer neuer Stall gebaut wird. Die Kosten sind natürlich um so höher, je länger das Verfahren durchgeführt werden muß, ehe die Tilgung erreicht ist.

In sehr gering verseuchten Beständen empfiehlt es sich wohl oft die jeweils reagierenden Tiere auszumustern — wodurch die Kosten der Trennung usw. erspart bleiben. Natürlicherweise können diese abgekürzte Modifikation nur finanzkräftige Besitzer durchführen. Das Verfahren bliebe dann auf eine jährliche Tuberkulinprobe und die Abschaffung der reagierenden Tiere beschränkt. Kinnel (62) und Mandrin (63) haben auf diesem abgekürzten Wege die Tuberkulose getilgt.

In stark tuberkuloseverseuchten Herden hat Ujhelyi (l. c.) den ganzen alten Bestand als reagierend angesehen und hat nur die Nachzucht vor Tuberkuloseinfektion geschützt. Sobald eine genügende Anzahl tuberkulosefreier Tiere herangewachsen waren, hat er den alten Bestand nach Desinfektion des Stalles durch tuberkulosefreie ergänzt. Die Durchführung dieser Modifikation ist natürlich nur möglich, wenn die Raumfrage so günstig liegt, wie es Ujhelyi auf den erzherzoglichen Domänen vorfand, zu denen viele Einzelgehöfte gehörten. Ob ein ähnliches Verfahren durch Gründung von dörflichen Genossenschaften möglich ist, dürfte erst zu ermesen sein, wenn die von der jetzigen Regierung befürwortete Bildung von Dorfgemeinschaften zur gemeinsamen Bewirtschaftung bäuerlichen Besitzes sich bewähren sollte. Natürlicherweise stehen auch dann dem Verfahren immer noch die oben erwähnten Bedenken gegenüber, aber die wirtschaftliche Hauptschwierigkeit, in einem Gehöfte zwei vollkommen getrennte Viehbestände zu haben, würde in Wegfall kommen.

#### Das Ostertagsche Verfahren.

Siedamgrotzky hatte 1899 dem 7. internationalen tierärztlichen Kongreß vorgeschlagen, zur veterinärpolizeilichen Bekämpfung der Rindertuberkulose ein möglichst frühzeitiges Abschachten der gefährlich tuberkulösen Tiere und eine sorgfältige Verhütung der Ansteckung der Kälber und der gesunden Viehstücke zu empfehlen. Diesem Vorschlage ist der Kongreß dann auch beigetreten. Als gefährlich tuberkulös sind hierbei die Formen der

Tuberkulose anzusehen, mit denen eine Ausscheidung von Tuberkelbazillen verbunden ist.

Diesen Gedanken Siedamgrotzkys hat späterhin Ostertag zur Grundlage eines Bekämpfungsverfahrens gemacht, um dessen Durchführung und technische Förderung sich Ostertag außerordentlich verdient gemacht hat. Den ersten Versuch stellte Ostertag in den Beständen der Herdbuchgesellschaft zur Verbesserung des in Ostpreußen gezüchteten holländer Rindviehes an, wo seit dem Frühjahr 1900 das Verfahren in Anwendung ist (66).

Ostertag (67) geht bei seinen Maßnahmen von der gleichen Überlegung aus, die Bang 1892 zu seinen Maßregeln veranlaßt hatte. Auch Ostertag beabsichtigt in den einzelnen Beständen die tuberkulösen durch tuberkulosefreie Tiere aus der eigenen Nachzucht zu ersetzen. Zu diesem Zwecke behält er Bangs Vorschriften zur tuberkulosefreien Aufzucht der Kälber voll aufrecht. Die Kälber müssen sofort nach der Geburt von der Mutter getrennt werden, erhalten einen Tag Kolostrum, späterhin pasteurisierte Milch und bleiben von dem alten Bestande getrennt bis sie zur Nutzung herangewachsen sind. Dann werden sie dem alten Bestande zugestellt. Die späterhin empfohlene dauernde Trennung der tuberkulosefrei aufgezogenen Tiere von dem alten tuberkuloseinfizierten Bestande macht das Verfahren dem Bangschen so ähnlich, daß es als Ostertagsches wohl nicht mehr bezeichnet werden kann (vgl. Ujhelyis Modif. v. Bangs Verfahren). Vor der Benutzung zu Zuchtzwecken sollen die Kälber einer Tuberkulinprobe unterzogen werden. Die dabei als tuberkulös befundenen Jungtiere sind auszumerzen. Der Hauptunterschied des Ostertagschen Verfahrens von dem Bangschen besteht in den Maßnahmen, die er für den alten Bestand vorschreibt. Die Tuberkulinprobe des alten Bestandes und die anschließende Trennung in zwei Bestände hält Ostertag für entbehrlich, wenn er nur eine Infektion der tuberkulosefrei in den Bestand kommenden jungen Tiere dadurch vermeiden kann, daß alle gefährlich tuberkulösen Tiere rechtzeitig ausgemerzt werden. Die Feststellung der gefährlich, d. h. offen tuberkulösen Tiere geschieht durch periodische klinische Untersuchungen der Bestände und anschließendem Nachweis von Tuberkelbazillen in Exkreten der verdächtigen Organe. Um den Ausbau der klinischen Diagnostik der Rindertuberkulose haben sich Ostertag und zahlreiche Mitarbeiter an dem Verfahren außerordentliche Verdienste erworben.

Die Untersuchungsmethoden waren damals, als Ostertag 1900 der Ostpreußischen Herdbuchgesellschaft das Verfahren empfahl, noch nicht ausgearbeitet, so daß sie erst von den mit der Ausführung des Verfahrens betrauten Tierärzten geschaffen werden mußten. Müller, Lange und Lindenau (68) sind die ersten gewesen, die dieses damals noch unbekanntes Gebiet in Angriff nahmen. Später haben Ostertag, Breidert, Kästner und Krautstrunk (69) umfassende Untersuchungen mit 675 Rindern angestellt, bei denen die klinisch gestellte Diagnose jeweils durch die anschließende Sektion kontrolliert wurde. Die weiteren klinischen Hilfsmittel und Instrumente einzeln anzuführen, würde den Rahmen dieses Referates übersteigen. Eine ausführliche Literaturzusammenstellung ist in v. Ostertags umfangreichem Werke über „die Bekämpfung der Tuberkulose des Rindes mit besonderer Berücksich-

tigung der klinischen und bakteriologischen Feststellung“ (Berlin 1913 bei Rich. Schoetz) enthalten.

Der Vorgang zwecks Feststellung der offenen Tuberkulose ist kurz folgender. Der praktische Tierarzt, der vom Besitzer und der betreffenden Zentralstelle (in Preußen die Tierseucheninstitute der provinziellen Landwirtschaftskammern) mit der Durchführung der klinischen Untersuchung betraut ist, ist verpflichtet, mindestens jährlich einmal alle Rinder des Bestandes genau klinisch zu untersuchen. Zu dem Zwecke sind alle Tiere nacheinander in einen ruhigen Raum (Tenne usw.) zu bringen, verdächtige sind nach der Untersuchung beiseitezustellen und weiter zu beobachten. Der Hauptwert ist auf die Untersuchung der Lungen durch Auskultieren und Beobachtung des Hustens und auf die Untersuchung des Euters durch Durchtasten des ausgemolkenen Euters zu legen. Untersuchung auf Gebärmutter- und Darmtuberkulose ist nur bei Verdacht vorzunehmen. Die Diagnose offene Tuberkulose ist abhängig von der bakteriologischen Untersuchung der in Verdachtsfällen an die Zentralstelle einzusendenden Proben von Lungenschleim, die dort nach den allgemein üblichen Methoden mikroskopisch oder durch Tierversuch auf ihren Gehalt an Tuberkelbazillen untersucht werden. Vom Vertrauens-tierarzt als der offenen Tuberkulose verdächtig erklärte Tiere müssen von dem übrigen Bestande getrennt oder wenigstens zusammen an einem Ende des gemeinsamen Stalles aufgestellt werden. Die auf Grund der bakteriologischen Untersuchung als offen tuberkulös erkannten Tiere sind umgehend abzuschlachten.

Außerdem ist der Besitzer verpflichtet, vierteljährlich eine Probe der Milch des ganzen Bestandes dem Laboratorium zur Untersuchung auf Tuberkelbazillen zuzusenden. Werden in einem solchen Gesamtgemelke Tuberkelbazillen gefunden, so ist der Vertrauens-tierarzt verpflichtet, eine außergewöhnliche klinische Untersuchung vorzunehmen, die sich im allgemeinen auf eine genaue klinische Untersuchung des Euters beschränken kann. Die Stellung der Diagnose erfolgt bei Auffinden tuberkuloseverdächtiger wie oben bei den regelmäßigen Untersuchungen.

Im übrigen hat der Vertrauens-tierarzt noch die für die tuberkulosefreie Aufzucht notwendigen Maßnahmen, sowie die auch im Ostertagschen Verfahren vorgesehenen Desinfektionen usw. anzuordnen.

Da das Ostertagsche Verfahren nur Erfolg haben kann, wenn es möglich ist, in leidlich sicherer Weise klinisch die Diagnose offene Tuberkulose zu stellen, so seien hier die Erfolge kurz zusammengestellt, die Ostertag, Breidert, Kästner und Krautstrunk bei ihren klinischen Untersuchungen aufzuweisen hatten.

Die Symptome der Lungentuberkulose sind anfangs ein kurzer, trockener kräftiger Husten, der späterhin rau, schmerzhaft, matt und tonlos wird. Der dabei aus der Lunge heraufbeförderte Auswurf wird meist abgeschluckt (zur Probeentnahme von Lungenschleim sind besondere Lungenschleimfänger konstruiert worden bzw. werden Proben durch Einführen eines Drahtes mit Gaze usw. durch einen Tracheotubus entnommen). Rauhes Haarkleid, glanzlose Augen, schlechter Ernährungszustand, intermittierendes Aufblähen (durch Tuberkulose der Mittelfeldrüsen) sind die allgemeinen Anzeichen fortgeschrittener Lungentuberkulose. Die Auskultation ist das wichtigste klinisch diagnostische

Hilfsmittel. Trockene oder feuchte Rasselgeräusche, übermäßig verschärftes Vesikuläراتmen, abgeschwächtes oder fehlendes Atmungsgeräusch sind hierdurch feststellbar. Diese Symptome treten meist nach Bewegung oder Zuhalten der Nase deutlicher hervor. Die Perkussion ergibt nur bei der Brustwand anliegenden größeren tuberkulösen Herden einen Anhalt über die Ausdehnung der Lungentuberkulose.

Die oben genannten vier Autoren hatten bei ihren Untersuchungen über den Wert der genannten Symptome folgende Ergebnisse:

Von den bei der Sektion als offen tuberkulös Befundenen hatten alle gehustet, und zwar zu 87,4% spontan, während bei dem Reste erst nach Bewegung in schneller Gangart bzw. nach Zuhalten der Nase Husten auszulösen war. Trotzdem ist Husten kein sicheres Symptom der offenen Lungentuberkulose, da unter den hustenden Tieren 15,6% nicht offene Tuberkulose der Lunge, Bronchialdrüsen oder Pleura aufwiesen, 6,9% Lungenveränderung nichttuberkulöser Art zeigten und 22,5% überhaupt keine Veränderungen der Organe der Brusthöhle erkennen ließen. Dies bedeutet insgesamt 45% Fehlresultate.

Die bei der Auskultation feststellbaren Rasselgeräusche wurden zu 92,7% an mit offener Lungentuberkulose behafteten Rindern gefunden; der Rest betraf Tiere mit nichttuberkulöser Pneumonie. Zur Beurteilung des Wertes dieses Symptoms kommt vorwiegend in Betracht, daß alle Fälle von offener Tuberkulose, auch die geringeren Grades, bei der einmaligen Untersuchung erfaßt werden, da offene Formen wohl stets progredienten Charakter haben und die tuberkulöse Erkrankung bei einem nicht erfaßten offen tuberkulösen Tiere bis zur nächstjährigen Untersuchung so bedeutend geworden sein kann, daß der Bestand lange Zeit durch eine schwere offene Lungentuberkulose gefährdet ist. Bei der Beurteilung ihrer Ergebnisse in dieser Hinsicht teilen die genannten Autoren die offen Tuberkulösen in 3 Gruppen. Die erste Gruppe der Rinder mit vorgeschrittener offener Lungentuberkulose (tuberkulöse Herde von Walnuß- bis Hühnereigröße, eitriger Schleim in kleinen und großen Bronchien in erheblicher Menge) umfaßt 41 Tiere, von denen 8 in der Ruhe und 33 nach Bewegung, also zu 100%, Rasselgeräusche hören ließen.

In der zweiten Gruppe der Tiere mit mittelgradiger offener Tuberkulose (bohnen- bis walnußgroße Tuberkel, kleine abführende Bronchien mit eitrigem Schleim zum Teile gefüllt, aber auch in den größeren Bronchien zum größten Teile nachweisbar), die 36 Tiere umfaßt, zeigten 2 Tiere in der Ruhe, 26 nach Bewegung, 4 erst nach Pilokarpininjektion (deren Benützung zur Diagnose Ostertag (l. c. S. 156) entschieden abrät, da damit auch bei vollständig gesunden Rasselgeräusche ausgelöst werden können) und 4 weitere gar keine Rasselgeräusche. Bei der von Ostertag vorgeschriebenen klinischen Untersuchung würden also von dieser Gruppe 28 = 77,8% als verdächtig der offenen Lungentuberkulose bezeichnet worden sein, während 22,2% Erkrankungen dieser Stärke nicht erkannt und die Rinder nach dem Bestand als unverdächtig zurückgeführt worden wären. Die genannten Autoren betonen nämlich ausdrücklich, daß die Rasselgeräusche zum Teil die einzigen Anomalien waren, die bei den an offener Lungentuberkulose leidenden Rindern festzustellen waren, während die anderen eingangs genannten Symptome (trüber Blick, fest anliegende Haut, rauhes Haarkleid, Tuberkulose fühlbarer

Lymphknoten) durchschnittlich nur bei der Hälfte der offen tuberkulösen Rinder nachweisbar waren.

Die dritte Gruppe umfaßt 18 Rinder mit beginnender offener Tuberkulose (mit vereinzelt Herden von Bohnen- bis Haselnußgröße oder einem einzigen Herd von Walnußgröße, in kleinsten Bronchien Schleim mit tuberkelbazillenhaltigem Eiter gemengt, in der Mehrzahl der Fälle in größeren Bronchien kein, sonst nur wenig Schleim). Davon zeigte 1 Tier in der Ruhe, 2 nach Bewegung und 1 nach Zuhalten der Nase Rasselgeräusche, während bei 14 = 77,8% keine gehört wurden.

Auf verschärftes Vesikuläratmen konnte kein Gewicht gelegt werden, da dieses auch bei ganz gesunden Rindern festzustellen war.

Auf die allgemein anerkannte Schwierigkeit der klinischen Feststellung der anfänglichen Eutertuberkulose nimmt Ostertag durch die vierteljährliche Untersuchung einer Probe des Gesamtgemelkes Rücksicht. Da aber nach Joest und Kracht-Palejeff (78) die Eutertuberkulose von Anfang an und, bevor irgendwelche klinischen Erscheinungen zu beobachten sind, eine offene Tuberkuloseform ist, so besteht auch in dieser Beziehung eine Möglichkeit der Verstreuung von Material, die aber nur unerheblich ist, wenn die Besitzer die Vorschrift genau einhalten, nur pasteurisierte Milch zur Aufzucht der Kälber zu verwenden. Die Verwendung von Ammenkühen bzw. deren Milch zur Aufzucht ist nur zugelassen, wenn die erhitzte Milch schlecht vertragen wird und zum Teil (Landw.-Kammer für Schlesw.-Holst.) auch wenn die Erhitzung wegen erheblicher wirtschaftlicher Schwierigkeiten nicht durchführbar ist.

	erstmalige Unter-suchung		wiederholte Unter-suchung		insgesamt untersucht		
	Anzahl	davon offen tub. in %	Anzahl	davon offen tub. in %	Anzahl	davon offen tub. in %	
1903	1457	3,6	—	—	1457	3,6 <sup>1)</sup>	
1904	—	—	1372	1,6	1372	1,6	
1905/06	{ 499 2046	{ 3,8 1,2	1870	4,43	5333	2,5	
1906/07	—	—	5155	2,06	5395	2,31	
1907/08	300	9,0	4893	1,76	5193	2,18 <sup>2)</sup>	
1908/09	4280	4,39	3247	2,86	7527	3,7	
1909/10	10017	3,35	3009	2,29	13026	3,1	
1910/11	6729	2,68	7896	2,21	14598	2,48	
1911/12	3843	2,44	10079	1,92	13922	2,1	
1912/13	—	—	—	—	27845	1,4	14341 Rinder d. Verfahren neu unterstellt
1913/14	—	—	—	—	42028	1,3	6401 " " " " "
1914/15	—	—	—	—	29099	1,6	54634 " " " " "
insges. 1903 bis 1912/13	29171	3,17	37802	2,23	96729	2,29	

<sup>1)</sup> Wegen des Krieges ist nur eine beschränkte Zahl untersucht.

<sup>2)</sup> Die unterstrichenen Zahlen gibt Ostertag in seinem zitierten Werke an.

Die Ergebnisse von Ostertags Verfahren zur Tilgung der Tuberkulose sind nur recht zerstreut und recht unvollständig in der Literatur verzeichnet. Obwohl Ostertag (66) 1900 die Meinung aussprach, daß über den Erfolg des damals in Ostpreußen begonnenen Verfahrens „in einigen Jahren in größerem Maßstabe vorgenommene Tuberkulinimpfungen ein Urteil ermöglichen“ werden, so sind von seiner Seite aus bisher noch keine solchen Ergebnisse mitgeteilt worden. Johne (70) gibt an, daß in Beständen, in denen schon so manches Jahr nach dem Ostertagschen Verfahren gearbeitet worden ist, bei Tuberkulinproben 60—80% der Rinder sich als tuberkulös erwiesen haben, also Reaktionsprozente erhalten wurden, die in den betreffenden Gegenden vor Durchführung des Verfahrens auch nicht wesentlich größer gewesen sein dürften. Raebiger (71, Jahrg. 1907/08) hat bei 11 Züchtern, die sich dem Ostertagschen Verfahren angeschlossen hatten, beim Großvieh zu 26,27 bis 81,8% und beim Jungvieh bzw. den Kälbern 0 bis 65<sup>5</sup>/<sub>7</sub> % positive Reaktionen beobachtet.

In den Berichten der Landwirtschaftskammern sind die Zahlen der dem Verfahren angeschlossenen Rinder sowie der als offen tuberkulös ausgemerzten Tiere veröffentlicht. Die in den Berichten der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen aufgeführten Zahlen sind auf der vorhergehenden Seite zusammengestellt.

In der Provinz Brandenburg fielen die Prozentzahlen der wegen offener Tuberkulose ausgemerzten Rinder von 3,46 (1903) auf 2,9 (1906) bei gleicher Zahl untersuchten Tiere, auf 0,7 (1908) bei Verdoppelung der dem Verfahren unterstellten Tiere.

In Westfalen fielen diese Prozentzahlen von 4,7 (1909/10) auf 2,3 (1911/12) bei ungefähr gleicher Anzahl der untersuchten Tiere und auf 0,4 bei Neueintritt von Beständen mit über ebensoviel Vieh.

In Schlesien schwankten von 1904 bis 1911 die Prozentsätze ausgemerzter Tiere zwischen 2,4 und 3,0%, fielen aber 1912 bei Vermehrung der untersuchten Tiere um die Hälfte der 1911 geprüften auf 1,79%.

In Pommern sinkt der Prozentsatz von 2,62 (1902/03) auf 1,01 (1904/05) bei ungefähr gleicher Zahl (etwa 10 000), bis 1906/07 auf 0,6 (ca. 22 000), 1908/09 auf 0,35 (21 500), steigen 1909/10 auf 0,44 (26 000), 1910/11 auf 0,62 (15 000), 1911/12 auf 0,93 (11 000) und 1912/13 auf 1,3 (23 500).

In Schleswig-Holstein fällt der Prozentsatz der wegen offener Tuberkulose ausgemerzten Tiere von 2,8 (1903/04) unter Zunahme der untersuchten Tiere auf 1,93 (1905/06), unter Abnahme um ein Viertel der Gesamtzahl auf 1,36 (1906/07), steigt im folgenden Jahre bei gleichbleibender Zahl der untersuchten Viehstücke auf 2,04 und hält sich bei (von 1908/09 an) ungefähr gleichgroßer Anzahl bis 1912/13 ungefähr gleichhoch, zwischen 2,07 und 2,31 schwankend.

In der Rheinprovinz werden jährlich von 1907/08 bis 1911/12 ca. 0,4% der klinisch untersuchten Tiere wegen offener Tuberkulose ausgemerzt, 1912/13 bei reichlich der dreifachen Zahl untersuchten Tiere stieg der Prozentsatz auf 0,8.

Soweit man aus diesen spärlichen Angaben Schlüsse ziehen kann, können sie wohl kaum günstig ausfallen. Daß die Zahl der offenen Tuberkuloseformen durch Ausmerzung von 2—3% im nächsten Jahre bei der Wiederholung der Untersuchung sich verringert haben werden, ist eigentlich anzunehmen.

Die hierbei vielfach beobachtete recht geringe Abnahme bei gleichem Bestande der untersuchten Tiere ist bei der oben erwähnten von Ostertag, Breidert, Kästner und Krautstrunk festgestellten Unsicherheit der klinischen Methoden, um die der offenen Tuberkulose verdächtigen herauszufinden, vollkommen erklärlich. Ein Fünftel der lungentuberkulösen Tiere mittleren Grades, und dreiviertel der mit beginnender offener Lungentuberkulose behafteten Tiere wird danach regelmäßig übersehen, bleibt im Bestande und verstreut bis zur nächsten Untersuchung Infektionsmaterial.

Ein Beweis für die Möglichkeit, mit Hilfe des Ostertagschen Verfahrens die Tuberkulose unter den Rindern einzudämmen oder gar zu tilgen, ist in den 14 Jahren bis zur Zeit vor dem Kriege nicht erbracht worden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Rückschläge bei der Tuberkulose-tilgung nach Bang trotz der viel weitergehenden Maßnahmen beobachtet wurden, ist eine Tuberkulose-tilgung mit Ostertags Verfahren wohl gänzlich auszuschließen. Eber (72) kommt zu folgendem Urteile: „Durch konsequente sachgemäße Anwendung dieses Verfahrens gelingt es, auch in stark verseuchten Rinderbeständen in verhältnismäßig kurzer Zeit eine Eindämmung der allgemeinen Tuberkuloseverseuchung und eine auch zahlenmäßig nachweisbare Abnahme der mit äußerlich erkennbarer Tuberkulose behafteten Rinder zu erzielen. Eine Tilgung der Tuberkulose, d. h. eine restlose Ausmerzungen aller tuberkulösen Rinder ist mit diesem Verfahren auch unter den günstigsten Verhältnissen nicht zu erreichen.“ Irgendwelche Angaben über Ergebnisse von Tuberkulinproben als Unterlage für sein positives Urteil über die Eindämmung der allgemeinen Tuberkuloseverseuchung hat auch Eber nicht beibringen können, zahlenmäßig nachweisbar ist nur, daß durch jährliche Ausmerzungen von offen tuberkulösen Tieren, diese an Zahl abnehmen. Nach den obigen Zahlen der Landwirtschaftskammern ist auch dies nur mit der Einschränkung zuzugeben, daß im allgemeinen nur ein Unterschied zwischen den Prozentsätzen der erstmaligen und wiederholten Untersuchung festzustellen ist. Eine ständige Abnahme der offen tuberkulösen Fälle über eine gewisse Zahl hinaus ist nicht verzeichnet worden. Natürlicherweise können sich im Verlaufe eines Jahres nicht so viele mittel- und geringgradige offene Formen oder geschlossene Tuberkulosen in klinisch feststellbare offene Formen umwandeln, wie in der langen Periode der normalen Nutzungsdauer eines Rindes vor Beginn der planmäßigen Untersuchung. Mir erscheint also dieser scheinbare, an sich recht geringfügige Erfolg zwanglos aus der verschiedenen Länge der Zeitabschnitte erklärlich zu sein, die bei den erstmaligen bzw. wiederholten Untersuchungen der Entwicklung der Tuberkulose gelassen worden sind.

Ostertag selbst bezeichnet als Grundsatz seines Tuberkulosebekämpfungsverfahrens (l. c. S. 41) „langsames, schrittweises Vorgehen“ in drei Etappen: 1. Ausmerzungen der mit offener Tuberkulose behafteten Rinder und Belehrung der Besitzer über Wesen, Erkennung und Bekämpfung der Tuberkulose durch die behandelnden Tierärzte. 2. Ausmerzungen der mit offener Tuberkulose behafteten älteren Rinder und tuberkulosefreier Aufzucht der Kälber. 3. Durchführung der Maßnahmen zu 1 und 2 und Tuberkulinimpfung der tuberkulosefrei aufgezogenen Kälber sowie Verwendung derselben zu einem reineren Bestande durch dauernde Trennung von dem alten Bestande.

Schon in seiner ersten Veröffentlichung hatte Ostertag (67) in Aussicht gestellt, daß der „grobe Reinigung“ der älteren Bestände und der Erzielung einer tuberkulosefreien Nachzucht der allgemeine Kampf gegen diejenige Form der Tuberkulose erfolgen solle, die nur durch Tuberkulin erkennbar sei. Wie schon oben erwähnt, entspricht die genannte 3. Etappe des Ostertagschen Verfahrens dem Bangschen soweit, daß es meines Erachtens falsch wäre, diese Maßnahmen mit einem anderen Namen als Bang oder Bang und Ujhelyi in Verbindung zu bringen.

Aus dem Gebrauche des Comparativum „reineren“ statt des Positivum „reinen“ ist wohl zu entnehmen, daß Ostertag auch in seiner dritten Etappe noch keine Tilgung erhofft. In Übereinstimmung mit Eber (72) konnte auch ich keinen Nachweis finden, daß die „grobe Reinigung“ soweit gelungen sei, um das Ostertagsche Verfahren ins Bangsche überzuleiten. In der neueren Zeit hat das Verfahren nach Ostertag insofern eine größere Bedeutung erfahren, als es durch die Ausführungsverordnungen der Einzelstaaten zum Reichsviehseuchengesetz mit den Bestimmungen dieses Reichsgesetzes verquickt worden ist.

Nach § 61 dieses Gesetzes kann die Tötung von Tieren, bei denen das Vorhandensein der Tuberkulose im Sinne des § 10 („äußerlich erkennbare Tuberkulose des Rindviehes, sofern sie sich in der Lunge in vorgeschrittenem Zustand befindet, oder Euter, Gebärmutter oder Darm ergriffen hat“) festgestellt oder in hohem Grade wahrscheinlich ist, polizeilich angeordnet werden. In den Ausführungsvorschriften des Bundesrates sind die näheren Bestimmungen darüber, unter welchen Voraussetzungen die Tötung dieser Tiere zu erfolgen hat, den Landesregierungen überlassen. Nach den Ausführungsverordnungen der Einzelstaaten wird die Tötung solcher Tiere — mit Ausnahme der Eutertuberkulose, wo die Tötung stets angeordnet werden kann — nur angeordnet, wenn der Rindviehbestand einem staatlich anerkannten Tuberkulose-tilgungsverfahren angeschlossen ist. Die auf die Tuberkulose bezüglichen Abschnitte des Reichsviehseuchengesetzes, die eine Zwangstötung offen tuberkulöser Rinder unter Entschädigung der Besitzer vorsehen, dienen also nur als Antrieb für die Viehbesitzer, sich dem Tuberkulose-tilgungsverfahren anzuschließen, das in allen Staaten die zum Teil etwas modifizierten Maßnahmen Ostertags enthält (Eber [72]).

Die wenigen Zahlen der kurzen Zeit von Beginn des staatlich unterstützten Tuberkulose-tilgungsverfahrens, von 1912 bis zu Beginn des Krieges, wo seine Durchführung fast überall sofort eingestellt werden mußte, können nicht statistisch verarbeitet werden. Schon in den ersten Jahren haben zahlreiche Kritiker Vorschläge gemacht, um den komplizierten Geschäftsgang einfacher zu gestalten, und haben unter anderem auf verschiedene unnütze und für eine Tilgung sehr schädliche Verzögerungen bei der Feststellung der Tuberkulose im Sinne des § 10, des Reichsgesetzes, wenn die klinischen Merkmale nur zum Teile vorliegen<sup>1)</sup>, hingewiesen (Rautmann [71] Jahrg. 1914, 1915, 1916; Krautstrunk [73]; Schröder [74]; Machens [75, 76, 77]). Ende 1918 hat Eber (72) die Bestimmungen dieses Verfahrens nochmals kritisch beleuchtet und zum Teil auf Grund der Erfahrungen obiger Autoren verschiedene Ver-

<sup>1)</sup> In solchen Fällen muß bei positivem Tb-Befund frühestens nach vier Wochen nochmals Tb. nachgewiesen werden, ehe die Tuberkulose als festgestellt anzusehen ist.

besserungsvorschläge gemacht, denen in Sachsen wenigstens zum größten Teile durch Verordnung vom 17. Juni 1919 stattgegeben worden ist, während in Preußen durch Verordnung vom 27. Mai 1919 ebenfalls verschiedene Verbesserungen geschaffen worden sind. In Sachsen ist die Durchführung des Verfahrens den veterinärmedizinischen Oberräten der Kreishauptmannschaften unterstellt, die andere Tierärzte mit der Durchführung beauftragen können. Abmelkewirtschaften sind ausgeschlossen, sofern nicht mindestens  $\frac{1}{4}$  aus eigener Nachzucht ergänzt wird. Die klinische Untersuchung findet jährlich zweimal statt. Neueinstellungen von Tieren sind binnen einer Woche dem das Verfahren durchführenden Tierarzt anzuzeigen, der die Rinder alsbald auf das Vorhandensein von Tuberkulose zu untersuchen hat. Die Gesamtmilchproben werden unter Mitwirkung des Tierarztes im Anschluß an die Untersuchung entnommen. Zweimalige Desinfektion der Rinderstallungen und die Verpflichtung des Besitzers für Jungviehweiden zu sorgen, vervollständigen die für eine Tuberkulosebekämpfung zu begrüßenden Verbesserungen des Verfahrens. Leider sind gleichzeitig verschiedene Bestimmungen über die außerordentlich bedeutungsvolle tuberkulosefreie Aufzucht aufgenommen worden, die meines Erachtens die Ergebnisse dieses Teils des Bekämpfungsverfahrens schwer gefährden. „Die Kälber sind mit tuberkelbazillenfreier Milch zu ernähren. Wo diese Verabreichung hinreichend erhitzter Milch auf Schwierigkeiten stößt oder nicht durchführbar ist, oder die Kälber sie nicht vertragen, sind sie durch Ammenkühe zu ernähren, die im Benehmen mit dem Oberveterinärat oder seinem Beauftragten auszuwählen sind. Wo geeignete Ammenkühe nicht vorhanden sind, können die Kälber auf eine Zeit von höchstens 3 Wochen an der eigenen Mutter saugen. Hierbei ist das Kalb stets in unmittelbarer Nähe der Mutter sicher anzubinden.“ Die in den sächsischen Vorschriften enthaltenen außerordentlichen Verbesserungen, namentlich die zweimalige Untersuchung des Bestandes im Jahre und die sofortige Prüfung der in den Bestand zugekauften Tiere beheben natürlich die grundlegenden Mängel, die in der Unsicherheit der klinischen Diagnostik vorliegen, in keiner Weise, weshalb auch mit diesem Verfahren die Tuberkulose nicht getilgt werden kann. Es ist deshalb auch unerklärlich, daß das sächsische Wirtschaftsministerium die irreführende Bezeichnung Tilgungsverfahren nicht dem Eberschen Vorschlage entsprechend durch die Bezeichnung Bekämpfungsverfahren ersetzt hat. Das Belassen der Kälber im gemeinsamen Kuhstalle bis zu 3 Wochen stellt eine außerordentliche Gefährdung der Nachzucht dar, die für eine allmähliche Herabminderung der Verseuchungsziffern um so schwerwiegender sein dürfte, als in Sachsen auf die Prüfung der Nachzucht mit Tuberkulin trotz Klimmers und Ebers Hinweis auf die bequeme Augenprobe vollständig verzichtet wird. Wie groß die Gefahr des 3wöchigen Zusammenlebens der Kälber mit dem alten Bestande ist, geht aus Rautmanns (103) Bericht hervor, daß schon ein 4 Wochen langes Zusammenleben mit tuberkulösen Rindern genügt um 50% der Kälber zu infizieren; Ostertag (100) erwähnt, daß 50—75% der Kälber und Jungrinder auf Tuberkulin reagierten, welche in Beständen mit je nur zwei Rindern mit offener Lungentuberkulose untergebracht waren. In beiden Fällen waren die Kälber vor einer Infektion mit tuberkelbazillenhaltiger Milch geschützt. Die Entschädigungsfrage ist in Sachsen zugunsten des Viehbesitzers geändert worden, insofern

als durch Verordnung vom 20. Juni 1919 der gemeine Wert des Tieres, ohne Rücksicht auf den Minderwert, den es durch die Tuberkulose erlitten hat, der Schätzung zugrunde gelegt wird, während früher dieser Minderwert vom gemeinen Wert abgezogen werden mußte.

Diese letztgenannte Änderung ist insofern zu begrüßen, als dadurch mehr Landwirte sich bereit finden werden, sich dieser hygienischen Kontrolle ihrer Bestände zu unterwerfen.

In Preußen sind die Änderungen nicht so günstig für eine Bekämpfung der Tuberkulose. Durch Verfügung d. Min. f. Landw., Dom. und Forsten vom 27. Mai 1919 I A III g 6742 — verbleibt Preußen bei der einmaligen klinischen Untersuchung des Bestandes im Jahre, sowie der dreimaligen Untersuchung des vom Besitzer eingesandten Gesamtgemelkes, empfiehlt aber „die Besitzer stark verseuchter Rindviehbestände möglichst zu einer zweiten Untersuchung im Jahre zu veranlassen“. Die Feststellung von Tuberkulose der Lungen und des Euters bei unvollständigem Vorhandensein der klinischen Symptome ist nach Nachweis von Tuberkelbazillen vereinfacht worden. Zur Entnahme des Exkretes bei Verdacht auf Lungentuberkulose wird die Entnahme mittels der Trachealkanüle als das beste Verfahren empfohlen. Das Verbleiben des Kalbes bei der Mutterkuh ist in Preußen bis zum 16. Tage nachgelassen. Mießner (102) erklärt die Änderungen in Preußen für nicht genügend und betont nachdrücklichst, daß eine einmalige klinische Untersuchung als ausreichend nicht angesehen werden kann.

Gegenüber dem ursprünglichen Ostertagschen Verfahren bringt die neue sächsische Verordnung einige wertvolle Verbesserungen, verschiebt aber die Grundsätze Ostertags zu Ungunsten der tuberkulosefreien Aufzucht, während die neue preußische Verordnung gegenüber den ursprünglichen Verfahren Ostertags keine Verbesserungen enthält. Auf die von 1912 bis 1914 durchgeführten Verordnungen des näheren einzugehen erübrigt sich, da sie von dem ursprünglichen Ostertagschen Verfahren keine erhebliche Abweichung aufwiesen und überhaupt nur kurze Zeit in Anwendung waren.

#### **Schutzimpfungsmethoden gegen die Rindertuberkulose.**

Da in dem Referate Levys (diese Ergebnisse Bd. 5, 1909, I. Abt.) „Über aktive Resistenzerhöhung gegen Tuberkulose“ die Literatur der Schutzimpfmethoden gegen die Rindertuberkulose bis 1909 berücksichtigt ist, so genügt es an dieser Stelle nur ganz kurz auf diese Methoden einzugehen, zumal da zur Zeit der Mehrzahl der früher mit hoher Begeisterung aufgenommenen Schutzimpfverfahren keine praktische Bedeutung mehr zukommt.

In der tierärztlichen Praxis sind geprüft worden:

1. Behrings Bovovakzin.
2. Tauruman nach Koch, Schütz, Neufeld und Mießner.
3. Verfahren nach Heymans.

Diese drei genannten Verfahren sind mit feststehenden hygienischen Maßnahmen nicht kombiniert.

Als viertes in die tierärztliche Praxis eingeführtes Verfahren kommt das Klimmersche Verfahren hinzu, das mit Antiphymatol den Rindern einen Impfschutz verleihen will, der ausreicht, um sie vor mittleren Infektionen zu

schützen. Deshalb hat Klimmer außer der Impfung noch besondere feststehende hygienische Maßnahmen für sein Tuberkulosebekämpfungsverfahren vorgeschrieben.

Das Bovovakzin nach v. Behring und das Tauruman nach Koch und Schütz werden zurzeit wohl gar nicht mehr hergestellt, so daß ein Eingehen auf diese beiden Methoden für den vorliegenden Zweck nicht nötig erscheint. An dem Urteile, das zur Zeit des Referates von Levy vorlag, ist nichts geändert worden.

Das Verfahren nach Heymans war hingegen damals noch wenig erprobt. Inzwischen ist von der belgischen Kommission zur Nachprüfung des praktischen Wertes der Heymannsschen Schutzimpfung (83) ein Gutachten abgegeben worden, wonach die nach Heymans geimpften Tiere sich weder bei künstlicher Infektion noch gegenüber der Ansteckung unter den natürlichen Verhältnissen als geschützt erwiesen haben. Die Heymannssche Methode sei also ohne praktischen Wert. Edelmann (80) bezeichnet die Ergebnisse der Heymannsschen Methode als ungünstig auf Grund von 22 Obduktionsbefunden nach Heymans geimpfter Tiere, von denen 14 = 63,6% tuberkulös waren. Eber (81) bezeichnet den Impfschutz durch Heymans Impfung für nicht ausreichend, die Impflinge vor den Folgen der Ansteckung zu bewahren, und sagt, daß die Heilkraft der Heymannsschen Impfung ebensowenig ein Faktor ist, mit dem bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose ernstlich gerechnet werden kann. Schröder, Cotton, Mohler und Washburn (82) sind der Ansicht, daß Heymans Methode für die Praxis nicht verwendbar sei.

Abweichend von den drei Verfahren, die ohne besondere hygienische Maßnahmen vorgehen, hat das Klimmersche Verfahren in weiteren Kreisen Eingang gefunden und wird heute in steigendem Maße angewandt.

Über die Vorgeschichte dieses Verfahrens bis zu den heute noch geltenden Vorschriften kann ich auf die oben schon erwähnte Arbeit Levys verweisen.

Klimmer benützt als Impfstoff eine Aufschwemmung von Tuberkelbazillen, die er mittels Passage durch Kammolche bis zur Apathogenität für Menschen und Tiere (inkl. dem Meerschweinchen) abgeschwächt hat. Der Impfstoff verleiht den damit geimpften Rindern einen Schutz gegen nachfolgende Infektion. Klimmer ist aber — auf Grund seiner eigenen als auch der Versuche anderer Autoren Rinder zu immunisieren — der Ansicht, daß die Immunität gegen Tuberkulose keine absolute Größe, sondern nur eine relative Größe ist, und verbindet daher sein Bekämpfungsverfahren mit bestimmten hygienischen Maßnahmen, die ein integrierender Bestandteil seines Verfahrens sind.

Das Verfahren (84) beginnt damit, daß der ganze Bestand mit Phymatin der Augenprobe unterzogen und in der Weise aufgestellt wird, daß die nichtreagierenden vor einer übergroßen Infektion durch die tuberkulösen Tiere nach Möglichkeit geschützt sind. Klimmer genügt hierfür die Aufstellung der gesunden Rinder in einer geschlossenen Reihe oder, soweit Doppelreihen vorgesehen sind, in der Weise, daß sich stets gesunde gegenüberstehen. Der Nachwuchs wird insgesamt oder — wenn eine Tuberkulinprobe vorgenommen ist — soweit er nicht reagiert hat, an die gesunden Tiere anschließend untergebracht. Die jungen Tiere sollen möglichst lange freie Bewegung in Laufgärten, auf der Weide usw. haben.

Tiere mit offener Tuberkulose, namentlich offener Lungentuberkulose und Tuberkulose des Euters sind baldigst abzuschlachten und bis zur Abschachtung möglichst entfernt von den Gesunden aufzustellen.

Der Impfung werden alle Tiere unterzogen. Die Impfdosis beträgt 5 ccm des von Human und Teisler, Dohna gebrauchsfertig zu beziehenden Antiphymatols. Die Impfung ist bei den tuberkulosefreien einmal, bei den tuberkulösen Tieren dreimal in vierteljährlichen Pausen im ersten Jahre, hierauf bei allen alljährlich einmal zu wiederholen. Da die Impfungen der Kälber aus praktischen Gründen nicht stets unmittelbar nach der Geburt vorgenommen werden können, empfiehlt es sich, die Kälber mit roher Milch aber nur von tuberkulosefreien Tieren aufzuziehen. Anderenfalls soll die Milch pasteurisiert gegeben werden.

Die Ansichten der Autoren über den Wert des Klimmerschen Verfahrens gehen auseinander. Es ist Klimmer zuzustimmen, daß die Urteile Edelmanns (85) sowie Webers und Titzes (86), sich nicht gegen sein Verfahren richten können, da sie nur einen Teil der Vorschriften beobachtet haben, die zu seinem Verfahren gehören, also die selbstverständlichste Voraussetzung bei der Nachprüfung eines Verfahrens nicht erfüllt haben. Beide kommen zu ungünstigen Resultaten auf Grund von Versuchsanordnungen, die teils die hygienischen Vorschriften, teils die Vorschriften über die Wiederholung der Impfungen unbeachtet lassen; in einigen Fällen sind überdies ohne Tuberkulinprobe die Kälber im Alter von 3 Wochen bis zu 1 Jahr als tuberkulosefrei angenommen worden. In ähnlicher Weise klären sich die Mißerfolge Krautstrunks (87, 88) durch übermäßige natürliche Infektion.

Eber (89, 81, 90) hat seine Versuche 1914 abgeschlossen und kommt zu dem Ergebnis, daß neben der Bovovakzination, Impfung mit Tauruman und nach Heymans auch der Klimmersche Impfstoff nicht imstande ist, Rindern einen ausreichenden Schutz gegen die natürliche Tuberkuloseansteckung zu verleihen. Auch sprechen seine Erfahrungen nicht dafür, daß diese Verfahren in Verbindung mit strengen prophylaktisch-hygienischen Maßnahmen mehr zu leisten vermögen, als die konsequente Durchführung dieser Maßnahmen für sich allein zu leisten vermag. Bei Durchsicht der von Eber angegebenen Einzelheiten ist erkenntlich, daß nur auf einem Gute (III) die Klimmerschen Maßnahmen insgesamt durchgeführt worden sind und dort, „ein gewisser Fortschritt in der Tuberkulosebekämpfung gegen früher zu verzeichnen war, der sich hauptsächlich durch eine Verminderung der früher nicht selten vorkommenden schweren Tuberkuloseerkrankungen im Stalle zu erkennen gab“. Aus dem Anhalten dieser Besserung, 1½ Jahre über die letzten Impfungen hinaus, während welcher Zeit das freiwillige staatlich anerkannte Tuberkulosestillungsverfahren durchgeführt wurde, schließt Eber, daß diese Besserung nicht dem Impfschutz, sondern ausschließlich den hygienischen Maßnahmen zu verdanken sei. Da Klimmer die Dauer des Impfschutzes in Übereinstimmung mit den Erfahrungen bei allen aktiven Immunisierungen mit einem Jahre annimmt, so hat Eber den Bestand 1½ Jahre über die Wirkung des Klimmerschen Verfahrens hinaus beobachtet. Ob diese Zeit bei der Chronizität der Tuberkulose zu obigen Schlußfolgerungen berechtigt, dürfte bezweifelt werden können. Bezüglich der Unhaltbarkeit der Eberschen Schlußfolgerungen aus den Tuberkulinproben sei auf die oben zitierte Arbeit Levys (S. 27) verwiesen.

Dem Urteile Ebers stehen aber nun eine ganze Reihe günstiger Urteile von Autoren [Glöckner (91), Engdahl (92), Hauptmann (93), Johne (94), Kreutzer (95), Rudert (96)] gegenüber, die das Verfahren in der Praxis durchgeführt haben, oder es an ihrem Viehstande haben durchführen lassen. Zahlenmäßige Angaben bringt Klimmer (l. c.):

Von den 89 Impflingen, die zur Zeit der ersten Schutzimpfung noch nachweislich frei von Tuberkulose waren, sind bei der Untersuchung post mortem 87 frei von Tuberkulose befunden worden, während 2 Tiere (aus Beständen, wo die hygienischen Maßnahmen entgegen der Vorschrift nicht durchgeführt worden waren) geringfügige tuberkulöse Veränderungen erkennen ließen. Bei 49 Rindern lag die Impfung bis zu 1 Jahr, bei 23 1—2 Jahre, bei 11 2—3 Jahre und bei 6 Rindern 3—4 Jahre zurück.

Von großer Bedeutung für eine Tilgung der Tuberkulose mit Klimmers Verfahren ist neben dieser relativ schützenden Kraft des Antiphymatols, seine durch viele Mitteilungen von Tierärzten und Landwirten [Glöckner (91), Hauptmann (93), Rothenbach (97), Kühne (98), Askanazy (94) u. a.] belegte Heilwirkung. Klimmer (l. c.) gibt darüber an, daß von 112 bei Beginn des Verfahrens reagierenden Rindern 33 bei der Fleischbeschau als frei von Tuberkulose befunden wurden, 14 zeigten neben älteren auch frische Veränderungen, während die übrigbleibenden 65 tuberkulösen heilgeimpften Rinder bei der Obduktion deutliche Abkapselung (Verheilung) der bestandenen tuberkulösen Veränderungen und absolut keine frischen Prozesse erkennen ließen.

Das Urteil über Klimmers Verfahren ist etwa in folgendem zusammenzufassen: Vollkommen übereinstimmend ist festgestellt worden, daß das Antiphymatol für die Impflinge völlig unschädlich ist und daß die Impfungen für den Tierarzt, das Stallpersonal sowie die Konsumenten von Fleisch und Milch absolut ungefährlich sind. Der Impfstoff gewährt nach den von Klimmer (99) und Schnürer (zit. nach Klimmer [84]) durchgeführten Versuchen mit nachfolgender Infektion eine Widerstandskraft, die für die normalen natürlichen Stallverhältnisse, wie sie bei Berücksichtigung von Klimmers hygienischen Maßnahmen ohne schwere wirtschaftliche Eingriffe zu erreichen sind, genügend ist. Dies wird aus den Erfahrungen der Praxis bestätigt. Bei tuberkulösen Rindern wird durch Impfung mit Antiphymatol ein weitgehender (bis zu 98% der geimpften Tiere betreffender) Heilerfolg erreicht, insofern als der Prozeß zum Stillstand kommt. Die Schutz- und Heilimpfungen mit Antiphymatol in Gemeinschaft mit den hygienischen Maßnahmen bilden nach den vorliegenden Berichten ein geeignetes Verfahren zur Bekämpfung und endgültiger Tilgung der Tuberkulose. Die Mitarbeit der Landwirte an dem Verfahren dürfte bei dem zum Teil in kurzer Zeit und prägnant in die Erscheinung tretenden Heilerfolge und dem damit verbundenen unmittelbaren Vorteile leichter zu erreichen sein, als dies mit den Verfahren der Fall ist, die nur mittelbar durch rechtzeitige Ausmerzungen tuberkulöser Tiere dem Landwirte nicht so augenfällige Vorteile verschaffen.

### Staatliche Bekämpfung der Tuberkulose.

Die staatliche Bekämpfung der Tuberkulose richtet sich im allgemeinen nur gegen die Rindertuberkulose, wodurch aber auch die Schweinetuberkulose,

die mit geringen Ausnahmen stets durch Milch oder Milchrückstände tuberkulöser Rinder verursacht wird; gleichzeitig mitgetroffen wird. Ein Bericht über die staatlichen Bekämpfungsmaßnahmen außerdeutscher Länder muß vorläufig zurückgestellt werden, weil der Stand der Gesetze dieser Länder mangels neuerer Literatur aus den feindlichen Staaten zur Zeit nicht festgestellt werden kann.

Im Deutschen Reiche ist der offizielle Kampf gegen die Rindertuberkulose (auf die Tuberkulose anderer Haustiere erstreckt sich der Kampf nicht) durch das Viehseuchengesetz (V.G.) vom 26. Juni 1909 und die Ausführungsvorschriften des Bundesrats zum Viehseuchengesetze (B. V.) vom 7. Dezember 1911 bestimmt. Außerdem haben die einzelnen Länder Ausführungsbestimmungen dazu erlassen, die kurz vor dem Inkrafttreten des Reichsgesetzes am 1. Mai 1912 bekannt gegeben worden sind.

Ohne die einzelnen Paragraphen der Gesetze hier anzuführen, sei das Verfahren beim offiziellen Kampfe gegen die Tuberkulose in seinen Hauptphasen hier kurz angegeben.

Vorausschicken möchte ich, daß unter den „Vorschriften zum Schutze gegen die ständige Seuchengefahr“ in den Bundesratsvorschriften unter „Nr. 6 Molkereien“ (B. V. §§ 25—30) gemäß § 17 Nr. 5 d. V.G. Vorschriften zur Verhütung der Verstreung von tuberkulösem Material und der Übertragung von Tuberkulose auf das Vieh durch Tuberkelbazillen enthaltende Molkereirückstände aufgenommen sind, deren Bedeutung ich schon oben (S. 384) gewürdigt habe.

Der Vorgang bei der gesetzesgemäßen Tuberkulosebekämpfung ist folgender. Nach § 10, Abs. 12 in Verbindung mit § 9 d. V.G. ist der Besitzer sowie eine Reihe anderer einzeln aufgeführter Personen und Berufsstände verpflichtet, der Polizeibehörde „äußerlich erkennbare Tuberkulose des Rindviehes, sofern sie sich in der Lunge in vorgeschrittenem Zustande befindet, oder Euter, Gebärmutter oder Darm ergriffen hat“, anzuzeigen.

Gemäß § 11 V.G. hat die Polizeibehörde sofort, nachdem äußerlich erkennbare Tuberkulose oder ein Verdacht einer solchen (im Sinne des § 10 Abs. 12 V.G.) zu ihrer Kenntnis gelangt ist, den beamteten Tierarzt zuzuziehen und inzwischen dafür zu sorgen, daß im ersteren Falle die Kranken mit Tieren aus anderen Ställen nicht in Berührung kommen. Das weitere Vorgehen des beamteten Tierarztes ist unter den „Vorschriften zur Bekämpfung der einzelnen Seuchen“ unter „Nr. 12 Tuberkulose des Rindviehes“ vom Bundesrate näher bestimmt, wobei unter Tuberkulose die „Tuberkulose des Rindviehes im Sinne des § 10, Abs. 1, Nr. 12 des Gesetzes zu verstehen“ ist.

Der beamtete Tierarzt stellt „einfachen Tuberkuloseverdacht“ fest, wenn mindestens

a) „Rasselgeräusche im Bereiche der Lungen und freiwilliger Husten bei Ausschluß anderer Ursachen“ — Bronchialkatarrh, Lungenentzündung usw. — sowie Störung der Ernährung“ (Lungentuberkulose);

b) „harte, schmerzlose, nicht vermehrt warme Anschwellung eines oder mehrerer Eutervierviertel“ — ohne sinnfällige Veränderung der Milch — „sowie Vergrößerung der Euterlymphdrüsen“ (Eutertuberkulose) als Krankheitsmerkmale bestehen. Die Krankheitsmerkmale von Gebärmutter- und Darmtuberkulose sind unter c und d ebenfalls im Anhang I zu Abschnitt II 12 B.V. angeführt.

Das Vorhandensein der Tuberkulose ist als in hohem Grade wahrscheinlich anzusehen, wenn durch die Untersuchung festgestellt ist, daß mindestens folgende Krankheitsmerkmale bestehen:

a) „Rasselgeräusche im Bereiche der Lungen in erheblicherer Ausbreitung und anfallsweise auftretender, matter und tonloser Husten bei Ausschluß anderer Ursachen, sowie starke und fortschreitende Störung der Ernährung,

oder Rasselgeräusche im Bereiche der Lungen mit freiwillig auftretendem Husten, ferner Störung der Ernährung und Vorhandensein harter, scharf abgegrenzter Knoten in fühlbaren Lymphdrüsen oder unzweifelhafter Erscheinungen der Tuberkulose eines anderen Organs — wie eines Gelenkes, der Augen, Gehirnhäute, Hoden —,

oder Rasselgeräusche im Bereiche der Lungen mit freiwillig auftretendem Husten, ferner Störung der Ernährung und häufigerem ohne erkennbare Ursache auftretendem Aufblähen, sofern vollkommen zuverlässige Angaben hierüber vorliegen“ (Lungentuberkulose);

b) „harte, knotige, schmerzlose, nicht vermehrt warme Anschwellung eines oder mehrerer Euterviertel, ohne daß die Milch aus dem oder den erkrankten Eutervierteln sinnfällig verändert ist oder anfänglich verändert war, und Vergrößerung der Euterlymphdrüsen sowie stark fortschreitende Störung der Ernährung,

oder die gleichen Erscheinungen an dem Euter und den Euterlymphdrüsen und Vorhandensein von harten, scharf abgegrenzten Knoten in den vergrößerten Euterlymphdrüsen“ (Eutertuberkulose).

Unter c und d sind dann noch die Krankheitsmerkmale aufgeführt, die bestehen müssen, um das Vorhandensein von Gebärmuttertuberkulose und äußerlich erkennbarer Darmtuberkulose als in hohem Grade wahrscheinlich anzusehen.

Im Anhang II zu d. B.V. Abschnitt II, Nr. 12 ist die „Ausführung der klinischen Untersuchung“, im Anhang III unter „bakteriologische Untersuchung“ sowohl die Probeentnahme als auch die Ausführung der bakteriologischen Untersuchung selbst genauer festgelegt.

Das Vorhandensein der Tuberkulose ist als festgestellt anzusehen, wenn bei einem Tiere einfacher Tuberkuloseverdacht oder die hohe Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins der Tuberkulose festgestellt und in den Ausscheidungen aus der Lunge, aus dem Euter, aus der Gebärmutter oder aus dem Darne Tuberkelbazillen ermittelt sind. Werden Tuberkelbazillen bei einem Tiere ermittelt, bei dem die klinischen Verdachtsmerkmale (vgl. oben) nur zum Teile vorliegen, so ist das Vorhandensein der Tuberkulose als festgestellt anzusehen, wenn bei einer frühestens 4 Wochen nach der ersten Untersuchung vorgenommenen zweiten Untersuchung abermals Tuberkelbazillen in den Ausscheidungen ermittelt werden (§ 300 Abs. 3 B.V.).

Gemäß § 301, Abs. 1 B.V. hat der beamtete Tierarzt den ganzen Bestand auf Tuberkulose zu untersuchen, wenn bei einem Rinde das Vorhandensein der Tuberkulose festgestellt oder in hohem Grade wahrscheinlich ist oder wenn ein Rind der Tuberkulose verdächtig ist.

Geschieht eine der drei Feststellungen auf dem Transporte, Markte, Nutz- oder Schlachtviehhofe oder öffentlichen Schlachthause, oder wenn es frisch angekauft ist, oder wird die Tuberkulose erst bei einem geschlach-

teten oder verendeten Rinde erkannt, so findet eine Ermittlung des Seuchenstandes bei den Rindern, mit denen das kranke oder verdächtige vorher in einem Stalle gestanden hat, nur insoweit statt, als dies durch die Landesregierung angeordnet wird (§ 301 Abs. 3).

Das weitere Verfahren nach Feststellung der Seuche oder des Verdachtes durch den beamteten Tierarzt ist durch den § 61 des Gesetzes und die §§ 302—314 der Bundesratsvorschriften bestimmt.

Nach dem Gesetze (§ 61, Abs. 1) kann die Tötung von Tieren angeordnet werden, bei denen das Vorhandensein der Tuberkulose im Sinne des § 10, Abs. 1, Nr. 12 festgestellt oder in hohem Grade wahrscheinlich ist. Die Bestimmungen über die Tötung der Tiere trifft die Landesregierung (B.V. § 302). Die Landesregierungen haben mit Ausnahme der Eutertuberkulose die Tötung solcher gefährlich tuberkulöser Tiere von dem Anschluß der betreffenden Verbände an ein staatlich anerkanntes freiwilliges Tuberkulosestillungsverfahren abhängig gemacht (vgl. oben), was mit der Begründung zum Entwurfe des Viehseuchengesetzes (Bundesratsdrucksache Nr. 147/1906) nicht in Übereinstimmung zu bringen sein dürfte, die u. a. lautet: „Es ist vermieden worden, den Behörden die Anordnung der Tötung zwingend vorzuschreiben, sowohl deswegen, weil es die Vorsicht gebietet, sich für den immerhin möglichen Fall künftiger ungünstiger Erfahrungen die Einstellung oder Beschränkung der Tötung auch ohne Gesetzesänderung offen zu halten, als auch weil selbst bei grundsätzlicher Anwendung der Tötungsbefugnis immerhin besondere wirtschaftliche oder örtliche Verhältnisse Ausnahmen rechtfertigen können. Allerdings muß davon ausgegangen werden, daß zunächst die Anordnung der Tötung als Regel festzuhalten sein wird.“ (Zit. nach Edelmann: Die Viehseuchengesetzgebung des Deutschen Reichs und des Königreichs Sachsen. Dresden 1912. 936). Ohne ungünstige Erfahrungen abzuwarten, ist von Anfang an und im ganzen Reiche eine möglichst weitgehende Einschränkung der, Tötungsbefugnis die Regel gewesen.

Wird die Tötung nicht angeordnet oder wird sie aufgehoben, so sind (§ 61 Abs. 2 V.G.) gegen die Weiterverbreitung der Krankheit Schutzmaßregeln zu erlassen und die Tiere zu kennzeichnen.

Die Milch von Kühen, bei denen das Vorhandensein von Tuberkulose festgestellt oder in hohem Grade wahrscheinlich ist, darf nur nach Pasteurisierung weggegeben oder verwertet werden, während Milch eutertuberkulöser Kühe auch nach dem Erhitzen weder als Nahrungsmittel für Menschen noch zur Herstellung von Molkereierzeugnissen verwendet werden darf (§ 61, Abs 3 u. 4 V.G.).

In den Bundesratsvorschriften sind diese Gesetzesbestimmungen weiter ausgeführt; danach kann unter gewissen Voraussetzungen die Tötung aufgeschoben werden, in der Regel aber nicht über 6 Wochen (§ 303), die Absonderung kann durch besondere Aufstellung im gemeinsamen Stalle bewirkt werden (§ 304); die Verkehrs- und Nutzungsbeschränkungen (§ 305, Abs. 1) erstrecken sich auf ein Verbot, die Tiere innerhalb des Stalles oder Gehöftes anders aufzustellen oder sie aus dem Gehöft zu entfernen, oder sie mit den übrigen Rindern des Bestandes aus einer gemeinsamen Tränkeinrichtung zu tränken. Die Polizeibehörde und der beamtete Tierarzt haben den Besitzer auf die Gefahr der Tuberkuloseübertragung durch unzureichend erhitzte Milch hinzuweisen, ihn mit den freiwilligen Maßnahmen zur Tuberkulosebekämpfung

bekannt zu machen und ihm aufzugeben, verdächtige Veränderungen, die am Euter einer wegen Lungen-, Gebärmutter- oder Darmtuberkulose abgeordneten Kuh auftreten, der Polizeibehörde anzuzeigen (§ 305<sub>2</sub>). Die Art der Kennzeichnung ist nach § 306 der Landesregierung überlassen. Die §§ 307—310 enthalten Bestimmungen für besondere Fälle und über die Aufhebung der Maßnahmen, wenn die Krankheitserscheinungen, die das Vorhandensein der Tuberkulose in hohem Grade wahrscheinlich machten, verschwunden sind. Endlich sind noch im § 315 (B.V.) Desinfektionsmaßnahmen vorgeschrieben, deren Ausführung im § 27, Abs. 2 der Anlage A zu den Bundesratsvorschriften bestimmt sind und gemäß § 13 derselben Anlage in Reinigung und nachfolgender Tünchung der Stalldecken, Wände, Pfosten, Pfeiler, Standscheiden, Türen, des Fußbodens nebst Jaucherinnen und der Gerätschaften mit dünner Kalkmilch oder Chlorkalkmilch sowie in Bepinselung der Eisenteile mit verdünntem Kresolwasser oder mit Karbolsäurelösung zu geschehen hat.

Die Entschädigungsfrage ist durch das Reichsgesetz insofern geregelt, als gemäß § 66, Abs. 1 für die Tiere, die auf polizeiliche Anordnung getötet oder nach dieser Anordnung an derjenigen Krankheit gefallen sind, die zu der Anordnung Veranlassung gegeben hat, Entschädigung zu gewähren ist. Gemäß § 67 (V.G.) sind die Bestimmungen darüber, 1. von wem die Entschädigung zu gewähren und wie sie aufzubringen ist, 2. wie die Entschädigung im einzelnen Falle zu ermitteln und festzustellen ist, von den Einzelstaaten zu treffen, jedoch mit der Maßgabe, daß die Entschädigungen für Tiere, die auf polizeiliche Anordnung getötet worden sind, aus Staatsmitteln bestritten werden müssen, a) in vollem Umfange, wenn die Tiere nicht mit der Seuche behaftet waren, derentwegen die Tötung angeordnet worden ist und c) mindestens zu einem Drittel, wenn sie mit Tuberkulose (im Sinne des § 10, Abs. 1, Nr. 12) behaftet waren.

Gemäß § 68 ist der Entschädigung der gemeine Wert des Tieres zugrunde gelegt, und zwar bei Tuberkulose unter Berücksichtigung des durch die Seuche erlittenen Minderwertes (vgl. S. 417). Die Entschädigung beträgt bei Tuberkulose  $\frac{4}{5}$  des so berechneten Wertes. Keine Entschädigung wird gewährt unter anderem für Tiere, bei denen Tuberkulose innerhalb von 270 Tagen nach der Einfuhr in das Reichsgebiet festgestellt wird (§ 70, Abs. 3).

Die Feststellung des einfachen Verdachts auf Tuberkulose und der hohen Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins dieser Seuche geschieht also auf Grund der Unterlagen, die Ostertag, Kästner und Krautstrunk gefunden haben und die oben als Grundlage des Ostertagschen Verfahrens näher geschildert sind. Die vollkommen unerklärliche Bestimmung (B.V. § 300, Abs. 3) des zweimaligen bakteriologischen Nachweises der Tuberkelbazillen in den Fällen, wo der klinische Symptomenkomplex für die Begriffe „einfacher Verdacht“ und hohe Wahrscheinlichkeit nicht vollständig vorliegt, beleuchtet Rautmann ([71] 1913/14, S. 13) mit folgenden Zahlen: Bei 42028 untersuchten Tieren ließ sich nämlich nur in 223 Fällen ein anzeigepflichtiger Verdacht auf Lungentuberkulose feststellen, von denen 143 mal diese Krankheitsform bakteriologisch bestätigt wurde. Demgegenüber ist die Lungentuberkulose in 483 Fällen durch Untersuchung des Lungenschleims ermittelt. Hieraus ist die Unvollkommenheit der in den Bundesvorschriften, Anhang zu Abschnitt II, Nr. 12, fest-

gelegten klinischen Merkmale zu ersehen, die den Verdacht der Tuberkulose begründen. Einerseits wird dadurch nur knapp  $\frac{1}{3}$  aller Fälle von offener Lungentuberkulose getroffen und andererseits hat nur knapp  $\frac{2}{3}$  von den auf Grund der Symptome verdächtigen Tieren Tuberkelbazillen ausgeschieden. Die Fehlresultate sind also hier noch erheblich höher, als nach dem reinen Ostertagschen Verfahren. Die sogenannten anerkannten freiwilligen Tuberkulosestillungsverfahren gründen aber ihre Maßnahmen zur Feststellung des Vorhandenseins offener Tuberkulose auf die genannten Merkmale der Bundesratsvorschriften, stellen also darnach eine ganz bedeutend minderwertige Form gegenüber dem ursprünglichen Ostertagschen Verfahren dar. Nach Rautmann (l. c.) dürften die anzeigepflichtigen Fälle von Euter- und Gebärmuttertuberkulose nur zu  $\frac{1}{6}$  bzw.  $\frac{1}{11}$  der durch die bakteriologische Prüfung zu ermittelnden aufgefunden werden. Verdacht auf Euter- bzw. Gebärmuttertuberkulose wurde 11 mal bzw. 1 mal ermittelt und bakteriologisch bestätigt, während 56 mal Eutertuberkulose und 11 mal Gebärmuttertuberkulose festgestellt wurde, wenn als Maßstab für die tierärztliche Feststellung nicht die im Anhang zu Abschnitt II, Nr. 12 befindliche Anweisung zugrunde gelegt wurde. Selbst bei einheitlichem besten Willen aller Landwirte würde bei Durchführung der vom Reich beabsichtigten Maßnahmen eine Tilgung der Tuberkulose unmöglich sein (Eber [72], s. o.). Eine Eindämmung der gefährlichen Tuberkuloseformen um die Hälfte, was als günstigster Erfolg der vieljährigen Durchführung des viel weitergehenden Ostertagschen Verfahrens erhofft werden kann, würde andererseits kaum als Erfolg einer Tuberkulosebekämpfung genügen, von der man, wenn auch erst in langer, so doch absehbarer Zeit ein Ende in Form der Tilgung erwartet.

Was nun die Bereitwilligkeit der Landwirte angeht, an der Erfüllung der staatlichen Vorschriften mitzuarbeiten, so ist durch die einzelstaatlichen Verordnungen die Absicht des Bundesrates, die Allgemeinheit zur Tragung der Kosten bei der die allgemeine Wirtschaft schwer schädigenden und die Menschen schwer gefährdenden Seuche zu einem Drittel heranzuziehen, erheblich beschränkt worden. Wie schon oben ausgeführt, darf die Tötung bei festgestelltem Vorhandensein offener Tuberkulose, soweit sie Lunge, Darm und Gebärmutter betrifft, nur angeordnet werden, wenn der Besitzer seine Herde einem freiwilligen staatlich anerkannten Tuberkulosestillungsverfahren angeschlossen hat, und soweit sie das Euter betrifft nur nach Genehmigung des Landwirtschaftsministers (Preußen), während sie in Sachsen angeordnet werden muß (Verordn. d. Wirtsch. Min. v. 17. Juni 1919). In praxi liegen also die Verhältnisse so, daß Tiere, bei denen offene Tuberkulose (außer Eutertuberkulose) festgestellt ist, zwar den Verkehrs- und Nutzungsbeschränkungen unterliegen, ihre Tötung aber ohne weiteres nicht angeordnet werden kann. Das Tier bleibt ev. monatelang im Stalle, ohne daß eine Entfernung dieser gefährlichen Ansteckungsquelle erzwungen werden kann. Andererseits setzt sich der Besitzer, der pflichtgemäß einen Tuberkuloseverdacht meldet, der Gefahr aus, alle Unannehmlichkeiten der gesetzlichen Vorschriften auf sich zu nehmen, ohne die Vorteile des Gesetzes in Anspruch nehmen zu können, wenn sein Bestand nicht dem freiwilligen Stillungsverfahren angeschlossen ist.

Ostertag (100), als Direktor der Veterinärabteilung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes, „scheint diese Art des Vorgehens die richtige zu sein, weil

die Tötung der mit offener Tuberkulose behafteten Rinder allein, ohne die Durchführung weitergehender, freiwilliger Tuberkulose Tilgungsmaßnahmen, nicht zu dem Ziele der allmählichen Eindämmung und Unterdrückung der Tuberkulose führt. Die staatliche Zwangstötung der mit offener Tuberkulose behafteten Rinder unter Schadloshaltung des Besitzers muß für diesen der Antrieb für die Durchführung einer systematischen Tuberkulose Tilgung werden. Unter dieser Voraussetzung erfüllt die staatliche Tuberkulosebekämpfung ihren Zweck ganz.“ Mießner (101) berichtet diese Hoffnung des Staates und äußert sich u. a.: „Wenn diese Ansicht zuträfe, dann würde in der Tat das erreicht sein, was man nur wünschen könnte, nämlich eine allgemeine Beteiligung der Landwirtschaft an der Tuberkulosebekämpfung, welche allein eine Eindämmung der Tuberkulose zur Folge haben kann. Andererseits ist die Gefahr nicht zu verkennen, daß die Besitzer nicht angeschlossener Herden, um den Unbequemlichkeiten der Absonderung tuberkulöser Tiere, die noch dazu mit pekuniären Einbußen verbunden sind, zu entgehen, die Seuche verheimlichen.“ Trotz des großen Anstieges der Zahlen der dem Tilgungsverfahren angeschlossenen Rinder in den ersten Jahren 1912 bis 1914 lassen die Berichte der mit der Durchführung der bakteriologischen Arbeiten betrauten Institute klar erkennen, daß der Anzeigepflicht in keiner Weise genügt worden ist.

So sind z. B. in den Berichten für das Veterinärwesen im Kgr. Sachsen für die Jahre 1913 und 1914 Angaben von Bezirkstierärzten und des Landes-tierarztes enthalten, die deutlich aussprechen, „daß der Anzeigepflicht nur sehr mangelhaft genügt wird“, oder „daß die Anzeigepflicht seitens der Besitzer und der Tierärzte, den hierüber bestehenden Vorschriften zuwiderlaufend, ganz ungenügend beachtet wird“, oder daß „die veterinärpolizeiliche Bekämpfung immer noch unbekannt“ ist. Danach dürfte Mießner wohl mit seiner Befürchtung nur zu sehr recht behalten haben. In denselben Berichten sind Hinweise darauf enthalten, daß die staatliche Zwangstötung tatsächlich ein Antrieb gewesen ist, sich dem Tilgungsverfahren anzuschließen, und gleichzeitig auch deutliche Angaben über seine Durchführung. „Die angeordneten Bekämpfungsmaßnahmen werden nur lässig erfüllt; „freilich ließen die meisten Anschlüsse erkennen, daß nicht die Absicht ernster Tuberkulosebekämpfung in ihren Beständen, als vielmehr die Aussicht auf Entschädigung die Besitzer veranlaßte, sich dem freiwilligen Tilgungsverfahren anzuschließen“. „Die Besitzer legen der freiwilligen Tuberkulose Tilgung immer mehr den Wert einer Versicherung bei, die ihnen durch das Verfahren obliegenden Maßnahmen vernachlässigen sie dabei nicht selten vollkommen.“ Ostertags Ansicht und Hoffnung hat sich also als schwerer Irrtum erwiesen. Tatsächlich hat die staatliche Tuberkulosebekämpfung ihren Zweck bisher gar nicht erfüllt. Ob die in den neuen Landesverordnungen enthaltenen Änderungen uns einer Bekämpfung dieser Seuche näher bringen werden, ist sehr zu bezweifeln. Bestenfalls gelingt es, die ärgsten Auswüchse zu vermeiden, die nach Eber (72) zu einem völligen Fehlschlage dieses Verfahrens in Sachsen geführt hätten, wenn nicht der Krieg die weitere Durchführung unterbrochen hätte.

Dammann (zitiert nach Mießner [101]) hat mit Recht darauf hingewiesen, daß die Beschränkung der Ermittlung der Seuche auf die Fälle, in denen ein seuchenkrankes oder verdächtiges Rind noch lebend im Bestande festgestellt

worden ist, den wirklichen Verhältnissen nur wenig Rechnung trägt, da ein Rind für den Fall, daß es erst nach dem Verenden oder nach der Schlachtung oder auf dem Markt als tuberkulös ermittelt wurde, doch unter seinen früheren Stallgenossen denselben Schaden angerichtet haben kann. In Sachsen ist laut Verordnung vom 15. Juni 1919 die bei Schlachtung von Kälbern bis zu 3 Monaten festgestellte Tuberkulose dem für den Herkunftsort des Kalbes zuständigen Bezirkstierarzt anzuzeigen, der hierauf den Bestand und insbesondere die Kuh, von der das tuberkulöse Kalb stammt, zu untersuchen hat.

Hauptsächlich ist aus dem Angeführten zu ersehen, daß das Reichsgesetz und die zugehörigen Bundesratsvorschriften eine ganze Reihe von Anordnungen enthalten, deren durchgreifendste Maßnahmen aber allein von den maßgebenden Stellen der Länder als ungenügend für eine Bekämpfung betrachtet und deshalb als Anreiz für den Anschluß an ein sogenanntes freiwilliges Tuberkulose-tilgungsverfahren benützt wird. Dieses stellt durch die feste Umgrenzung der Begriffe „Verdacht“ und „hohe Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins der Tuberkulose“ mit Hilfe der klinischen Merkmale eine abgeschwächte Form des Ostertagschen Verfahrens dar. Über dieses letztgenannte Verfahren liegen Berichte über Erfolge außer allgemein gehaltenen Meinungsäußerungen nicht vor; soweit die Ergebnisse von Untersuchungen bei Durchführung des Verfahrens zu bewerten sind, kann von einem Erfolg nicht die Rede sein. Mir erscheint es ratsam unter den gegebenen Verhältnissen — eine Verbesserung der staatlichen Maßnahmen ist wohl in absehbarer Zeit nicht zu erwarten — neben dem freiwilligen Tuberkulose-tilgungsverfahren das Klimmersche Verfahren durchzuführen, das ja bezüglich der hygienischen Maßnahmen sehr viele Berührungspunkte mit jenem hat. Der Impfschutz gleicht dann die Mängel der klinischen Diagnostik aus, so daß das allmähliche Heranwachsen eines tuberkulosefreien Bestandes in absehbarer Zeit erwartet werden kann.

#### Literatur.

1. Johne, A., Die Geschichte der Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose des Rindes und die sich hieran knüpfenden mediz. und veterinärpolizeilichen Konsequenzen. Leipzig 1883, Vogel und Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin u. vergl. Pathol. 9.
2. Möllers, Der Typus der Tuberkelbazillen bei menschlicher Tuberkulose. Veröffentl. d. Rob. Koch-Stiftung. H. 11/12.
3. Fraser, J., The relative prevalence of human and bovine types of tubercle bacilli in bone and joint tuberculosis occurring in children. Journ. of exp. Med. 16, S. 432.
4. — The etiology and pathology of bone and joint tuberculosis. Journ. Amer. Med. Assoc. 64. Nr. 1. S. 17. 1915.
5. Mitchell, Ph., Report on the infection of Children with the bovine Tubercle Bacillus. Brit. Med. Journ. Jan. 17. 1914.
6. — Tuberculous milk in Edinburgh: Its relation to surgical tuberculosis in children. The Veterinary Record. July 4. 1914.
7. Hart und Rabinowitzsch, L., Beitrag zu der Frage nach der Häufigkeit der Infektion des Menschen mit dem Typus bovinus des Tuberkelbazillus in den Kriegsjahren. Zeitschr. f. Tuberk. 27, S. 334. 1917.
8. Rabinowitzsch, L., Über die Bedeutung der Rinderbazillen für den Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 4. S. 77.
9. Seifert, W., Über die Verbreitung der Tuberkulose unter den Tieren. Inaug.-Diss. Leipzig 1919. Auszugsweise auch in Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 32.

10. Siedamgrotzky, Die veterinärpolizeiliche Bekämpfung der Tuberkulose des Rindes. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 24, S. 64.
11. Klimmer, Handbuch der Serumtherapie und Serumdiagnostik in der Veterinärmedizin von Klimmer und Wolff-Eisner. S. 132.
12. — Die Häufigkeit, Bedeutung und spezifische Diagnostik der Rindertuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 19, H. 3.
13. Gläser, Die Krankheiten des Schweines. Hannover 1912.
14. Hoffmann, Tuberkulose. Neue Zeitschr. f. Vet.-Med. 1882. S. 137.
15. Lydtin, De la phthisie pulmonaire. Bruxelles 1883 und Perlsucht. Berl. Arch. 1883. S. 1. Zit. nach Eilenberger und Schütz, J. B.
16. — Die Perlsucht und ihre Bekämpfung. Tierärztl. Mitteil. Ver. bad. Tierärzte. 22. Jahrg. Nr. 5.
17. Dieckerhoff, Über veterinär-polizeiliche Bekämpfung der Tuberkulose. Tierärztl. Rundschau. Lemberg 1886.
18. Poppitz, Beiträge zur Veterinärhygiene in bezug auf die Perlsuchttuberkulose des Rindes. Monatsschr. d. Vereins der Tierärzte in Österreich. Jahrg. 11. S. 177.
19. Preuße, Die veterinärpolizeiliche Behandlung der Rindertuberkulose (Perlsucht). Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht. 32. Jahrg. S. 231.
20. Bollinger, Die Prophylaxis der Tuberkulose. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. 15, S. 447. 1889.
21. Cornet, Die Prophylaxe der Tuberkulose. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 5. Jahrg. S. 278. 1889.
22. Woronzow, Über Maßregeln gegen die Verbreitung der Tuberkulose. St. Petersburger Zeitschr. f. allg. Veterinärmed. 1890. S. 150.
23. Kitt, Die Kochsche Entdeckung von der Heilung der Tuberkulose. Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. II. S. 122.
24. 5. internat. tierärztl. Kongreß in Paris. Die Tuberkulose vom speziellen Standpunkte der Veterinär-Polizei und der öffentlichen Gesundheitspflege. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 16, S. 122.
25. Arloing, Einige Versuche über die heilende und vorbeugende Wirkung des Kochschen Tuberkulins. Journ. de méd. vét. etc. Lyon. 16. Jahrg. 42. S. 117, 227. Zit. nach Eilenberger-Schütz' Jahresber. 1891.
26. Niles, The Veterinarian. 67, S. 762. 1894.
27. Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten im Lehrbuch der allgemeinen Therapie und der therapeutischen Methodik; herausgegeben von Eulenburg und Samuel. 3, S. 948.
28. Koppitz, Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1905. S. 489.
29. Titze, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I. Abt. Referate. 47. 1910. Beiheft S. 191.
30. Pearson und Gilliland, Versuche über die Immunisierung von Rindern gegen die Tuberkulose. Übersetzt in Fortschr. d. Vet.-Hygiene. 1, Heft 8 ff.
31. Haupt, Über das Tuberkulin als Heilmittel, zugleich ein Beitrag über Tuberkuloseimmunitätsfragen. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 1914. Nr. 2—4.
32. McFadyean, Experiments regarding the immunisation of cattle against Tuberculosis. Journ. of comp. Pathol. and Therap. 14, S. 136. 1901.
33. Zwick und Titze, In Kolle-Wassermanns Handb. der path. Mikroorganismen. 2. Aufl. 5, S. 735.
34. Cornet, Die Verbreitung der Tuberkelbazillen außerhalb des Körpers. Zeitschr. f. Hyg. 5, S. 191.
35. Bang, B., Die Tuberkulose unter den Haustieren in Dänemark. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. 16, S. 352. 1890.
36. — Die Verwendung des Tuberkulins im Kampfe gegen die Tuberkulose des Rindviehes. Ebenda 22, 1896.
37. — Die Kochsche Lymphe als diagnostisches Mittel gegenüber der Tuberkulose des Rindes. Tijdsk. f. Vet. II. R. S. 25 u. 304.
38. — Über die Abtötung von Tuberkelbazillen bei Wärme. Zeitschr. f. Tiermed. 6, S. 81. 1902.
39. Klimmer, Veterinärhygiene. S. 288.
40. Bang, Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Haustieren. Bericht zum 6., 7. und 8. internat. tierärztlichen Kongreß.

41. Bang, Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehes in Dänemark. Tuberculosis 3, Nr. 5.
42. — Malm, Allan Höijer, Regnér und Svensson, Die Bekämpfung der Rindertuberkulose. Verhandl. der 1. allg. Vers. nord. Tierärzte. Maanedskr. f. Dyrloeger. 14, S. 213 u. 256. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1902. S. 54.
43. Regnér, Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in Schweden. Ref. nach Zeitschr. f. Tiermed. 5, S. 299. 1901.
44. — Dasselbe. Upsala 1905. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1906. S. 76.
45. — Bericht über den Kampf gegen Tuberkulose der Rinder in Schweden bis 1909. Meddel. fr. Kongl. Landtbruksstyrelsen Nr. 149. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1910. S. 84.
46. — Einige statistische Daten aus unserem Tuberkulosekampfe. Svensk. Vet.-Tijdskr. 1913. S. 84.
47. — Bekämpfung der Tuberkulose unter den Haustieren. Bericht zum 7. u. 8. internat. tierärztl. Kongreß.
48. Malm, Dasselbe zum 7. internat. tierärztl. Kongreß.
49. Ujhelyi, Tuberkulinuntersuchungen in der Domäne Szili-Mezőgazdasági Szemle. Jahrg. XXIII. S. 4. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1905. S. 89.
50. — Tuberkulinprüfungen im Rinderbestande der Domäne Hédervár Allartorvosi Lapok. Jahrg. XXX. Nr. 51. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1907. S. 80.
51. — Tilgung der Tuberkulose auf der Domäne Nádasd-Ladány. Ebenda. Jahrg. XXXII. S. 416. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1909. S. 101.
52. — Die Tilgung der Tuberkulose in der Domäne Hédervár und die Züchtung des Niederungsviehes. Köztelek. S. 2929. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1910. S. 97.
53. — Bekämpfung der Tuberkulose unter den Haustieren. Bericht auf dem 8. internat. tierärztl. Kongr. Budapest 1905.
54. — Bekämpfung der Rindertuberkulose in der erzherzogl. Herrschaft Ungarisch-Altenburg. Landwirtsch. Revue. Wien 1906.
55. Hutyra, Beiträge zur Frage der Tilgung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tiermedizin. 8, S. 364. 1904.
56. Nelson, A report of the results of the continued injections of tuberculin upon tubercular cattle. Washington State Bull. 114, S. 3—15. 1914. Zit. nach Exp. Stat. Record. 82.
57. Lövy, Beiträge zur Tilgung der Rindertuberkulose. Allatarvosi Lapok. 23. Jahrg. S. 237.
58. Bastin, Die Tilgung der Tuberkulose auf der Domäne Weitra. Wien. Landwirtsch. Zeitg. 1908. Heft 29.
59. Strebel, Tuberkuloseentilgungsversuch bei der Simmenthaler-Stammviehherde in Hohenheim. Fühlings Landw. Zeitg. 50. Jahrg. 1901. Heft 4 ff.
60. Dieckerhoff, Die Reaktion des Rindes auf Tuberkulin gegenüber der Gewährleistung beim Viehhandel. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1896. Nr. 53.
61. Hinrichsen, Welche behördlichen Maßnahmen sind nach Feststellung der Tuberkulose bei Rindern durch Tuberkulin zu ergreifen? Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 7, S. 187.
62. Kinnef, Tuberculosis and tuberculin, a report. The Veterinarian. 70, S. 231.
63. Nandrin, Vollständige und dauernde Ausrottung eines Tuberkuloseleidens von großer Ausbreitung. L'Echo vét. 34, S. 499. Zit. nach Ellenberger-Schütz' Jahresber. 1906. S. 76.
64. Regnér, Einige Mitteilungen über den Kampf gegen die Rindertuberkulose in Schweden. Schwed. Festschr. zum 8. internat. Tuberkulosekongr. in Stockholm 1909.
65. — Erfahrungen über Rindertuberkulosebekämpfung. Stockholm 1911.
66. Ostertag, Ein Versuch zur Bekämpfung der Eutertuberkulose und der übrigen Formen der klinischen Tuberkulose des Rindes. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg. 1900. 10. Jahrg. S. 163.
67. — Über den heutigen Stand der Tuberkulinimpfung mit besonderer Berücksichtigung der mit diesem Mittel in der Praxis gemachten Erfahrungen. Ebenda S. 121.

68. Müller, Lindenau und Lange, Bericht über die Maßnahmen der Ostpreussischen Holländer Herdbuch-Gesellschaft zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. Festschrift zum 20jährigen Bestehen der Herdbuch-Gesellschaft zur Verbesserung des in Ostpreußen gezüchteten Holländer Rindviehes. Rich. Karl Schmidt & Co., Leipzig 1902.
69. Ostertag, Breidert, Kästner und Krautstrunk, Untersuchungen über die klinische und bakteriologische Feststellung der Tuberkulose des Rindes. Rich. Schötz, Berlin 1905.
70. Johne, Zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. Deutsche Landw. Presse 1909. S. 736.
71. Raebiger, Berichte über die Tätigkeit des bakteriologischen Instituts der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen von 1903 an, später bezüglich der Tuberkulosearbeiten von Rautmann erstattet.
72. Eber, Das freiwillige Tuberkulosebekämpfungsverfahren (nach Ostertag) als Hilfsmittel im Kampfe gegen die Rindertuberkulose. Rückblick und Ausblick. Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 28. Jahrg. 1918. Nr. 47 u. 48.
73. Krautstrunk, Abänderung der Bestimmungen über das freiwillige Tuberkulose-tilgungsverfahren. Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 1914. Nr. 29.
74. Schröder, Einige Abänderungsvorschläge zum freiwilligen Tuberkulosebekämpfungsverfahren nach dem Reichsviehseuchengesetze. Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 1913. Nr. 36/37.
75. Machens, Das freiwillig staatlich anerkannte Tuberkulose-tilgungsverfahren im Herzogtume Braunschweig. Ebenda 1915. Nr. 48.
76. — Die Ergebnisse des Tuberkulose-tilgungsverfahrens im Herzogtum Braunschweig. Ebenda 1916. Nr. 36.
77. — Das Tuberkulose-tilgungsverfahren im Herzogtum Braunschweig vom 1. April 1916 bis 1. April 1917. Ebenda 1917. Nr. 39/40.
78. Joest und Kracht-Palejeff, Untersuchungen über die Frühstadien der Milchdrüsentuberkulose des Rindes. Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere. 12, S. 299.
79. Mießner, Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in Preußen. Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 1919. S. 365.
80. Edelmann, Berichte über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für die Jahre 1910—1914.
81. Eber, Wie bewährt sich die Tuberkuloseschutz- und -heilimpfung der Rinder nach Prof. Dr. Heymans-Gent in der Praxis? Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere. 17, S. 68.
82. Schröder, Cotton, Mohler and Washburn, The vaccination of cattle against tuberculosis. 27 Ann. report of the bureau of animal industry. 1910. S. 327.
83. Rapports de la Commission belge chargée d'apprécier la valeur pratique de la methode employée par M. le Dr. Heymans pour la vaccination antituberculeuse des bovins. Bull. d. serv. de la police sanit. des animaux domest. 1912. 16. 30 avril. Ref. im Rev. gén. de méd. vét. 1912. S. 87.
84. Klimmer, Tuberkulosebekämpfung in dieses Lit.-Verz. Nr. 11. S. 158.
85. Edelmann, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen 1909. Klimmer, Erwiderung darauf. Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 18. Jahrg. S. 43 und Zeitschr. f. Tiermed. 14, S. 428.
86. Weber und Titze, Tuberkulosearbeiten a. d. k. Gesundheitsamt. Heft 10. Klimmer: Erwiderung darauf. Zeitschr. f. Tiermed. 14, S. 43.
87. Krautstrunk, Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren nach Klimmer. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere 10, S. 274. Klimmer, Erwiderung darauf. Ebenda 10, S. 375.
88. Krautstrunk, Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren mit Antiphymatol. Ebenda 15, Heft 1. Klimmer, Entgegnung darauf. Ebenda 15, Heft 2. Krautstrunk, Entgegnung auf Klimmers Entgegnung. Ebenda 15, Heft 3. Klimmer, Bemerkungen zu Krautstrunks Entgegnung. Ebenda 15, Heft 5.

89. Eber, Das Dresdner Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren für Rinder mit Hilfe nicht infizierter Impfstoffe nach Prof. Dr. Klimmer. Berl. Tierärztl. Wochenschrift 1909. S. 543 u. 666.  
Klimmer, Entgegnungen darauf. Ebenda Nr. 31. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere 14, S. 405. Zentralbl. f. Bakt. I. Ref. 46, S. 15.
90. Eber, Was lehren die vom Veterinärinstitute der Universität Leipzig in der Praxis ausgeführten Rinderimmunisierungen über die Bedeutung der Schutzimpfungen für die Bekämpfung der Rindertuberkulose? Zentralbl. f. Bakt. I. Orig. 78, S. 321.
91. Glöckner, Beitrag zur Impfung gegen die Tuberkulose der Rinder mit dem Klimmerschen nicht infektiösen Impfstoff. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1909. S. 292.
92. Engdahl, Impfung mit Dresdner Tuberkuloseimpfstoff. Tierärztl. Rundschau 1908. Nr. 41.
93. Hauptmann, Antiphymatol-Klimmer und Klimmersches Tuberkulose tilgungsverfahren. Tierärztl. Zentralbl. 1910. Nr. 34/35.
94. Askanazy, Bericht über den landwirtschaftlichen Kreisverein Liegnitz, 15. März 1911.
95. Kreutzer, Immunisierungsverfahren nach Klimmer. Münch. tierärztl. Wochenschrift 1910. Nr. 52. S. 874.
96. Rudert, Tilgung der Tuberkulose. Tierärztl. Rundschau 1911. S. 99.
97. Rothenbach, Versuche mit Antiphymatol. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. 53, 1911. Heft 4.
98. Kühne, Tuberkuloseschutzimpfung nach Klimmer. Deutsche landw. Presse 1911. S. 433.
99. Klimmer, Tuberkuloseschutzimpfung der Rinder mit nichtinfektiösen Impfstoffen. Zeitschr. f. Tub. 12, Heft 5 u. 6.
100. Ostertag, Die staatliche Bekämpfung der Rindertuberkulose im Deutschen Reiche. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1912. S. 452.
101. Mießner, Die Tuberkulosebekämpfung und das neue Reichsviehseuchengesetz. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1912. S. 503 u. 517.
102. — Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in Preußen. Deutsche tierärztl. Wochenschrift 27. Jahrg. Nr. 35.
103. Rautmann, Zit. nach Krueger, Die Argentinienfahrt deutscher Rinder. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1910. S. 782.
104. Ostertag, Bericht zum 9. internat. tierärztlichen Kongreß. „Staatliche Bekämpfung der Tuberkulose“.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9.

---

**Die Malaria.** Eine Einführung in ihre Klinik, Parasitologie und Bekämpfung. Von Prof. Dr. **Bernhard Nocht**, Obermedizinalrat, Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Generalarzt der Seew. II Hamburg, und Prof. Dr. **Martin Mayer**, Abteilungsvorsteher desselben Instituts, ord. Arzt am Res.-Laz. V, Abt. Tropeninstitut, Hamburg. Mit 25 Textabbildungen und 3 lithographischen Tafeln. 1918. Preis M. 11,—.

---

**Das wolhynische Fieber.** Von Privatdozent Dr. med. **Paul Jungmann**, Assistent der I. med. Klinik der Charité, Berlin. Mit 47 Abbildungen. 1919. Preis M. 12,—.

---

**Einführung in die experimentelle Therapie.** Von Prof. Dr. **Martin Jacoby**. Zweite, neubearbeitete Auflage. Mit 12 Textabbildungen. 1919. Preis M. 22,—.

---

**Handbuch der experimentellen Pharmakologie.** Unter Mitarbeit bewährter Fachmänner herausgegeben von Prof. **A. Heffter**, Berlin. In 3 Bänden. Zunächst erschien: Zweiter Band, 1. Hälfte. Mit 98 Textabbildungen. 1920. Preis M. 48,—.

---

**Handbuch der Ernährungslehre.** Erster Band: **Allgemeine Diätetik (Nährstoffe und Nahrungsmittel, allgemeine Ernährungskuren)**. Von Dr. **Carl von Noorden**, Geheimer Medizinalrat und Professor in Frankfurt a. M. und Dr. **Hugo Salomon**, Professor in Wien. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“. Allgemeiner Teil: Handbuch der Ernährungslehre. In 3 Bänden. Bearbeitet von C. von Noorden, H. Salomon, L. Langstein.) 1920. Preis M. 68,—.

---

**Die im Kriege 1914—1918 verwendeten und zur Verwendung empfohlenen Brote, Brotersatz- und Brotstreckmittel** unter Zugrundelegung eigener experimenteller Untersuchungen. Zugleich eine Darstellung der Brotuntersuchung und der modernen Brotfrage von Prof. Dr. med. et phil. **R. O. Neumann**, Geheimer Medizinalrat, Direktor des Hygienischen Institutes der Universität Bonn. Mit 5 Textabbildungen. 1920. Preis M. 28,—.

---

**Lehrbuch der Diätetik des Gesunden und Kranken.** Für Ärzte, Medizinalpraktikanten und Studierende. Nebst einem Anhang: Nährpräparate. Von Prof. Dr. **Th. Brugsch**. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. 1920. Gebunden Preis M. 20,—.

---

Hierzu Teuerungszuschläge.

---

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9.

---

**Grundriß der Hygiene.** Für Studierende, Ärzte, Medizinal- und Verwaltungsbeamte und in der sozialen Fürsorge Tätige. Von Prof. Dr. med. O. Spitta, Geh. Reg.-Rat, Privatdozent der Hygiene an der Universität Berlin. Mit 197 zum Teil mehrfarbigen Textabbildungen. Preis M. 36,—; gebunden M. 42,80.

---

**Repetitorium der Hygiene und Bakteriologie in Frage und Antwort.** Von Prof. Dr. W. Schürmann, Privatdozent an der Universität Halle a. S. Dritte Auflage. In Vorbereitung.

---

**Leitfaden der Mikroparasitologie und Serologie.** Mit besonderer Berücksichtigung der in den bakteriologischen Kursen gelehrteten Untersuchungsmethoden. Ein Hilfsbuch für Studierende, praktische und beamtete Ärzte. Von Professor Dr. E. Gotschlich, Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Gießen und Professor Dr. W. Schürmann, Privatdozent der Hygiene und Abteilungsvorstand am Hygienischen Institut der Universität Halle a. S. Mit 213 meist farbigen Abbildungen. 1920.  
Preis M. 25,—; gebunden M. 28,60.

---

**Hermann Lenhartz, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett.** Neunte, umgearbeitete und vermehrte Auflage von Professor Dr. Erich Meyer, Direktor der medizinischen Universitätsklinik in Göttingen. Mit 168 Abbildungen im Text und einer Tafel. 1920.  
Gebunden Preis M. 25,—.

---

**Das Tuberkulose-Problem.** Von Dr. med. et phil. Hermann v. Hayek, Innsbruck. Mit 46 Abbildungen im Text. 1920. Preis M. 26,—, geb. M. 30,—.

---

**Praktisches Lehrbuch der Tuberkulose.** Von Professor Dr. G. Deycke, Hauptarzt der inneren Abteilung und Direktor des Allgemeinen Krankenhauses in Lübeck. Mit 2 Textabbildungen. (Fachbücher für Ärzte. Band V.) 1920. Gebunden Preis M. 22,—.

---

**Infektionskrankheiten.** Von Prof. Georg Jürgens, Berlin. Mit 112 Kurven. (Fachbücher für Ärzte. Band VI.) 1920. Gebunden Preis M. 26,—.

---

Hierzu Teuerungszuschläge.

## Namenregister.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abel, R. **382**.  
 Abl **246**.  
 Abt **324**.  
 Adelmann 235, **247**.  
 Adler **274**.  
 Ahlborn **224, 245**.  
 Albrecht 251, **274**.  
 Alexander **274**.  
 Allan Højjer **430**.  
 Allhoff **323, 324**.  
 Alrami 215.  
 — Zeitenlick **242**.  
 Altman, K. **309**.  
 Amend-Delille 215.  
 Amenille 88.  
 Anders 125, **194**.  
 Anderson und Goldberger 102.  
 Anker, Alfons **382**.  
 Antoni **274**.  
 Appel 211, **224, 225, 243, 244, 245**.  
 — und v. Heinrich 214, **220**.  
 — Leo und v. Heinrich **245**.  
 Arago 25, **63**.  
 — H. 88.  
 Arce, J. und Ribeyro, R. E. 63, **88**.  
 Ardin-Delteil **264, 274**.  
 Arkwright, Bacot und Duncan **194**.  
 Arloing 402, **429**.  
 Arneth 102, 103, **194, 243**.  
 Arnold 192.  
 Arnoldi **197, 276**.  
 Arnstein 132, **194**.  
 Aruch und Petri 395, **395**.  
 Arzt 23, **232, 247**.  
 — L. 88.  
 Aschoff 1, 2, 3, 6, 7, 12, 13, 15, **20, 88, 181, 194, 213**.  
 Aschhoff und Pfreimbter 33.  
 Ascoli 155.  
 Askanazy **274, 421, 432**.  
 — und Meyer 264.  
 Attwenger **246**.  
 Ayers 314.  
 — Henry, Bowen, John und Johnson 314, **324**.  
 Babes 385, 395, **395**.  
 — und Kalendero 270, **274**.  
 Babes, Riegler und Podoska **395**.  
 Bablet 29, **88**.  
 Bachstsz 274.  
 Bacot **194**.  
 Bagge 383, **396**.  
 Baehr 125, 187, **200**.  
 Bail und Cancic 105, **194**.  
 Ballin 219, **244**.  
 Ballner und Finger 190.  
 Balta 45, 63, **90**.  
 Bandelier-Roepke **274**.  
 Bang 405, 406, 407, 408, 409, 410, 415, 416, **429, 430**.  
 — Allan Højjer, Regnéur und Svenson **430**.  
 Banzhoff 250, **280**.  
 Barabas 115, **194, 274**.  
 Bardachzi und Barabas 115, **194, 274**.  
 Barthel und Stenström 315, **325**.  
 Baerthlein 156, 312, 313, **324**.  
 — und Seiffert 105, **194**.  
 Baß 312, **323, 325**.  
 Baß und John 208.  
 Basset-Smith, P. W. 88.  
 Bastin 407, **430**.  
 Bauch 141, 147, 149, 161, 162, 177, **197**.  
 Bauer, A. 103.  
 Baumgarten 105, **194, 322, 325, 396**.  
 Bäumlcr, Ch. 24, 27, 31, 32, 77, **88**.  
 Bautz und Machodin **395, 387, 392**.  
 Bayer, G. **309**.  
 Bechhold, H. **308**.  
 Bedson 62, **90**.  
 Behring 250, **301**.  
 v. Behring 403, 418, 419, **429**.  
 Beitzke 33, 34, 35, 36, 37, 44, 58, 78, **88**.  
 v. Benzur 23.  
 Benda und Ceelen 181.  
 Beniasch, M. **308**.  
 Benko **280**.  
 Benkovic 225, **245**.  
 Bennecke 255, 256, **274**.  
 Benning, Th. 350.  
 Bentheim 231.  
 Bentmann 227, **243**.  
 Berger 125, **194**.  
 Berghaus 250, **274, 323, 325**.  
 Berneaud 268, **274**.  
 Bernstein und Lépine 256, **274**.  
 Bertin 251, **274**.  
 — und Piq 256.  
 Besredka **274**.  
 Bessau 6, 7, 13, 20, 174, **194, 256, 274**.  
 Bettinger **274**.  
 Bianchi, C. 42, **89**.  
 — und Villardi **89**.  
 Biedl 211, **244, 268, 274**.  
 Bieling 3, 14, 15, 20, 132, 146, 265, **274, 275**.  
 Bien 165, **194**.  
 Bien und Sonntag 134, **194**.  
 Bierbaum 392.  
 Bilke 210, **244**.  
 Binder 315, **325**.  
 Bingel 251, **274**.  
 Binswanger **274**.  
 Birk 251, **274**.  
 Bittorf 227, **246**.  
 Blaizot 184, **237**.  
 Blanc, G. 62, 73, 190, **88, 96**.  
 Blaß **194**.  
 Blau 232, 233.  
 Bloch 197, 254, **274**.  
 — und Hébert 32, **89**.  
 Blumberg 318, 323, **325**.  
 Blumenthal 276.  
 — und Marxer 384, 386, 390.  
 Böcker 226.  
 Bodin **97**.  
 Bofinger 104, 119, **194, 323, 325**.  
 Böhm 219, **244, 323, 325**.  
 Boinet 252, **276**.  
 Bollinger **429**.  
 Bompiani, G. 32, **98**.  
 — und Jovene 23, **89**.  
 Bongert 259, 324, **325**.  
 — Kolle-Wassermann **274**.  
 Bonhoff 89, 251, **274**.  
 Bonome 395, **395**.  
 — und Vivaldi 385, **395**.  
 Borchard 274, **275**.

- Bordet 257, 275.  
 Borowsky 385, 395.  
 Bouchard 252.  
 Bourcart, J. und Laugier, H. 23, 89.  
 Bowen 314, 324.  
 Boyksen 256, 275.  
 Braatz 317, 324.  
 Brack 236, 247.  
 — und Adelman 235.  
 Brauer 265, 268.  
 Braun 135, 142, 157, 158, 169, 176, 194, 228.  
 Braun und Salomon 134, 139, 140, 141, 143, 153, 157, 158, 159, 163, 165, 194.  
 Braun und Schaeffer 140, 194.  
 Breidert 410, 411, 415, 431.  
 Brester 103, 194.  
 Brohn 115, 194.  
 Brulé und Moreau 33, 89.  
 Brünn 211, 226, 242.  
 Brunner 267.  
 Bruns 228, 243, 252, 275.  
 — Hayo 198.  
 Brüstlein 250, 275.  
 Büchert 223, 245.  
 Buchner 252, 269, 275, 295.  
 Bunting 263, 275.  
 Busch 32, 78, 82, 89, 97.  
 Busse 259, 275.  
 — und Wassermann 264.  
  
 Camerer 103, 104, 194.  
 Campbell 23, 89.  
 Canaan 241, 248.  
 Cancic 105, 125, 129, 194, 195.  
 Cantacuzène 23, 89.  
 Cantani 252.  
 Capellani 58, 67, 87, 91.  
 Carpi 25, 96.  
 Casa-Bianchi 42.  
 Cayrel, A. 97.  
 Ceelen 117, 181, 195.  
 Cernach 270, 275.  
 Certain 63, 94.  
 Cesa-Bianchi, D. 90.  
 Césari 20.  
 — und Raphael 10.  
 Chantemesse und Widal 257, 275.  
 Charré und Vallée 258, 275.  
 Chenot und Picq 395, 395.  
 Cheyne 252.  
 Chiari 44, 89, 195.  
 Clément 59.  
 — und Fiessinger 59, 90.  
 Cogliavena 225, 245.  
 Coles, A. C. 62, 89, 90.  
 Coenen 230, 247.  
 Conradi 137.  
 — und Bieling 3, 14, 15, 20, 132, 265, 275.  
 — — und Kirstein 146.  
 Conseil 237.  
  
 Cornet 401, 402, 429.  
 Corrales, M. 75, 76, 78, 89.  
 Costa, S., Pecker, H. und Troisier, J. 90.  
 — und Troisier 30, 31, 32, 43, 47, 57, 78, 82, 85, 86, 89, 90.  
 Cotton 431.  
 Courmont und Durand 44, 50, 62, 73, 90.  
 Couvry und Dujarric 24, 90.  
 Craig und Fairley 125, 195.  
 Cristau 24, 90, 94.  
 Croner 115, 125, 127, 130, 145, 150, 195, 316, 322, 325.  
 Cruveilher 250, 275.  
 Cuenca 277.  
 Curschmann 110, 112, 114, 195.  
 Czépai 114, 128, 130, 134, 135, 142, 195.  
 — und Schiff 134.  
 Czernel 173, 195.  
 v. Czyhlarz 254, 256.  
 — und Neustadt 275.  
  
 Dabrowsky 181.  
 Dadej und Krahelska 130, 131, 195.  
 Dalmann und Balta 45, 63, 90.  
 Damany, P. le 270, 275.  
 Damaschke, Adolf 329.  
 Dammann 427.  
 Davidsohn 309.  
 Dawson, B. 62, 91.  
 — Hume, W. E. und Bedson, S. P. 90.  
 v. Decastello 254, 263, 275, 278.  
 Dediulin 387, 389, 392, 395.  
 Delbet 275.  
 Delille 215.  
 Delta 145.  
 Delteil 264.  
 Denecke 308.  
 Dengler 311, 328.  
 Deszmirovics K. 23, 90, 134.  
 Deutsch 229, 247.  
 Diamantopulos 25, 28, 90.  
 Dieckerhoff 400, 408, 429, 430.  
 Diehl 128, 195.  
 Dienes 125, 136, 137, 140, 195, 321, 324.  
 Dietrich, W. 38, 39, 40, 41, 42, 60, 68, 71, 77, 86, 90, 106, 125, 127, 128, 129, 133, 139, 141, 150, 154, 156, 169, 173, 174, 176, 179, 180, 181, 183, 184, 195, 199.  
 Dietsch 116.  
 Dieudonné-Lang 321.  
 Dikshoorn 129, 195.  
 Dimmer 275.  
 Dobbertin 323, 325.  
 Doberauer 260, 276.  
  
 Doflein 39, 90, 210, 212, 233, 247.  
 Döllken 260, 265, 268, 269, 272, 273, 275.  
 Dominici 263.  
 Donath 275.  
 Dorendorf und Mader 275.  
 Döri 225, 245.  
 Dorn 251, 275.  
 Dorner 273, 275.  
 Dörr 231, 234, 236, 243.  
 — und Kirschner 181, 195.  
 — und Pick 113, 179, 184, 185, 186, 187, 190, 191, 195.  
 — und Ruß 25, 90.  
 — und Schnabel 173, 188, 182, 192, 193, 195.  
 — und Starckenstein 193.  
 Dowell 90.  
 Dreist 119, 195.  
 Dubreuil 98.  
 Ducamp 90.  
 Dujarric 24, 90.  
 Duncan 194.  
 v. Dungen 252, 264, 275.  
 Dunwody 256, 275.  
 Durand 44, 50, 62, 73.  
 — P. 90.  
 Dürck 213, 214, 223, 224, 243.  
 Durham 144.  
 Dziembowski 263, 275.  
  
 Ebeling 156.  
 Eber 271, 275, 416, 420, 421, 427, 431, 432.  
 Eberbeck 392.  
 Ebert 322, 323, 325.  
 Ecard 267, 275.  
 Eckert 67, 90.  
 Edelmann 275, 419, 420, 431.  
 Eggstein 63, 93.  
 Ehrlich 226, 250, 295.  
 — und Guttman 225.  
 Eichhorn 389, 396.  
 Eisenberg, Ph. 289, 303.  
 Eisner 243.  
 Elgström und Erlandsen 320, 325.  
 Elias 151, 195.  
 Elkeles 120, 121, 126, 129, 195.  
 Elschmig 275.  
 Emmerich 252, 275.  
 Engdahl 421, 432.  
 Engel 160, 195, 220.  
 — C. C. 244.  
 Epstein 151, 152, 168, 195.  
 — und Morawitz 125, 129, 131, 145, 146, 151, 195.  
 Erben 243.  
 Erlandsen 320, 325.  
 Esch 275.  
 v. Esmarch-Rubner 320.  
 Ettinger 302.  
 — H. 308.

- Eudes 90.  
Eugling 222, 231, 243, 246.
- Fahr 90.  
— und Henke 34.  
Fariley 125, 195.  
Falcone 252.  
Falk, Richard 366, 368.  
— und Siebenrook 127, 196.  
Favre, M. und Fiessinger 90.  
Feer 275.  
Fehleisen 252.  
Feig 196.  
Feigenbaum und Ticho 240, 248.  
Feletti 208.  
Felix 115, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 134, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 148, 150, 152, 159, 166, 168, 176, 196, 202, 265, 281.  
— und Mitzenmacher 196.  
Ficker 3, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 20, 133.  
Fiedler 21, 25, 28, 29, 37, 69, 90.  
Fiessinger, N. 24, 25, 59, 89, 90.  
— und Levy 82.  
— und Leroy, E. 90.  
Finger 190, 198, 383, 385, 395.  
— und Kollert 138, 196.  
Fischer 275, 395.  
Fischer und Friedemann 395.  
Fischler 308.  
Flatzek 157.  
Flebbe 231, 243.  
Fleckseder, W. 265, 275, 308.  
Flörcken 27.  
Flügge 90, 104, 196.  
Foà 263, 276.  
Foley 237.  
Fontana 90.  
— Tribondeau 85.  
Fonyó 196.  
Forschbach und Pyszkowski 207.  
Forßmann, J. 295, 308.  
Foster 196.  
Foth 3, 5, 13.  
Franke 256, 275.  
Fränkel 98, 196, 253, 275.  
— und Busch 32, 78, 82.  
— B. 97.  
— C. 259.  
— E. 85, 116, 117, 118, 126.  
— Ernst 91.  
— Eugen 1, 3, 4, 12, 14, 20.  
Franz 275.  
— und Taussig 234, 235, 236.  
Fraser 398, 428.  
Fräsey 6, 20.  
Freudenreich 252.  
Freund 247, 256, 275, 315, 316, 324, 325.
- Friedberger 101, 108, 112, 114, 124, 145, 147, 155, 156, 159, 165, 166, 175, 178, 182, 186, 187, 193, 196, 251, 275, 279.  
— und Dorner 273, 275.  
— und Joachimoglu 137, 138, 155, 196.  
— und Meyer 250.  
— und van der Reis 196.  
— und Schiff 162.  
Friedemann 196, 256, 276, 395.  
Friedenthal 318, 325.  
Friedländer 269, 276.  
Friedmann 313, 325.  
Frieling 26, 64, 65, 74, 94.  
Frisch 203.  
Frist 325.  
Fritsch 314, 325.  
Fromme, Walter 21, 22, 24, 25, 26, 28, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 46, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 71, 72, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 84, 86, 88, 91, 99, 271.  
Frouin 386, 396.  
Frugoni und Capellani 58, 67, 87, 91.  
Fuchs 122, 127, 129, 145, 196.  
— und Zwegac 243.  
Fühner 105, 196.  
Funk 257, 276.  
Furro 252.  
— Parnella und Presto 275.  
Fürst 126, 236, 247, 316, 323, 325.  
— Th. 196, 204.
- Gabbi 91.  
Gachtgens 14, 20.  
Galambos 254, 276.  
Galli-Valerio 197.  
Galtier 385, 395.  
— und Serzaloff 383.  
Gans, L. W. 81.  
Garin 210, 244.  
Garnier, M. 91.  
— und Gerber, C. 91.  
— und Reilly 25, 28, 29, 31, 33, 34, 57, 58, 60, 77, 85, 87, 91.  
Gärtner und Römer 260, 265, 276.  
Gasierowski 145.  
Gegenbauer und Reichel 317, 325.  
Gellis und Winter 276.  
Georgi, W. 20, 289, 298, 308, 309.  
Gerber, C. 91.  
Gergely 111, 124, 125, 130, 131, 132, 136, 145, 196.  
Gerhardt 196.
- Ghon 166, 196.  
Ghon und Roman 127, 197.  
— und Sachs 6, 7, 8, 20.  
Giemsä 228.  
— und Halberkann 246.  
— und Schaumann 226, 227.  
— und Werner 245.  
Gieszczykiewiz 157.  
Gilbert und Boinet 252, 276.  
Gilliland 403, 429.  
Gillot 237.  
Gioseffi 223, 243, 245.  
Glaser 255, 276, 321, 324, 325, 429.  
Glöckner 421, 432.  
Goebel 31, 53, 59, 88, 91, 276.  
Goldberg 237, 248.  
Goldberger 102, 189.  
Goldscheider 28, 91.  
— und Jakob 262, 263, 276.  
Goldstein 276.  
Gomperz 276.  
Gonder 40, 54, 88.  
— R. und Groß, J. 91.  
Gonzenbach und Uemura 300, 309.  
Gorbunow 271.  
Gottschlich 91, 107, 124, 168, 197, 212.  
— Schürmann und Bloch 197.  
Gram 145.  
Gramatschnikoff 258, 276.  
Graßberger 324.  
— und Schattenfroh 6, 9, 12, 13, 14, 20.  
Grassi und Feletti 208.  
Grasso, G. 63, 73, 91.  
Grau 265.  
Gray und Dawson 91.  
Griesbach 276.  
Griesinger 25, 28, 91.  
Griffith 40, 76, 80, 92.  
Grigaut und Mautier 256, 276.  
v. Gröer 261, 276.  
Groger 231, 232, 247.  
Groenouw 268.  
Groß, J. 91.  
— und Magnus-Alsleben 26, 29, 31, 32, 84, 92.  
Grote 276.  
Grüber 125.  
Gruber 288, 322.  
— und Durham 144.  
Grundmann 119, 228, 246.  
Grünwald 119, 123, 197.  
Grütz 158, 197.  
Grzywo-Dabrowsky 181.  
Gudzent 29, 32, 82, 92.  
Guszmann 276.  
Guttman 225.  
Györi 276.
- Haab 276.  
Haberlandt 223, 245.  
Habermann 39, 42, 93, 93.

- Habetin 276.  
 Hage 92.  
 Hagler 238, 248.  
 Hahn 87, 89, 92, 257, 264, 269.  
 — Kolle-Wassermann 276.  
 — und Langer 276.  
 Hailer 317, 325.  
 v. Halban 276.  
 Halberkann 246.  
 Hallenberger 218, 244.  
 Hamburger 250, 280.  
 Hamburger und Bauch 141,  
 147, 149, 161, 162, 197.  
 Hamdi 178, 188, 189, 190, 193,  
 197.  
 Handbuch der Architektur 382.  
 Haendel 38, 41, 43, 44, 45, 46,  
 47, 49, 50, 51, 52, 53, 60,  
 74, 77, 78, 79, 80, 81, 163.  
 — Ungermann und Jaenisch  
 43, 44, 45, 46, 47, 48, 92.  
 Hanfland 116, 202.  
 Hannemann 217, 224, 229, 246.  
 Hannes 259, 276.  
 Hart, C. 34, 92.  
 — und Rabinowitsch 398, 428.  
 Hartig, Robert 368.  
 Hartmann 311, 312, 316, 322,  
 323, 326.  
 — und Preßburger 326.  
 — und Zila 228, 246.  
 Harzer, F. A. 25, 62, 65, 66,  
 70, 71, 74, 92.  
 Hase 103, 109.  
 — A. 197.  
 Hashimoto und Pick 266, 276.  
 Hatiegan 23, 92.  
 — und Döri 225, 245.  
 Hauber 276.  
 Hauck 23, 26, 29, 30, 31, 57,  
 66, 87, 92, 93.  
 Haupt 404, 429.  
 Hauptmann 421, 432.  
 Hauser 172.  
 Hausmann 184, 186, 190, 198.  
 Haustechnische Rundschau  
 382.  
 Hébert P. 32, 89.  
 Hecht 276.  
 — und Matko 246.  
 Hecker und Otto 21, 26, 28,  
 31, 32, 36, 37, 38, 50, 52,  
 53, 59, 65, 66, 68, 92.  
 Hegeler 248.  
 Hegler 130, 197.  
 — und Cnaan 241.  
 — und Prowazek 100.  
 Heidenhain 31, 32, 33, 82, 84,  
 92.  
 Heilig 122, 197.  
 Heine 312, 326.  
 Heinrich 243.  
 v. Heinrich 211, 214, 220, 245.  
 Hell und Toeper 395.  
 Heller 218, 244.  
 Hellmann 385.  
 Helly 212, 213, 229, 244.  
 Henke 34, 92, 250, 276.  
 Henneberg 316, 321.  
 Henry 314, 324.  
 Hensen 245.  
 Herbach 81.  
 Herderschie 197.  
 Hering 315, 326.  
 Hertel, E. 31, 47, 48, 59, 92.  
 Hertz 255, 279.  
 Herzheimer 33, 35, 58.  
 — G. 92.  
 Herz 276.  
 Herzfeld 251, 276.  
 — E. 309.  
 — E. und Klingler, R. 282,  
 309.  
 Herzig, J. 309.  
 Herzog 121, 182, 197.  
 — und Kuczynski 118.  
 Hesse 241, 248, 312, 316, 326.  
 Hetsch, H. 94, 105, 197.  
 Heuck 256, 276.  
 Heymann 102, 105, 197.  
 Heymans 418, 419, 420.  
 v. Hibler 3, 7, 11, 13, 20.  
 v. Hildenbrand 110, 111, 144.  
 Hilgermann 26, 29, 31, 92.  
 — und Arnoldi 192, 197, 276.  
 Hillenberg 101, 106, 110, 114,  
 197.  
 Hinrichsen 408, 430.  
 Hintze 247.  
 Hirschfeld 222, 223, 245.  
 Hitzig 101, 197.  
 Hoffmann 321, 324, 400, 429.  
 — E. und Habermann, R. 39,  
 42, 92.  
 Hohlweg 256, 276.  
 Höjjer, Allan 430.  
 Hoke 260.  
 — Doberauer und Pitroff 276.  
 Hoki, R. 22, 26, 40, 44, 49, 55,  
 58, 61, 64, 69, 72, 76, 81,  
 82, 93.  
 Hollande, A. 39, 92.  
 Holler 259, 276.  
 Hoogenhuijze van 174, 197.  
 Horvath 197.  
 Horwitz 252.  
 v. Hoeßlin 239, 240, 241, 248.  
 Hübener 25, 26, 92.  
 — und Reiter 21, 22, 25, 32,  
 33, 42, 45, 46, 48, 49, 50,  
 53, 55, 57, 58, 59, 68, 76,  
 78, 79, 84, 85, 92, 93.  
 Huber und Blumenthal 255,  
 276.  
 Hühne 276.  
 Hülse 240, 248.  
 Hume, W. E. 62, 90.  
 — und Bedson 63.  
 Hueppe 269, 395.  
 Hüppe 276.  
 Hutyra 407, 430.  
 — -Marck 11.  
 Iekert 24, 322, 326.  
 Ido 22, 26, 29, 39, 40, 41, 44,  
 47, 48, 49, 51, 54, 58, 61,  
 64, 69, 70, 72, 73, 76, 78,  
 79, 81, 82, 84.  
 — Y., Hoki, R., Ito, H., und  
 Wani, H. 93.  
 — — Kaneko und Ito 93.  
 — Ito und Wani 24, 93.  
 — Kaneko, Hoki, Ito, Wani,  
 Okuda 93.  
 Imhofer 276.  
 Inada, R. 31, 32, 33, 39, 40, 41,  
 42, 44, 45, 47, 48, 49, 51,  
 53, 55, 57, 58, 59, 69, 70,  
 72, 73, 77, 78, 79, 81, 82,  
 83, 84, 93.  
 — und Ido 26, 29, 55, 76.  
 — Ido, Hoki, Kaneko und  
 Ito 93.  
 — Kaneko, Hoki, Ito, Wani,  
 Okuda 93.  
 Internationaler tierärztlicher  
 Kongreß in Paris, fünfter  
 429.  
 Issaëff 257, 258, 272, 277, 279.  
 Ito, H. 22, 24, 26, 40, 44, 47,  
 49, 55, 58, 61, 64, 69, 72,  
 76, 81, 82, 93, 98.  
 — und Inada 45.  
 — und Matsuzaki 41, 93.  
 Iverson 145, 241.  
 Jacobitz 125, 128, 134, 135,  
 136, 142, 197, 319, 326.  
 Jakobsthal 78, 86, 87, 93, 124,  
 197.  
 Jaffé 118, 172, 173, 197.  
 — und Mühlens 68, 93.  
 Jäger 32, 37, 53, 93.  
 Jakob 262, 263, 277.  
 v. Jaksch 253, 277.  
 Jaenisch 38, 41, 43, 44, 45, 46,  
 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60,  
 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81,  
 92.  
 Jarno 221, 244.  
 Jeanneret-Minkine 109, 197.  
 Jenner 144.  
 Jennings 68, 94.  
 Jensen 327.  
 Jeß 259, 277.  
 Joachimoglu 137, 138, 155,  
 196.  
 Jobling, J. W. 96, 97.  
 — und Eggstein A. A. 63, 93.  
 Jochmann 240, 241.  
 John 208, 324.  
 John und Johnson 314.  
 John, A. 397, 400, 414, 421,  
 423, 431.  
 Johnson 314, 324.  
 Jolly 263.  
 Joest und Kracht-Palejeff 413,  
 431.

- Joetten 140, 142, 143, 157, 158, 163, 197.  
 Josué 263, 279.  
 Jovene, A. 23, 89.  
 Jungmann 171, 198, 216, 222, 255, 279.  
 — und Kuczinski 170, 172, 198.  
 Jürgens 108, 109, 113, 240.
- Kabelik 214, 244.  
 Kaiser 316, 324, 326.  
 Kalberlah 277.  
 — und Schloßberger 225, 245.  
 Kalendero 270, 274.  
 Kallert 323, 326.  
 Kämnitz 315, 326.  
 Kaneko 22, 26, 40, 44, 49, 55, 58, 69, 72, 77, 82, 93.  
 — und Ito 40.  
 — und Okuda, K. 93.  
 Kanthack 262, 277.  
 Karell und Luksch 277.  
 Karger 251, 277.  
 Kartulis 93.  
 — und Diamantopoulos 25, 28.  
 Kassowicz 326.  
 — und Kallert 323.  
 — und Nassau 323, 326.  
 Kastner 410, 411, 415, 425, 431.  
 Kauert 277.  
 Kayser-Conradi 137.  
 — und Petersen 211, 243.  
 Kaznelson, Paul 249, 253, 263, 277, 280.  
 Keller 205, 242.  
 Kersten 246.  
 KeyBelitz und Maier, M. 68, 93.  
 Kinnel 409, 430.  
 Kirchner 93.  
 — und Pfuhl 55.  
 Kirschbaum 210, 243.  
 Kirschner 181, 195.  
 Kirstein 146, 265, 277.  
 Kißkalt 205, 211, 244.  
 Kitt 402, 429.  
 — und Foth 3, 5, 13.  
 Klausner 152.  
 Klein 257, 277.  
 Kleine 395.  
 Klemperer 269, 277.  
 — und Lazarus 257.  
 Klepsoff 385.  
 Klieneberger 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 66, 82, 141, 221.  
 — C. 93.  
 Klimmer 399, 400, 403, 407, 408, 409, 417, 419, 420, 421, 428, 429, 431, 432.  
 — und Wolff-Eisner 403, 406.  
 Klingner, R. 282, 309.  
 Klingmüller 273, 277.  
 Klose, F. 1, 25, 29, 58, 66, 94.
- Klotz 277.  
 Klunker 315, 326.  
 v. Knack 240, 248.  
 Knapp 68, 96.  
 Knüsel 302.  
 Koch 104, 237, 255, 277, 310.  
 — und Lippmann 223, 240, 241, 245.  
 — J. 239, 248.  
 — Robert I, 11, 12, 397, 398, 402, 418.  
 — und Schütz 419.  
 Kolar 236.  
 Kollé 258, 276, 279, 280.  
 — W. und Hetsch, H. 94.  
 — Sachs und Georgi 20.  
 — und Schloßberger 125, 128, 129, 130, 150, 154, 155, 157, 162, 165, 185, 198, 250, 251, 277.  
 — Wassermann II, 274, 276, 281, 396.  
 Koller 138.  
 Kollert 196.  
 — und Finger 198.  
 König, Saehrendt und Bruns, Hayo 198.  
 Königfeld 256, 277.  
 Königstein 277.  
 Koneff 385, 395.  
 Konradi, M. 309.  
 Konteschweller 277.  
 Koppitz 403, 429.  
 Kossel, Paul 351.  
 Kostoff 241, 248.  
 Köves 6, 7, 20.  
 Kracht-Palejeff 413, 431.  
 Krahelska 130, 131, 195.  
 Kramer 198.  
 Kratsch 322, 326.  
 Kraus 263, 272, 280, 319, 326.  
 — Penna und Cuenca 277.  
 — und Schwoner 250, 277.  
 — A. 277.  
 — O. 270, 277.  
 — R. 253, 254, 255, 277.  
 — R. und Mazza 277.  
 Krause 119, 198.  
 Krausz 277.  
 Krautstrunk 410, 411, 415, 416, 425, 431.  
 Krehl 27, 32, 87, 89, 94, 261, 266, 272, 277.  
 — und Matthes 269, 270, 277.  
 Kretz 301.  
 Kreuscher 149, 167, 198, 199.  
 Kreuzer 421, 431, 432.  
 Krüger 320, 321, 322, 326.  
 Krukenberg 50, 94.  
 Krumbain und Frieling 26, 64, 65, 74, 94.  
 Kruse 157, 316, 326.  
 Kucera-Gasierowski 145.  
 Kuczynski 118, 170, 171, 172, 174, 176, 177, 181, 188, 198.
- Kuczynski und Jaffé 172, 173.  
 Kühl 315, 326.  
 Kuhn 68, 99, 198.  
 — und Ebeling 156.  
 — und Woithe 156, 157, 198.  
 Kühne 421, 431.  
 Külz 204, 238, 240, 241, 243, 248.  
 Küster und Wolf 228, 246.  
 Kutscher 313, 317, 326.  
 Kyrle 277.
- Labbé 264, 277.  
 Lackmann und Wiese 225, 245.  
 Laifile 321, 324.  
 Lampl 295.  
 Landsteiner, K. 289, 309.  
 — und Hausmann 184, 186, 190, 198.  
 — und Herzig, J. 309.  
 — und Lampl, H. 295, 309.  
 — und Prazek 309.  
 Lang 321.  
 Lange 313, 326, 410, 431.  
 — und Werz 320, 326.  
 Langer 276.  
 Langstein und Meyer 265, 277.  
 Laroche, G. 98.  
 Laugier, H. 23, 89.  
 Lautenschläger 316, 317.  
 Laveran 208.  
 — und Thiroux 207.  
 Lazarus 257, 277.  
 Lebaillly, Ch. 48, 50, 62, 63, 64, 73, 79, 96.  
 Leclainche 395, 396.  
 — und Vallée 6, 13.  
 Leger, A. 94.  
 — und Certain 63, 94.  
 Legroux, R. 94.  
 Lehmann 123, 198.  
 Lehotay 216.  
 Leick, B. 31, 94.  
 Leiner 254, 256, 277, 281.  
 Lemaire 214, 215, 228, 244, 277.  
 — und Schütze 264.  
 Lengemann 263, 277.  
 Lenz 198, 211, 212, 243.  
 Leo 245.  
 Léobardy, J. de 85, 94, 97.  
 Leoneanu 134, 145, 147, 192, 203.  
 Lepehne, G. 94.  
 Lépine 256, 274.  
 Leroy, E. 90.  
 Levaditi 64, 87.  
 Levin, E. 94.  
 Levy 82, 198, 216, 224, 245, 384, 386, 390, 418, 420.  
 Lévy, P. P. 97.  
 — und Léobardy, J. de 85, 94.  
 Leyden 255, 277.  
 Lhéritier, A. 62, 73, 94.  
 Lichtenstein 256, 277, 326, 314.  
 Liebermann 277.

- Liebermeister 33.  
 Liebmänn 277.  
 Liebe 315, 326.  
 Lindenau 410, 431.  
 Lindig 277.  
 Lindner 281.  
 Lingard und Jennings 68, 94.  
 Linser 256, 277, 278.  
 Lippman 223, 240, 241, 245, 273, 277.  
 Lipschütz 115, 198.  
 Lobeck 315, 324.  
 Loeffler 224, 310, 326.  
 van Loghem 128, 139, 198.  
 Loehlein 180, 181.  
 Lönne 260, 277.  
 Lorenz 103, 113, 198.  
 Lövy 407, 430.  
 Loewenfeld und Pulay 277.  
 Löwenhardt 230, 247.  
 Löwenstein 268, 277, 320, 326.  
 Löwit, M. 262, 277, 308, 309.  
 — und Bayer, G. 309.  
 Loewy 179, 180, 185, 187, 190, 198, 239, 240, 241, 248, 265, 266, 278.  
 Loewy und Richter 257, 278.  
 Lubliner 278.  
 Lüdke, H. 254, 255, 278.  
 Luger, A. 94, 198.  
 Lührmann 52, 94.  
 Lührs 392.  
 Luithlen 254, 256, 267, 271, 273, 274, 278.  
 — und Winterberg 278.  
 Luksch 254, 276, 277.  
 Lusini 267.  
 Lustig 278.  
 Lydtin 400, 429.  
  
 Mac Dowell 25.  
 Mac Fadyean 395, 404, 429.  
 Mac Gilchrist 225.  
 Mackie 237.  
 Machens 416, 431.  
 Machodin 387, 392, 395.  
 Mader 275.  
 Magnaghi und Sella 25, 94.  
 Magnus-Alsleben 26, 29, 31, 32, 84, 92.  
 Maliwa 210, 215, 219, 244.  
 Malm 407, 430.  
 Malzoff 395.  
 Mandoki und Manle 246.  
 Mandrin 409.  
 Manine, Cristau und Plazy 94.  
 Manle 246.  
 Mann, P. 30, 81, 94.  
 Manson 220.  
 Marek 11.  
 Marks 294.  
 Martin 78, 88, 384.  
 — und Pettit 22, 26, 43, 54, 59, 62, 80, 82, 87, 88, 94, 95.  
 — — und Vandremmer 95.  
  
 Martini 103, 104, 110, 111, 113, 114, 125, 132, 145, 192.  
 — und Pfeiffer 114, 198, 199, 240.  
 Martiny 315, 328.  
 Marx 250, 278.  
 Marxer, A. 383, 384, 386, 390, 396.  
 Materna 206, 229, 242, 246.  
 Matko 220, 224, 227, 230, 244, 245, 246, 247.  
 Matsuda 314, 327.  
 Matsuzaki 40, 93.  
 Matta, A. da 25, 95.  
 Matthes 120, 122, 264, 269, 270, 277, 278.  
 Mauthner 151, 199.  
 Mautier 256.  
 May 207, 223, 229, 230, 245.  
 — -Grünwald 119.  
 Mayer 210, 216, 219, 238, 242, 247, 256, 267, 278.  
 — und Linser 256, 278.  
 — A. 30, 95.  
 — G. 322, 327.  
 — M. 68, 93, 96, 229, 248.  
 — O. 321, 322, 327.  
 Mazza 277.  
 Meinecke 145.  
 Meinicke 298, 309.  
 Meirowsky 42, 95.  
 Meixner 263.  
 — und Decastello 278.  
 Merk 255.  
 Merklen 95.  
 Metschnikoff 257, 264, 276, 278.  
 Meyer 205, 250, 264, 265, 266, 277, 278.  
 — H. 242.  
 Meyerstein 221, 244.  
 Meyrick 396.  
 Michaelis und Davidsohn 309.  
 — und Mostynski 309.  
 Mießner 418, 427, 431.  
 Mietens 207, 231, 243.  
 Mikulicz 259, 278.  
 Miller 33, 34, 35, 36, 37, 46, 56, — J. W. 95.  
 Mink 209, 243.  
 Minkine 109, 197.  
 Minkowski 33.  
 Minorik und Schopper 227, 246.  
 Mitchell 398, 428.  
 Mitzenmacher 129, 142, 196, 202.  
 Mitzmain 210, 244.  
 Miyajima 61, 63, 95.  
 Miyake 259, 278.  
 Modrakowsky und Orator 265, 266, 272, 278.  
 Mohler 431.  
 — und Eichhorn 389, 396.  
 Molitor 138, 203.  
  
 Moll 278.  
 Möllers, B. 26, 65, 95, 398, 428.  
 — und Wolff 179, 188, 199.  
 Mollow 206, 207, 235, 242, 247.  
 Monaco 267.  
 Mönckeberg 44, 95.  
 Monti, A. 25, 95.  
 — und Grasso 63, 73.  
 Moog 255, 278.  
 Morawitz 125, 129, 131, 145, 146, 151, 195, 205, 216, 221, 242, 246.  
 Moreau 33, 89.  
 Moreschi und Carpi 25, 95.  
 Morgenroth 84, 226.  
 Moritz, S. 96.  
 Mosler 225.  
 Mostynski 309.  
 Motschukowsky 178.  
 Mourek 271, 278.  
 Much 278.  
 Mühlens 68, 93, 145, 206, 211, 212, 217, 222, 223, 226, 227, 232, 233, 234, 237, 240, 241, 242, 243, 246, 248.  
 — Hegeler und Canaan 248.  
 — und Prell 205.  
 — und Stojanoff 109, 125, 126, 127, 132, 146, 199.  
 Müller 108, 122, 160, 199, 267, 272.  
 — Lange und Lindenau 410, 431.  
 — und Thanner 268, 278.  
 — und Trommsdorf 273.  
 — und Weiß 278.  
 — und Zalewski 278.  
 — E. F. 264, 278.  
 — L. 278.  
 — L. R. 23, 24, 25, 29, 35, 66, 95, 246.  
 — O. und Weiß 115.  
 — P. Th. 265, 278.  
 — R. 261, 278.  
 v. Müller 281.  
 — und Leiner 254.  
 Müllern 236.  
 Munk 110, 123, 228, 199.  
 — -Meinecke 145.  
 — und da Rocha-Lima 199.  
 Münzer 32, 95, 96, 278.  
 Murchison 106, 112, 144.  
  
 Naegeli 263, 278.  
 Nandrin 430.  
 Nankivell und Sundell 24.  
 Nassau 323, 326.  
 Naunyn 23, 95, 145.  
 Nauwerck C. 69, 95.  
 Nègre und Raynaud 264.  
 Neill, M. H. 63, 95.  
 Nelson 404, 430.  
 Netter, A. und Salanier, M. 24, 95.

- Neuber 133.  
 Neuberger und Attwenger 246.  
 Neufeld 60.  
 — und Mießner 418.  
 — und v. Prowazek 60, 96.  
 Neukirch 119, 188, 199.  
 — und Kreuzer 149, 167, 199.  
 — und Zlocisti 101, 199.  
 Neumann 102, 199, 208.  
 — R. O. und Mayer, M. 96.  
 Neuschloß 227, 246, 268, 278.  
 Neusser 267, 278.  
 Neustadt 256, 275.  
 Neven 24, 97.  
 Nicol 117, 199, 229, 246.  
 Nicolle 10, 113, 114, 150, 164, 177, 179, 188, 189, 237, 384, 395, 396.  
 — und Blaisot 184.  
 — und Blanc, G. 62, 73, 96.  
 — Césari und Raphael 20.  
 — und Frouin 386, 396.  
 — und Lebaillly, Ch. 48, 50, 62, 63, 64, 73, 79, 96.  
 Niles 403, 429.  
 Nishi 24, 96.  
 — und Inada 32.  
 Nocard 385, 395, 396.  
 — und Leclairche 396.  
 Nocht 208, 215, 226.  
 — und Mayer 210, 216, 219, 242, 247.  
 Noguchi, H. 22, 40, 41, 59, 60, 63, 96.  
 — und Jobling 96.  
 Nolf 264, 265, 278.  
 Nöller 103, 106, 171, 175, 199.  
 Nonne 278.  
 Nordt 115.  
 Novy 10, 11.  
 — und Knapp 68, 96.  
 Nußbaum, H. Chr. 329, 382.
- Obermeyer und Pick 264, 278.  
 Oberndorfer 27, 33, 36, 96.  
 Odstrčil 254, 278.  
 Ogata 263, 279.  
 Ohm 323, 327.  
 Okuda 26, 55, 77, 93.  
 Okuniewski 202, 238, 248.  
 Olbrich 323, 328.  
 Olitzki 125, 150, 200.  
 Onodera, N. 96.  
 Oppenheim 279.  
 Orator 265, 266, 272, 278.  
 Orla-Jensen 327.  
 Orlatiny 315.  
 Oskolkoff 385, 396.  
 Österlin 232, 243, 247.  
 Osterwald 205.  
 Ostertag 405, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 425, 426, 427, 428, 430, 432.
- Ostertag, Breidert, Kästner u. Krautstrunk 410, 411, 415, 425, 431.  
 Osterwald 247.  
 Otteraaen, A. 63, 96.  
 Öttinger 125, 127, 128, 129, 130, 131, 145, 146, 157, 158, 159, 160, 167, 185, 199.  
 Otto 21, 26, 28, 31, 32, 36, 37, 38, 42, 50, 52, 53, 59, 65, 66, 68, 92, 97, 104, 178, 183, 199.  
 — und Dietrich 106, 169, 173, 174, 176, 179, 180, 181, 183, 184, 199.  
 — und Rothacker 185, 189, 190, 199.  
 — und Zettnow 173.
- Pagniez, Ph. 97.  
 — Cayrel, A., Levy, P. P. und Leobardy, J. 97.  
 Paiseau 23, 97.  
 — und Lemaire 214, 215, 228, 244.  
 Paltauf 262.  
 Paneth 127, 132, 148, 166.  
 — und Schwarz 199.  
 Papamarku 154, 157, 158, 199.  
 Pappenheim 5.  
 Parnella 252, 275.  
 Paschkes und Benkovic 225, 245.  
 Passauer 110.  
 Passini 4, 20.  
 Patschke 315, 316, 327.  
 Patschowsky 279.  
 Patterson, S. W. 24, 97.  
 Paetz 356.  
 Pawae 50.  
 Pawlowski 252, 253, 279.  
 Pearson und Gilliland 403, 429.  
 Pecker, H. 90.  
 Penna 277.  
 Pentzoldt 279.  
 Perls 114, 115, 200.  
 Petersen 211, 243.  
 Petit 259, 279.  
 Petrini 395, 395.  
 Pettit, A. 22, 24, 26, 43, 54, 59, 62, 78, 80, 82, 87, 88, 94, 95, 97.  
 — und Vandremere 78, 87.  
 Pfeiffer, R. 3, 11, 114, 200, 256, 257, 258.  
 — und Bessau 6, 7, 13, 20.  
 — -Ficker 18.  
 — und Friedberger 279.  
 — und Issaef 272, 279.  
 — und Kollé 258, 279.  
 — und Marks 294.  
 — und Prausnitz 256, 279.  
 Pfeiler 394, 395, 396.  
 Pflugk 279.  
 Pfeimbter 33, 97.
- Pfuhl 31, 55, 97.  
 Philippsthal 106, 108, 109, 110, 114, 200.  
 Pichler 119, 200.  
 Pick 32, 33, 34, 36, 37, 86, 113, 179, 181, 184, 186, 187, 190, 191, 195, 234, 264, 266, 276, 278, 297, 309.  
 — L. 97.  
 Picq 256, 395.  
 Pielsticker 243.  
 Pilavios 395, 396.  
 Pilcz 261, 279.  
 Pinard 256, 279.  
 Pioro, Jan 116.  
 Pitroff 260, 276.  
 Plazy 94.  
 Plehn 208, 216, 225, 228, 242, 246.  
 Plewny 213, 222, 245.  
 Plotz 187.  
 — -Bähr-Olitzki 125, 200.  
 Podoska 395, 395.  
 Polak 256, 279.  
 Poley 237.  
 Pollack 236.  
 Pollak und Müller 160.  
 Popoff 125, 126, 174, 200.  
 Popper 200.  
 Poppitz 401, 429.  
 Possek 265, 279.  
 Prausnitz 256, 279.  
 Prazek 309.  
 Prell 205.  
 Preßburger 311, 312, 326, 327.  
 Presser 253, 279.  
 Presto 252, 275, 280.  
 Preuße 401, 429.  
 Prins 221, 244.  
 Prinzing 255, 279.  
 Pronai 312, 327.  
 Prowazek 60, 96, 100, 120, 164, 171, 172, 175.  
 Prüssian 237, 239, 240, 241, 248.  
 Pütz 279.  
 Pulay 277.  
 Putay 225, 228, 245.  
 Pyszkowski 207.
- Quarelli, G. 84, 97.
- Raadt, de 217, 242.  
 Raebiger 414, 431.  
 Rabinowitsch 120, 174, 328, 398.  
 Ramme 68, 97.  
 Randfelder 121.  
 Raphael 10, 20.  
 — und Frasey 6, 20.  
 Rapports de la commission belge (1912) etc. 431.  
 Rathery und Levy 216, 224, 245.

- Rauch 279, 323, 327.  
 Rautmann 312, 327, 416, 426, 432.  
 Raynaud 264.  
 Reder 200.  
 Regendanz 206, 207, 232, 243, 247.  
 Regner 407, 430.  
 Rehder 255, 279.  
 Rehfeld 315, 327.  
 Reibmayr 254, 279.  
 Reich 324, 327.  
 Reiche 317.  
 Reichel 325.  
 Reichenstein 138, 145, 152, 155, 279.  
 — M. 167.  
 — J. 200.  
 — und Silbiger 130, 146, 200.  
 Reilly 25, 28, 29, 31, 33, 57, 58, 77, 85, 87, 91, 92.  
 Reimanns 256, 279.  
 Reinhard 229, 246.  
 Reinhardt 35, 97, 118, 141, 200.  
 — und v. Heinrich 211.  
 Reis, van der 139, 196, 200.  
 Reiß 256, 279.  
 — und Hertz 255, 279.  
 — und Jungmann 255, 279.  
 Reiter 21, 22, 25, 32, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 53, 55, 57, 58, 59, 61, 68, 76, 78, 79, 84, 85, 92, 93, 271, 279.  
 — H. 97.  
 — und Ramme 68, 97.  
 Renaux 25, 58, 78, 83, 87, 97, 253, 279.  
 — und Wilmaers 97.  
 Renner 259, 279.  
 Retzlaff 205, 242.  
 Reye 265.  
 Ribeyro, R. E. 63, 88, 97.  
 Richter 257, 278.  
 Ricketts und Wilder 180.  
 Riebold 223, 245.  
 Riegel 206.  
 Riegler 395.  
 — und Podosca 395.  
 Ries 200.  
 Rietschel-Henneberg 316.  
 Rihm 32, 78, 82.  
 — Fränkel und Busch 97.  
 Ritz 179, 180, 181, 182, 184, 186, 187, 200.  
 Rocha-Lima, da 102, 103, 106, 113, 114, 164, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 179, 183, 184, 188, 189, 190, 191, 192, 199, 200, 237, 238, 248.  
 Rodenwaldt, Ernst, 247.  
 Roger H. 71, 97.  
 — und Josue 263, 279.  
 Roman 127, 166, 197.  
 Romanofski 119, 200.  
 Römer 260, 262, 265, 269, 276, 279.  
 Rondke 200.  
 Roepke 274.  
 Rosenberg 200.  
 Rosenhaupt, H. 97.  
 Rosenow 225, 245.  
 Rosenstein 279.  
 Rösler 256, 279.  
 Roß 217.  
 Röble 279.  
 Rost 314, 327.  
 Rostowsky 116, 145, 200, 265, 279.  
 Rothacker 119, 185, 189, 190, 199, 201.  
 Rothenbach 421, 432.  
 Rottky 136.  
 Rotky 221, 244.  
 Rouband 206, 242.  
 Roubitschek 256, 279.  
 Roux 250, 279.  
 Rowe 255, 279.  
 Rubner 320.  
 Rübsamen 279.  
 Rudert 421, 432.  
 Ruge-Roß 217.  
 Rumpel 255, 279.  
 Rumpf 253, 254, 279.  
 Ruß 25, 90, 323, 327.  
 Ryhiner 279.  
 Ryle, J. A. 25, 32, 98.  
 — und Tytler 32, 33, 39, 43, 62, 72.  
 Sacharoff 384, 385, 396.  
 Sachs 20, 125, 128, 134, 135, 139, 142, 143, 159, 201, 279.  
 — H. 6, 7, 8, 309.  
 — und Altmann, K. 309.  
 — und Georgi, W. 298, 309.  
 — und Löwy 241.  
 — und Schloßberger 155, 201.  
 — und Teruuchi 305, 309.  
 Sacquépée und Bodin 97.  
 — und Laroche, G. 97.  
 Sadowsky 385, 396.  
 Saehrendt 198.  
 Salanier, M. 24, 95.  
 Salim, Tewfik 188.  
 Salomon 134, 139, 140, 141, 143, 153, 157, 158, 159, 163, 165, 194.  
 — und Neven 24, 97.  
 Salpeter, M. und Schmitz 201.  
 Salus 157, 158, 201.  
 Sani, L. 75, 97.  
 Sawae, K. 65, 67, 87, 98.  
 Saxl 279.  
 Schaefer 81, 98.  
 Schaeffer 139, 140, 194, 201, 252, 279.  
 Schallert 26, 27, 29, 30, 31, 32, 98.  
 Schattenfroh 6, 9, 12, 13, 14, 20, 396.  
 Schaudinn 219.  
 — und Doflein 210.  
 Schaumann 226, 227.  
 Schellack 238.  
 Scherber 265, 279, 280.  
 Schiff 120, 121, 134, 135, 139, 156, 160, 162, 165, 201.  
 Schiller 254, 280.  
 Schilling 101, 201, 218, 231, 236, 243, 244, 247.  
 — und Bentmann 227.  
 — und Böcker 226.  
 — und Schiff 121.  
 Schimert 230, 247.  
 Schindelka 396.  
 Schittenhelm 260, 268, 279, 280, 281.  
 — und Schlecht 215, 216, 226, 228, 243, 246.  
 Schlecht 215, 216, 226, 228, 242, 246.  
 Schlegel 205, 206, 209, 210, 243.  
 Schloßberger 125, 126, 128, 129, 130, 150, 154, 155, 157, 162, 165, 185, 186, 198, 201, 225, 245, 250, 251, 277.  
 Schloßmann 315, 324.  
 Schmidt 252, 280.  
 — Ad. 24, 98.  
 — Alex 262.  
 — A. und Deutsch 229.  
 — J. 400.  
 — R. 249, 250, 255, 259, 261, 262, 265, 268, 269, 270, 271, 280.  
 — und Kaznelson 263, 280.  
 — und Kraus 272, 280.  
 Schmitt, Hans 310.  
 Schmitz 201, 315, 316, 327.  
 Schmittel 173, 182, 188, 192, 193, 195.  
 Schneider 241.  
 Schneid 319, 320, 327.  
 Schneitz 323.  
 Schnürer 421.  
 Schüttgen 273, 280.  
 Schoene 102, 201.  
 Schopper 227, 246.  
 Schott 25, 27, 29, 30, 32, 33, 98.  
 Schrader 265, 281.  
 Schröder 416, 431.  
 — Cotton, Mohler und Washburn 431.  
 v. Schrötter 133.  
 Schöffner, F. W. 24, 98.  
 Schultes 316, 327.  
 Schultz 255, 280.  
 Schultze 23, 98.  
 — und Habermann 98.  
 Schultzen 112.  
 Schumacher 26.

- Schürer 120, 123, 201.  
 — und Stern 125, 129, 130, 133.  
 — und Wolff 138, 179, 186, 201.  
 Schürmann 197, 313, 327.  
 Schütz 397, 418, 419.  
 Schütze 264, 280.  
 Schwarz 199.  
 Schwarzwald 23.  
 Schwimmer 252, 280.  
 Schwoner 250, 277.  
 Seeligmann und Sokolowsky 313, 328.  
 Séguin 6, 10, 11, 20.  
 Seifarth 109.  
 Seifert 319, 398, 399.  
 Seiffert, G. 105, 194, 323, 327.  
 — und Spiegel 316, 327.  
 Seliger 110.  
 Sella 25, 94.  
 Semmer 385, 395, 396.  
 Sergent 68, 98, 106, 230, 237, 242.  
 — und Foley 237.  
 Serzaloff 383, 396.  
 Seufferheld 139, 203.  
 Seyfarth, C. 125, 132, 201, 207, 242, 244, 245, 246, 247.  
 Seyfarth 217, 222, 223, 226, 228, 232, 233.  
 Shiga-Kruse 157.  
 Siccardi, P. D. und Bompiani, G. 32, 98.  
 Sick, K. 25, 29, 30, 31, 67, 78, 82, 98.  
 Siebenrock 127, 196.  
 Sieber 228, 268, 280.  
 Siedamgrotzky 399, 400, 409, 410, 429.  
 Siegmund 44, 46, 98.  
 Sielaff 387.  
 Sikora 100, 102, 103, 171, 201.  
 Silbiger 130, 146, 200.  
 Singer 256, 280.  
 Sisto, P. 25, 98.  
 Sitzungsberichte des Arbeitsausschusses usw. 382.  
 Slavik 265, 280.  
 Smith 89.  
 Smitt, Theobald 397.  
 Sobernheim 257, 280.  
 Sokolowsky 313, 328.  
 Sonntag 134, 194.  
 Soerensen 217, 244.  
 Soucek 115, 127, 129, 145, 152, 201, 202.  
 Spalteholz 116.  
 Spaet 201, 321, 328.  
 Spengler 270.  
 Spiegel 316, 327.  
 Spiegel 271, 280.  
 Spielberg, A. 302, 309.  
 Spiethoff 267, 273, 280.  
 Spronck und Hamburger 250, 280.  
 St. Cyr 396.  
 Stadelmann 205, 242.  
 Stark 280.  
 Starkenstein 107, 110, 122, 123, 131, 161, 193, 201, 267, 273.  
 — und Zitterbart 201, 309.  
 Stassano 314, 328.  
 Stäubli 130.  
 Steiger 280.  
 Stein 243, 280.  
 Steiner 154.  
 — -Vitecek 125, 201.  
 — W. 201.  
 Steinhardt und Banzhof 250, 280.  
 Stenström 315, 325.  
 Stephens 208.  
 Sterling 116, 127.  
 — St. und K. 202.  
 — -Okuniewski 202, 238, 248.  
 Stern 125, 129, 130, 133, 257, 280.  
 Sternberg 202, 280.  
 Stendel 104, 201, 233, 244.  
 Stiassny 323, 328.  
 Stierling 140.  
 Stikes 40.  
 Stimson, A. M. 25, 98.  
 Stirl 55, 98.  
 Stocklöv 202.  
 Stoddart, J. L. 24, 98.  
 Stojanoff 109, 125, 126, 127, 132, 146, 199.  
 Stokes 32, 33, 43, 62, 72.  
 — und Ryle 25, 98.  
 — Ryle und Tytler 32, 39.  
 — und Tytler 98.  
 Störk 280.  
 Strasburger, J. 26, 29, 30, 31, 33, 98.  
 Straub 9, 18.  
 Straus 396.  
 Strauß 383.  
 Strebel 408, 480.  
 Streckler 315.  
 — Vieth, Weigmann und Martiny 328.  
 Strümpell 251, 280.  
 Stückgold 252, 280.  
 Stuhl 254, 280.  
 Stümpke 256, 280.  
 Sundell 24.  
 Süpfle 322, 328.  
 — und Dengler 311, 328.  
 Svensson 430.  
 Synwoldt 119, 202.  
 Syrenski 178.  
 v. Szily und Benko 280.  
 — und Schiller 254, 280.  
 — und Sternberg 280.  
 Tänzer und Osterwald 205, 247.  
 Taruella 280.  
 Taussig 234, 236.  
 Teichmann 105, 202, 227, 228, 242, 246, 247.  
 Teruuchi 305, 309.  
 Tetsuta 40.  
 — und Ito 98.  
 Thaller 268, 280.  
 Thanner 268, 278.  
 Thibant 263, 280.  
 Thiroux 207.  
 Thörner, W. 25, 29, 31, 84, 98.  
 Ticho 240, 248.  
 Titze 404, 420, 429, 431.  
 Tolley 237.  
 Toeper 395.  
 Töpfer 101, 102, 106, 107, 169, 170, 172, 175, 179, 183, 237, 238, 247.  
 Toyoda 237, 238.  
 Trautmann 66, 242, 280.  
 Trembur und Schallert 26, 27, 30, 31, 32, 98.  
 Trendelenburg 9.  
 Treupel 280.  
 Tribondeau, L. 85, 98.  
 — L. und Dubreuil 98.  
 Troisier, J. 30, 31, 32, 43, 47, 57, 78, 82, 85, 86, 89, 90.  
 Trommsdorf 273, 280.  
 Troester 394.  
 Tschawoff 123, 202.  
 Tscherning und Bagge 383, 396.  
 Tschipeff und Fürst 126.  
 Tschistowitsch 264.  
 Turnheim 280.  
 Turro, Taruella und Presto 280.  
 Twedie 144.  
 Tytler 32, 33, 39, 43, 62, 72, 98.  
 Uddgren 280.  
 Ughelyi 407, 408, 409, 410, 416, 430.  
 Uhlenhuth 40, 43, 73, 98.  
 — und Fromme 21, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 66, 68, 71, 72, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 84, 86, 88, 98, 99.  
 — und Kuhn 68, 99.  
 — und Olbrich 323, 328.  
 — und Zuelzer 49, 51, 62, 63, 73, 74, 99.  
 Ullmann 280.  
 Uemura 300, 309.  
 Ungermann 28, 40, 41, 42, 92, 99, 238, 248.  
 — und Jaenisch 38, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 92.

- Valassopoulo 25, 32, 66, 71, **99**.  
 Vallée 6, 13, 258, **275**.  
 Vandremmer 78, 87, **95**.  
 Vassal 178.  
 Vaubel 256, **280**.  
 Vaughan 259, **280**.  
 Veiel **280**.  
 Veilchenblau 256, **280**.  
 v. d. Velden 265, 266, 268,  
 273, **280**.  
 de Veratti 25, **99**.  
 Vernes, A. C. R. **309**.  
 Verzar 207, **243**.  
 Viborg **396**.  
 Vierordt 70, **99**.  
 — und Wassilieff 69.  
 Vieth 315, **328**.  
 Villardi **89**.  
 Villemin 397.  
 Vitecek 125, **201**, **202**.  
 Vivaldi 385, **395**.  
 Vogel 229, **246**.  
  
**Wagner** 155, **202**, 261, **281**.  
**Waldow** 105, **202**.  
 Walterhöfer 219, **244**.  
 Wani, H. 24, 26, 44, 49, 55,  
 61, 64, 76, 81, 82, **93**.  
**Washburn** **431**.  
**Wassermann** 258, 259, 264,  
**274**, **276**, **281**.  
 v. Wassermann 6, 10, 11, 12,  
 14.  
 — -Ficker 3.  
**Wassilieff** 32, 69, **99**.  
**Watson-Cheyne** 252.  
**Weber** **281**.  
 — und Titze 404, 420, **431**.  
**Wedemann** **328**.  
**Wegener** 323, **328**.  
**Weichardt, W.** 249, 260, 261,  
 262, 266, 273, 274, **281**,  
**309**.  
 — Kolle-Wassermann **280**.  
 — und Lindner **281**.  
 — und Schittenhelm 260, **281**.  
 — und Schmidt, R. 259.  
 — und Schrader 265, **281**.  
**Weichbrodt** **281**.  
**Weigmann** **328**, 314, **328**.  
 — und Martiny 315.
- Weil** 21, 25, 27, 29, 69, 123,  
 129, 133, 138, 152, 157,  
 160, 161, 164, 166, 167,  
 265.  
 — und Felix 124, 126, 128,  
 129, 130, 134, 136, 138,  
 139, 141, 142, 143, 145,  
 146, 147, 159, 166, 168,  
 176, **202**, 265, **281**.  
 — Felix und Mitzenmacher  
**202**.  
 — und Pfuhl 31.  
 — und Soucek **202**.  
 — A. **99**.  
 — Fr. 100, **202**.  
**Wein, G.** 270.  
**Weinberg** 5, 6, 10.  
 — und Séguin 6, 11, **20**.  
**Weiß** 115, **278**, **281**, 312, **328**.  
 — und Hanfland 116, **202**.  
**Weißbecker** 255, **281**.  
**Weleminsky** 270, **281**.  
**Weltmann** 129, 147, 150, 151,  
 154, **203**.  
 — und Molitor 138, **203**.  
 — und Seufferheld 139, **203**.  
**Werigo** 262, **281**.  
**Werner** 171, 208, 210, 219,  
**243**, **244**, **245**, 254, **281**.  
 — und Leoneanu 134, 145,  
 147, 192, **203**.  
 — und Wiese 238, **248**.  
**Werther** 69, **99**.  
**Werz** 320, **326**.  
**Westfälisches Wohnungsblatt**  
**332**.  
**Widal** 257, **275**.  
 — Gruber 125.  
**Wiener** 23, **99**, 118, **203**, 217,  
 238, 239, 240, 241, **246**,  
**248**.  
**Wiese** 104, **203**, 225, **245**, **248**.  
**Wiggers** 26, 30, 66, **99**.  
**Wilder** 180.  
**Wilenko** 133, **203**.  
**Willcox** 23, **99**.  
**Willheim** **203**.  
 — und Frisch **203**.  
**Wilmaers** **97**, **99**.  
 — und Renaux 25, 58, 78, 85.  
**Windesheim** **281**.  
**Winter** **276**.  
**Winterberg** 256, **278**.
- Winternitz** 273, **281**.  
**Wladimiroff** **396**.  
**Wodak** 267, **281**.  
**Woithe** 156, 157, **198**.  
**Wolf** **99**, 138, 228, **246**, **281**,  
 323, **328**.  
**Wolff** 126, 132, 137, 138, 160,  
 179, 186, 188, **199**, **201**,  
**203**.  
 — -Eisner 403.  
**Wood** 252.  
**Woodhead** und **Wood** 252.  
**Woodrudge** **281**.  
 — und **Wright** 258.  
**Worbs** 37.  
**Wörner** 207, 208, 222, **223**,  
**244**.  
**Worowzow** 402, **429**.  
**Wright** 258.  
**Wurmfeld** 225, **245**.  
  
**Yersin** und **Vassal** 178.  
  
**Zacharias** 120, **203**.  
**Zacherl** 5, **20**.  
**Zalewski** **278**.  
**Zangger** 229, **246**.  
**Zeiß** 136, 137, 185, 189, **203**.  
**Zeißler** 5, 13, **20**.  
**Zeitenlick** **242**.  
**Zeitschrift für Wohnungs-**  
**wesen** **382**.  
**Zettnow** 173.  
**Ziegler** **276**.  
**Ziemann** 205, 208, 209, 211,  
 216, 220, 221, 225, 228,  
 230, 231, 233, **242**.  
**Zila** 228, **246**.  
**Zitterbart, R.** **201**, **309**.  
**Zlocisti** 100, 101, 109, 110, 113,  
 115, 123, 125, 127, 129,  
 130, 131, 132, 138, 145,  
 163, 165, 180, **199**, **203**.  
**Zondek** 231, **247**.  
**Zuelzer** 39, 41, 42, 43, 46, 48,  
 49, 51, 62, 63, 73, 77, **99**,  
 115, **203**, 216, **244**.  
 v. **Zumbusch** 256, **281**.  
**Zupnik** 254.  
 — v. Müller und Leiner **281**.  
**Zwegac** **243**.  
**Zweig** und **Matko** 220, **244**.  
**Zwick** und **Titze** 404, **429**.

## Sachregister.

- Abbauvorgänge,**  
— Immunreaktionen und (s. a. Eiweißchemische) 302.  
— Kolloidale Verteilung von Eiweiß (Lipoiden) und 303.
- Abduzenslähmung** bei Rekurrens 240.
- Aborte in Kleinwohnungen** bei Neusiedlungen 338.  
— Abmessungen 340.
- Adrenalin**  
— Malaria perniciosa-Behandlung mit 214.  
— Malariaprovokation durch 228.
- Affen, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche** auf 50.
- Agglutination, Mechanismus** der  
— Säureagglutination 289.  
— Spezifische 288.
- Agglutinationsreaktion** bei Weilscher Krankheit 87.
- Albumin, Immunsubstanzenvermehrung** nach Injektion von 264.
- Alkalimixtur Ziemanns** bei Schwarzwasserfieber 230.
- Altane in Kleinhäusern** bei Neusiedlungen 341.
- Amaurose** bei Weilscher Krankheit 31.
- Amidopyrin, Malariaprovokation** durch 229.
- Amöbendysenterie, Malaria** und, Beziehungen und Differentialdiagnose 222, 223.
- Anämie, perniziöse, Fieberreaktion** nach Milchinjektionen 262.
- Anaphylaktische Erscheinungen, Erklärung** ders. 306.
- Anophelesverteilung, Malariaverhütung** durch 232.
- Anstrengungen, Weilsche Krankheit** und 53.
- Antikörper,**  
— Hitzebeständigkeit getrockneter 314.  
— Vermehrung im Serum nach Infektionen und parenteraler Eiweißinjektion 264.
- Antikörper-Antigeneinstellung** (-reaktionen) 286.  
— — Spezifität ders. 280.
- Antikörperbildung** (-entstehungsort, -verteilung) im Organismus 294, 295.
- Antikörpernachweis** bei Weilscher Krankheit 86.
- Antiphymatol-Schutzimpfung** gegen Rindertuberkulose 418ff.
- Antipyrin-Chinininjektionen** bei Malaria 226.
- Antitoxine, Toxinbindung** an 301.
- Anus, Übertragung** der Weilschen Krankheit durch Vermittlung des 55.
- Apoplexie, Rekurrens** und 240.
- Argentum colloidal** bei Weilscher Krankheit 84.
- Argochrom** bei Malaria 225.
- Aristossteine** für Kleinbauten bei Neusiedlungen 352.
- Arrhenal** bei Rekurrens 241.
- Arsacetin, Malariaprovokation** durch 229.
- Arsalyt** bei Rekurrens 241.
- Arsenikchlorkalkpasten, Entlausung** (Enthaarung) durch 104.
- Arterienwand, Spirochaete icterogenes** in der 58.
- Arthritiden, Herdreaktionen** nach Milchinjektion 268.
- Arthritis gonorrhoeica, Typhusvakzine** bei 254.
- Ashoffs Vogesenstämme** bei Gasödem 6.
- Ataxie, akute zerebrale, bei Weilscher Krankheit** 31.
- Atmungsorgane** bei Weilscher Krankheit 30.
- Atoxyl** bei Weilscher Krankheit 84.
- Augenbindehaut Übertragung** der Weilschen Krankheit durch die 55.
- Augenerkrankungen,**  
— Herdreaktionen nach parenteraler Eiweißinjektion 268.  
— Rekurrens und 240.  
— Weilsche Krankheit 31.
- Ausfällung gelöster Körper** 284.
- Ausflockung und Verklebung** bei Präzipitationsvorgängen 287.
- Aushungerung, Entlausung** durch 103.
- Außenwände** in Neusiedlungen 344.
- Austrocknung** der Bauten bei Neusiedlungen 358.
- Autovakzine, Wirkungsweise** 254, 255.
- Baden, Weilsche Krankheiten, Infektion** beim 69.
- Badestube** in Kleinwohnungen bei Neusiedlungen 336.
- Bakterienagglutination, Mechanismus** ders.  
— — Säureagglutination 289.  
— — Spezifische 288.
- Bakteriolyse, physikalisch-chemische Erklärung** der 304.
- Bakteriotherapie** 252.
- Balgsteine** bei Kleinbauten in Neusiedlungen 352.
- Banges Verfahren** der Bekämpfung der Rindertuberkulose (s. a. diese) 405.
- Baracken, Dampfdesinfektion** 318.

- Baß-Johns, Malariaplasmodienuntersuchung nach 218.
- Bauchhöhle, Weilsche Krankheit und 35.
- Bauweise in Neusiedelungen 333.
- Behrings Bovovakzin 419.
- Berufstätigkeit, Weilsche Krankheit und 66.
- Betongemenge für Mauerwerk in Neusiedelungen 344.
- Betonhohlsteine in Kleinbauten bei Neusiedelungen 353.
- Betonwände in Kleinhäusern bei Neusiedelungen 349, 350, 351.
- Biliöses Typhoid,  
— Mortalität 33.  
— Weilsche Krankheit und 25.
- Bimsdielen bei Neusiedelungen für Zwischendecken der Obergeschosse 362.
- Bindegewebsregeneration, Gelatineinjektionen und 260.
- Bindehautblutungen (-reizungen), Weilsche Krankheit und 31.
- Biorisation 314.
- Bisse von Tieren, Übertragung der Weilschen Krankheit durch 55, 70.
- Blausäureverfahren, Mückenvertilgung nach dem 234.
- Blut,  
— Eiweißabbau und 291, 292.  
— Eiweißinjektionen (s.a. Proteinkörpertherapie), parenterale, und 262.  
— Fibrinogenermehrung nach Injektion von Proteinen 265.  
— Fleckfieber und seine Abgrenzung von sonstigen Infektionen durch das Blutbild 119.  
— Malaria und 218, 220.  
— Spirochaete icterogenes im 57, 58, 59.  
— — Nachweis 85, 86.  
— Weilsche Krankheit 29.
- Blutbildende Organe, Eiweißinjektionen, parenterale, und 263, 264.
- Blutbrechen, Weilsche Krankheit und 27.
- Blutdruck, Malaria im Intervall und 216.
- Blutgerinnung, Eiweißinjektionen, parenterale, und 265, 266.
- Blutplättchen, Eiweißinjektionen und 263.
- Bluttransfusionen, Schwarzwasserfieber und 230.
- Blutungen,  
— Rekurrens und 239.  
— Weilsche Krankheit und 27, 36.
- Blutzuckerspiegel, Eiweißinjektionen, parenterale und 266.
- Bovovakzin Behrings, Rindertuberkulose-Schutzimpfung mit 419.
- Brandische Modifikation des Mittelstücks bei Komplementbindungsversuchen 306.
- Bronchitis bei Weilscher Krankheit 30, 35.
- Bronchopneumonie bei Weilscher Krankheit 30.
- Bruchsteinwände bei Neusiedelungen 357.
- Bubonen,  
— Gonokokkenvakzine bei 254.  
— Herdreaktionen nach parenteraler Eiweißinjektion 268.
- Buttrykusstämme, bewegliche, Differenzierung 5.
- Chemotherapie, Weilsche Krankheit 84.
- Chininanaphylaxie (-idiosynkrasie) 229.
- Chininausscheidung 228.
- Chinin-Neosalvarsaninjektionen bei Malaria 226, 227.
- Chininprophylaxe der Malaria 231.
- Chininresistenz bei Malaria 227.
- Chininschädigungen 229.
- Chinitherapie der Malaria 226.  
— Antipyrin - Chinininjektionen 226.  
— Chininurethaninjektionen 226.  
— Deponierung größerer Dosen durch subkutane Injektion 227.  
— Dosierung 226.  
— Intramuskuläre Injektion 226.  
— Intravenöse Injektionen 227.  
— Kochsche Methode 226.  
— Nachweis der Alkaloids im Harn 228.
- Chinitherapie, Nebenwirkungen und Gefahren 229.  
— Nochtsche Kur 226.  
— Perorale Behandlung 226.  
— Wirkungsweise 226.
- Chininurethaninjektionen bei Malaria 226.
- Chloroformmixturen Ziemanns bei Schwarzwasserfieber 230.
- Cholelithiasis, Auslösung von Anfällen durch Milchinjektionen 268.
- Cholerainpfstoff, Malariaprovokation durch 228.
- Cholerainfektion, Schutzwirkungen von menschlichem Blutserum (bei Meerschweinchen) gegen 257.
- Cholezystitis bei Weilscher Krankheit 34.
- Cinchonin, Beeinflussung der glatten Muskulatur durch 229.
- Collargol bei Weilscher Krankheit 84.
- Corische Reizmethode, Malariaprovokation durch die 229.
- Cyanofumer, Mückenvertilgung durch den 234.
- Cyanwasserstoffdämpfe, Läusevernichtung durch 105.
- Dachherstellung bei Neusiedelungen 370.
- Damaschkes Vorschlag betr. Übereignung von Heimstätten 329, 330.
- Dampfdesinfektion,  
— Ergebnisse neuerer Versuche 324.  
— Improvisationen 323.  
— Vorwärmungseinrichtungen 317, 323.
- Dampfstrom, Läusevernichtung im 104.
- Danzs-Phänomen, eiweißchemische Erklärung dess. 301.
- Darm, Spirochaete icterogenes im 58.
- Darmblutungen,  
— Rekurrens 239.  
— Weilsche Krankheit 27.
- Darmtätigkeit, Weilsche Krankheit und 29.
- Darmtuberkulose der Rinder 422, 423.
- Darmwand, Weilsche Krankheit und 35.

- Deckenflächenausbildung bei Neusiedelungen 373ff.
- Deckenverputz (-anstrich) bei Neusiedelungen 364, 365.
- Denaturierung des Eiweißes 284.
- Dermatitis herpetiformis, Serumtherapie, unspezifische bei 256.
- Desinfektion, s. a. Hitze-desinfektion,  
— Fleckfieber und 104.  
— Weilsche Krankheit 87.
- Deutschland, Weilsche Krankheit, Verbreitung in 21.
- Diabetes mellitus, Fieberreaktion (geringe) nach Milchinjektionen 262.
- Diathese, afebrile 262.
- Diazoreaktion bei Weilscher Krankheit 27.
- Dicke-Tropfen-Methode, Malaria-plasmodienuntersuchung durch die 217, 218.
- Dielen einspannung für Zwischendecken (Dachbauten) bei Neusiedelungen 364.
- Dielenwände bei Neusiedelungen 358.
- Diphtherieheilserum, Wirkungsweise (Spezifität) 250.
- Drüsen-tätigkeit, Leistungssteigerung ders. durch Eiweißinjektionen 260.
- Durchfälle bei Rekurrenz 239.
- Dysenterie,  
— Malaria und, Beziehungen und Unterscheidung 222, 223.  
— Normalserum bei 256.
- E**infriedigungen in Neusiedelungen 333.
- Eisenbahnwagen (-züge)  
— Dampfdesinfektion 318.  
— Desinfektionsanlagen für 323.  
— Formalin-Dampfdesinfektion 319.  
— Heißluftdesinfektion bei 314.
- Eisenbetondecken bei Neusiedelungen 365, 366.
- Eisenofenheizung bei Neusiedelungen 377.
- Eiweißaufbau, spezifischer
- Eiweißchemische Vor-**stellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre 282.  
— Abbauprodukte und ihre Bedeutung für die kolloidale Verteilung von Eiweiß und Lipoiden 303.  
— Abbauvorgänge bei Immunreaktionen 302.  
— — Bakteriolyse 304.  
— — Brandsche Modifikation des Mittelstücks 306.  
— — Hämolyse 304.  
— — Hydrolysen 303, 304.  
— — Komplementschwund 305.  
— — Komplementwirkung 302, 303.  
— — Sensibilisierung und Persensibilisierung (Mittelstück-Fällung) 302, 303.  
— — Spezifität bei denselb. 302, 305.  
— Affinitäten, zufällige, zwischen Eiweiß- und Lipidteilchen 299.  
— Agglutination, spezifische 288.  
— Anaphylaktische Erscheinungen und deren Erklärung 306.  
— Antikörper-Antigeneinstellung (-reaktionen) 286, 290, 293.  
— Antikörperbildung, -entstehungsart und -verteilung im Organismus 294, 295.  
— Ausfällung 284.  
— — Arten und Mittel 285.  
— — Wiederauflösung 285.  
— Ausflockung 287.  
— Blut und Eiweißabbau 291, 292, 293.  
— Danysz-Phänomen 301.  
— Denaturierung 284.  
— Eiweißabbau 291.  
— Eiweißaufbau, spezifischer 290.  
— Eiweißteilchen (Eiweißmoleküle, Elementarscheiben) 283.  
— Elektrische Vorgänge bei Immunreaktionen 289.  
— Fibringerinnung 287.  
— Gruppenreaktionen (Mitreaktionen) 299.  
— Hitze-koagulabilität 284.
- Eiweißchemische Vor-**stellungen, neuere etc.  
— Immunisierungsversuche Landsteiner - Lampl's mit chemisch stärker veränderten Eiweißkörpern 297,  
— Immunkörperspezifität 290, 293.  
— Lipoidfällungsreaktionen und ihr Wesen 298.  
— Literatur 308.  
— Löslichkeitsverhältnisse v. Eiweiß und Eiweißabbauprodukten 284, 285.  
— Lösungen, echte und kolloidale 283.  
— Lösungsvermittler 283, 284.  
— Normalambozeptoren (-agglutinine usw.) 300.  
— Physikalisch-chemische Vorgänge, Begriffsbestimmung 282.  
— Präzipitation, spezifische, Mechanismus ders. 286, 287.  
— Säureagglutination 289.  
— Schutzkolloide 286.  
— Spezifität der Antikörper-Antigeneinstellung und des Eiweißaufbaus 290.  
— Toxine und ihre Bindung an Körperzellen bzw. Antitoxine 301.  
— Verklebung 287.  
— Wassermannsche Reaktion und ihr Wesen 297.  
— Zelle und Eiweißaufbau 291, 293.
- Eiweißinjektionen, parenterale, s. Proteinkörpertherapie.
- Eiterungen bei Weilscher Krankheit 31.
- Elektrisches Licht bei Neusiedelungen 376.
- Elementarscheiben (-stücke) der Eiweißkörper 283.
- Endokarditis bei Weilscher Krankheit 31.
- Enthaarung, Entlausung durch 103.
- Entlausungsmethoden,  
— Fleckfieber und 101, 103ff.  
— Heiße Luft 311.
- Entzündungshemmung, (-resistenz), vermehrte, nach parenteraler Eiweißinjektion 267.
- Eosinophile bei Malaria 220.
- Erbrochenes, Spirochaete icterogenes in demselben 59.

- Erdgeschoß-Mauerwerk** in Neusiedelungen 344.  
**Erkerartige Fensternischen** in Kleinhäusern bei Neusiedelungen 341.  
**Ernährung, Rekurrens** und 240.  
**Erschütterung der Bauten** bei Neusiedelungen und deren Verhütung 358.  
**Erysipelas**,  
 — Heilwirkungen 252.  
 — Herdreaktionen nach parenteraler Eiweißinjektion 268.  
 — Serumtherapie, unspezifische, bei 256.  
 — Typhusvakzine bei 254.  
**Erytheme** bei Weilscher Krankheit 27.  
**Erythrozytenfleckung** (-tupfelung) bei Malaria und ihre Darstellung 219.  
**Esel, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche** auf 50.  
**Eutertuberkulose** der Rinder 413, 422, 423.  
**Exantheme** bei Malaria 216.
- Faeces**,  
 — Spirochaete icterogenes in den 50.  
 — — Nachweis 85.  
**Farase, Immunisierungsversuche** gegen Malleus mit 387, 391.  
**Fazialislähmungen, Rekurrens** und 240.  
**Feldwege** in Neusiedelungen 332.  
**Fensterausführung** bei Neusiedelungen 370.  
**Ferkel, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche** auf 50.  
**Fermente**,  
 — Abbauvorgänge und 305.  
 — Eiweißinjektionen, parenterale, und 265, 266.  
**Fibringerinnung, Mechanismus** der 287.  
**Fibrinogen, Vermehrung** desselben im Blut nach Injektion von Proteinen 265.  
**Fieber**,  
 — Eiweißinjektionen, parenterale, und 261.  
 — Malariaparasiten und 214, 215.  
 — paradoxes, nach Chininmedikation 229.  
 — Weilsche Krankheit 29.
- Flachbau** in Neusiedelungen 333, 334.  
**Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik** 100.  
 — Abortive (atypische, fragmentäre) Fälle und ihre epidemiologische Bedeutung 114.  
 — Ätiologie 168.  
 — — Agglutinationsversuche Otto-Dietrichs mit Rickettsienemulsion aus Läusedärmen 174.  
 — — Bessaus bipolare gramnegative Stäbchen 174.  
 — — Fadenformen Otto-Dietrichs und ihre Beziehungen zu den X-Stämmen 173, 174 176.  
 — — Hoogenhuijzes grampositiver Diplokokkus 174.  
 — — Mischinfektion 176.  
 — — Rickettsien Rocha-Limas und ähnliche Gebilde 168, 171, 175.  
 — — Schaffläuse-Rickettsien Nöllers 171.  
 — — Tierversuche 177.  
 — — Überimpfungen von Fleckfieberblut auf Menschen 178.  
 — — X-Stämme und ihre O-Formen 168, 169, 176.  
 — Beziehungen (zeitliche oder örtliche) zu anderen Krankheiten 109.  
 — Blutbild 119.  
 — Desinfektionsmaßnahmen zum Schutz gegen 104.  
 — Diagnostik 116.  
 — Enthaarung behufs Entlassung 103.  
 — Entlassungszeit der Rekonvaleszenten und ihre epidemiologische Bedeutung 113.  
 — Entlassung und ihre Methoden 101, 103.  
 — Flöhe 101.  
 — Frauen und ihre Empfänglichkeit 110.  
 — Frühexanthem 115.  
 — Gesichtsausdruck 123.  
 — Hämolyse-reaktion 122, 133.  
 — Harnuntersuchung mit Jennerfarbstoff 118.  
 — Hautstaub und 101.  
 — Immunität nach Durchseuchung 111.
- Fleckfieber etc.**,  
 — Individuell-konstitutionelle Faktoren (Alter, Bildungsstand, sozialer Kreis, Potus, Konstitution) 112.  
 — Infektionsquellen 100.  
 — Jahreszeitliche Einflüsse (Verschiedenheiten) 106.  
 — Juden, Morbidität und Mortalität 110.  
 — Kälte und 106, 107.  
 — Kapillarenuntersuchung am Nagelfalz nach Weiß-Hanfland 116.  
 — Kindererkrankungen 114.  
 — Kleidung für Ärzte und Pflegepersonal 104.  
 — Knötchenbildung an den Gefäßen (E. Fränkel) 117.  
 — Komplementbindungsversuche bei 153.  
 — Kontaktpersonen und ihre epidemiologische Bedeutung 115.  
 — Kopfläuse und Kleiderläuse 102.  
 — Kutisreaktion bei 124.  
 — Latenzfälle 115.  
 — Läuse 100.  
 — — Lieblingslokalisation 103.  
 — Liquoruntersuchungen 121, 122.  
 — Literatur 194.  
 — Meningopermeabilitätsprüfung 122, 123.  
 — Mortalität 109.  
 — Normalserum bei 256.  
 — Psychisches Verhalten 123.  
 — Radiergummiphänomen 119.  
 — Rekurrens und 109, 239.  
 — Rickettsien als Ausgangsmaterial für prophylaktische Impfungen 191.  
 — Roseolen (Exantheme) 114.  
 — Roseolendiagnostik 116.  
 — Schutzimpfungsversuche 188.  
 — Schwierigkeiten und offene Fragen der epidemiologischen Erkenntnis 108, 109.  
 — Seroprognostik Zlocistis 127.  
 — Sozialhygienische Einflüsse 106, 107.  
 — Stauungsphänomen 116.  
 — Taubheit, progressive, bei 123.  
 — Tierexperimente 177.

- Fleckfieber etc.,**  
 — Tierexperimente,  
 — — Ansetzen von Fleckfieberläusen 184.  
 — — Hirnbreininjektionen von kranken Tieren 184.  
 — — Histologische Befunde 180, 181.  
 — — Immunität nach Entfieberung 182, 183, 187.  
 — — Krankheitserscheinungen 180.  
 — — Meerschweinchenversuche 178.  
 — — Menschenserum, normales, (Hirnemulsionen), Erscheinungen nach Einspritzung ders. 187.  
 — — Passagen (Weiterübertragung auf Tiere derselben Art) 182, 183.  
 — — Pathologisch-anatomische Befunde 180.  
 — — Plotzbazilleninfektion 187.  
 — — Rickettsienhaltiges Läusematerial, Überimpfung desselben 183.  
 — — Temperaturkurve (-erhöhung) als Kriterium der Erkrankung 177, 178, 179.  
 — — Weil-Felix-Reaktionen bei erkrankten Tieren 185.  
 — — X<sub>19</sub>-Injektionen bei Meerschweinchen 185.  
 — Typhus und 110.  
 — Übertragungsmöglichkeiten in den einzelnen Stadien 113.  
 — Verlaufsgrad (Menge des infizierenden Materials) 112, 113.  
 — Virus-Antiserumgemische und ihre immunisatorischen Wirkungen 190.  
 — Wanzen 101.  
 — Wärme und 106, 107.  
 — Weil-Felix-Reaktion (s. a. diese) 124.  
 — — bei Kontaktpersonen 115.  
 — Weltmannsche Trübungsreaktion 151.  
 — Widal-Grubersche Reaktion 144.  
 — Wiederaufflammen der Seuche in der kühleren Jahreszeit 106.
- Fleckfieber etc.,**  
 — Wiener-Reaktion des Harns 118.  
 — — X<sub>19</sub>-Vakzination 192.  
 Fleckfieberdiagnostikum  
 Versuche zur Herstellung eines solchen von unverständlicher Wirkung 133, 134.  
 Fleckfiebergesicht 123.  
 Fleischkonservenbereitung, Sterilisation bei 323.  
 Flöhe,  
 — Fleckfieberübertragung durch 101.  
 — Rekurrenzübertragung durch 238.  
 — Weilsche Krankheit, Übertragung durch 71, 72.  
 Flure in Kleinhäusern bei Neusiedelungen 340.  
 Fontana-Tribondeaus  
 Versilberung, Spirochaete icterogenes - Darstellung durch 39.  
 Formalin-Dampfdesinfektion 319.  
 — Ohne Vakuum 321.  
 Formalin-Vakuum-Desinfektion 320.  
 Freiflächen in Neusiedelungen 332.  
 Frösche, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 50.  
 Fünftagefieber, s. Wolhynisches Fieber.  
 Fußböden, bei Neusiedelungen,  
 — Dielenbefestigung 361, 362.  
 — Herstellung 369
- Gallenblase,**  
 — Spirochaete icterogenes in der 58  
 — Weilsche Krankheit und 27.  
 Gang, klebender, bei Rekurrenz 239.  
 Gärten, Haus-, in Neusiedelungen 332.  
 Gaslicht bei Neusiedelungen 376.  
 Gasödemerkrankung,  
 Ätiologie und spezifische Behandlung 1.  
 — Agonale Form 19.  
 — Aschoffs Vogesenstämmen 6.  
 — Bekämpfung durch Serumbehandlung und ihre Aussichten 18.  
 — Butyrikusstämme (s. a. diese), bewegliche 4.  
 — — Unbewegliche 3.  
 — Diagnose 14, 15.
- Gasödemerkrankung etc.,**  
 — Erregergruppen 3.  
 — Ghon-Sachssche Bazillen 6.  
 — Identifizierung und Differenzierung der verschiedenen Erreger 3.  
 — K.-J.-Stämme (s. a. diese) und ihre kulturellen, morphologischen und pathogenen Eigenschaften 10, 11, 12.  
 — Literatur 20.  
 — Mischinfektionen bei 2, 3.  
 — Nomenklatur 1.  
 — Normalpferdeserum-Kulturgemische und ihre Einwirkung auf Kontrolltiere 17.  
 — Pfeiffer-Bessausche Ödemstämmen 6.  
 — Pfeiffer-Fickersche Ödemstämmen 6.  
 — Putrifikusstämme, bewegliche 3, 10.  
 — Rauschbrandantitoxin  
 Graßberger und Schattenfrohs und sein Verhalten zu Toxinen der K.-J.-Stämme und verwandter Bakterien 12, 13.  
 — Rauchbranderreger 5.  
 — — Polyvalenz derselben 13, 14.  
 — Serum, polyvalentes, (s. a. Gasödemserum) 15.  
 — — Titrierung und Auswertung 16, 17.  
 — Therapie 15.  
 — Toxikologisch-serologische Untersuchungsmethode zur Differenzierung der verschiedenen Erreger 3, 6.  
 — Toxine der Ödemstämmen, ihre Herstellung und Wirkung bei Versuchstieren 8, 9.  
 — Übersicht, tabellarische, der verschiedenen Ödembazillenstämmen nach morphologischen, kulturellen und pathogenen Eigenschaften 7.  
 — Umzüchtung unbeweglicher Ödemstämmen in bewegliche Formen 14.  
 — Vibrien septique der Gänge gazeuse 6.  
 — Welch-Fränkelscher Bazillus (s. a. diesen) 2, 3.  
 — Zusammenfassung 20.

- Gasödemserum,  
— Antitoxisches 10.  
— Bekämpfung von Gasödem durch das Serum und ihre Aussichten 18, 19  
— Polyvalentes 15, 16.  
— Prophylaktische Anwendung 17.  
— Therapeutische Anwendung 18.  
— Titrierung und Auswertung 16, 17.
- Gebärmuttertuberkulose der Rinder 423.
- Geflügeltuberkulose, Verbreitung 399.
- Gehirn,  
— Malariaparasitenaufstapelung im 213.  
— Weilsche Krankheit 36, 37.
- Gelbsuchtspirochätosen, Weilsche Krankheit und sonstige 24.
- Geleikerkrankungen, Weilsche Krankheit 31.
- Genitalorgane, Spirochaete icterogenes - Befunde in denselben 58.
- Geräuschdämpfung bei Bauten in Neusiedelungen 358, 361.
- Geruch, ammoniakähnlicher, bei Weilscher Krankheit 27.
- Geschoßzahl in Neusiedelungen 334.
- Geschwüre, torpide, Gonokokkenvakzine-Behandlung 254.
- Gesichtsausdruck bei Fleckfieber 123.
- Gesichtsfeldeinschränkung, Auftreten nach Chininmedikation 229.
- Ghon-Sachssche Ödem-Bazillen 6.
- Giemsafärbung der Spirochaete icterogenes 37.
- Giftresistenzvermehrung nach parenteralen Eiweißinjektionen 266.
- Glaskörperabszeß bei Weilscher Krankheit 31.
- Globulin, Immunsubstanzenvermehrung nach Injektion von 264.
- Glühlichtbäder, Malaria-provokation durch 229.
- Glyzerinbad, Instrumentensterilisation im 316.
- Glyzerinisierte Rotzbazillen,  
— Heilungsversuche mit denselben 394.  
— Immunisierungsversuche 384, 386, 390ff.
- Gonokokkenimpfstoff, Malariaprovokation durch 228.
- Gonorrhoe,  
— Erysipelheilwirkungen bei 252.  
— Herdreaktionen nach parenteralen Eiweißinjektionen 268.  
— Serumtherapie, unspezifische bei 256.
- Grippe, Serothérapie, unspezifische bei 256.
- Großzellige Gesteine für Mauerwerk in Neusiedelungen 344.
- Grudefeuerung zu Kochzwecken in Neusiedelungen 376.
- Grundmauerwerk in Neusiedelungen 342.
- Grundrißgestaltung in Neusiedelungen 336.
- Gruppenbau in Neusiedelungen 333.
- Gruppenreaktionen, eiweißchemische Deutung der 299.
- Haarausfall, Weilsche Krankheit und 32.
- Halbmondträgerkompagnien 233.
- Hallenberger, Malariaplasmodienuntersuchung nach 218.
- Halluzinationen, Auslösung bei Geisteskranken durchMilchinjektionen 268.
- Halsorgane (-drüsen) bei Weilscher Krankheit 26, 35, 36.
- Hamandschi, Entlassung (Enthaarung) durch 104.
- Hämatopoetische Organe, Eiweißinjektionen, parenterale, und 263, 264.
- Hämaturie, Weilsche Krankheit und 27.
- Hammel, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 50.
- Hämoglobinurie, Malaria und 217.
- Hämolyse, physikalisch-chemische Erklärung der 304.
- Hämolsine, Vermehrung im Serum nach parenteralen Eiweißinjektionen 264.
- Hämolsinreaktion bei Fleckfieber 122, 123.
- Hämoptoë, Weilsche Krankheit und 27, 30, 36.
- Harn,  
— Chininnachweis in 228.  
— Fleckfieberdiagnose durch Untersuchung dess. mit Jennerfarbstoff 118.  
— Spirochaete icterogenes in 57, 58.  
— — Nachweis 85.  
— Weilsche Krankheit 27.
- Harnstoffrotzbazillenumulsion, Immunisierungsversuche mit 387, 390.
- Hartmanns Entlassungskasten 311.
- Hausgärten in Neusiedelungen 332.
- Hausschwamm bei Neusiedelungen und dessen Verbreitung 362, 363, 366, 367.
- Haustiere, Tuberkuloseverbreitung unter dens. 398, 399.
- Haut,  
— Reaktionsänderungen gegen entzündungserregende Gifte nach parenteraler Eiweißinjektion 266.  
— Weilsche Krankheit, Übertragung durch die 54.
- Häute, milzbrandhaltige, Salzsäure-Kochsalz-Hitzedesinfektion 317.
- Hautkrankheiten,  
— Herdreaktionen nach parenteraler Eiweißinjektion 268.  
— Serumtherapie, unspezifische bei 256.
- Hauptpigmentierung, Auftreten nach Chininmedikation 229.
- Hautstaub, Fleckfieberübertragung durch 101.
- Hautveränderungen,  
— Malaria 216, 224.  
— Weilsche Krankheit 27, 36.  
— — Mikroskopische Untersuchung 86.
- Heime, technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte für Herstellung ders. (s. a. Neusiedelungen) 329.
- Heißluftbäder, Malaria-provokation durch 229.
- Heißluftdesinfektion 311.
- Heizungseinrichtungen bei Neusiedelungen 377ff.
- Heller, Malariaplasmodienuntersuchung nach 218.
- Herdreaktionen, unspezifische, nach parenteralen Eiweißinjektionen 267, 268.

- Herpes, bei Weilscher Krankheit 27.
- Herz, Weilsche Krankheit und 30, 31, 35.
- Herzmuskel, Spirochaete icterogenes im 58.
- Heterobakteriotherapie (-vaksinetherapie) 251, 253, 254.
- Heymans Schutzimpfung gegen Rindertuberkulose 419.
- Hitze, Rotzbazillenabtötung durch, zu Immunisierungszwecken 385.
- Hitzedesinfektion, — Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über 310.
- Biorisation 314.
- Dampfdesinfektion, Ergebnisse neuerer Versuche 324.
- — Improvisationen 323.
- Desinfektionsanlagen, größere in Kommunen usw. 323.
- Entlausung 311.
- Fleischkonservenbereitung 323.
- Formalin-Dampfdesinfektion 319, 320.
- — ohne Vakuum 321, 322.
- Formalin-Raumdesinfektion 322, 323.
- Formalin-Vakuumverfahren 320ff.
- Glycerinbäder 316.
- Heiße Luft 311.
- Kochen 316.
- Literatur 324.
- Nährböden, optimale, zur Prüfung der Desinfektionsverfahren 311.
- Naphthalindämpfe 322.
- Paraffinölbad 316.
- Pasteurisation 314.
- Salzsäure-Kochsalzlösungen 317.
- Tierkadaverbeseitigung 323.
- Vorkulturen zur Prüfung von Desinfektionsverfahren 311.
- Vorwärmungssysteme 317, 323.
- Wasserdämpfe, heiße 316, 317.
- Hoffmann-Habermansche Färbung der Spirochaete icterogenes 39.
- Höhensonne, künstliche, Malariaprovokation durch 229.
- Hohlwandbauweise mit leichtem Kern bei Kleinbauten in Neusiedelungen 350.
- Hohlwände in Neusiedelungen 347ff.
- Hohlziegelwände in Neusiedelungen 352.
- Holzbaracken, Dampfdesinfektion 318.
- Holzdecken bei Neusiedelungen 362.
- Holzwände bei Neusiedelungen 357.
- Holzwerk bei Neusiedelungen 362, 366.
- Frisch geschlagenes, und dessen Eignung für Neubauten 367, 368.
- Schutzanstriche gegen Pilzinvasion 363.
- Hornhautgeschwür bei Weilscher Krankheit 31.
- Hühner, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 50.
- Hunde, — Spirochaete icterogenes Befunde bei dens. 64.
- Weilsche Krankheit, Übertragung durch 75.
- — Übertragungsversuche auf 50.
- Hunger, Entlausung durch 103.
- Hydragrym atoxylicum bei Weilscher Krankheit 84.
- Hydrochinin bei Malaria 225.
- Hydrolysen, physikalisch-chemische Erklärung der 303, 304.
- Hydrotherapie bei Malaria 229.
- Hypophysenextrakt, Malariaprovokation durch 228.
- Icterus
- Catarrhalis und Weilsche Krankheit 31, 53.
- Infectiosus (s. a. Weilsche Krankheit) 21.
- Malaria 217.
- Rekurrens und 239.
- Weilsche Krankheit 27, 31.
- — Zustandekommen 33.
- Immunisierung gegen Malleus (s. a. dieses) 383.
- Immunisierungsversuche Landsteiner-Lampls mit stärker veränderten Eiweißkörpern 297.
- Immunität, Weilsche Krankheit und 75.
- Immunitätslehre, neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur (s. a. Eiweißchemische) 282.
- Immunkörper, — Spezifität der 290, 293.
- Vermehrung derselben in: Serum nach parenteraler Eiweißinjektionen 264.
- Immunreaktionen (s. a. Eiweißchemische), elektrische Vorgänge bei 289.
- Infektionen, — Antikörpersteigerung im Serum durch 264.
- Lokale, Heterobakteriotherapie 253.
- Infektionskrankheiten, — Heilwirkungen ders. 252.
- Heterovaksinetherapie bei 254.
- Rekonvaleszenten- und Normalserum bei 255, 256.
- Innenausstattung der Häuser bei Neusiedelungen 376.
- Innenwände bei Neusiedelungen 358.
- Insekten (s. a. Läuse, Flöhe usw.), Weilsche Krankheit, Übertragung durch 68.
- Instrumente, Sterilisation im Glycerin- und Paraffinölbad 316.
- Iridocyclitis bei Weilscher Krankheit 31.
- Iritis bei Weilscher Krankheit 31.
- Isovakzine, Wirkungsweise 254, 255.
- Jahreszeiten, Weilsche Krankheit und 66.
- Japan, Weilsche Krankheit in 22, 24.
- Jennerfarbstoff, Harnuntersuchung mit, bei Fleckfieber 118.
- Juden, Fleckfiebermortalität und -morbidity 110.
- K.-J.-Stämme bei Gasödem und ihre kulturellen, morphologischen und pathogenen Eigenschaften 10, 11, 12.
- Toxin- und Antitoxinherstellung 12.
- Kachelofenheizung bei Neusiedelungen 377.
- Kachexie, proteinogene 260.

- Kadaverbeseitigung**, Apparate zur 323.
- Kala-Azar**, Malaria und, Differentialdiagnose 220.
- Kalksandsteine** für Mauerwerk in Neusiedelungen 344, 351.
- Kalkstampfbau** bei Neusiedelungen 356.
- Kältewirkung**, Entlausung durch 103.
- Kaninchen**,  
— Virulenz der Spirochaete icterogenes für 51.  
— Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 47.
- Kapillarblutungen**, Weilsche Krankheit und 27.
- Karzinom**,  
— Erysipelheilwirkungen bei 252.  
— Herdreaktionen nach parenteraler Eiweißinjektion 268.  
— Malaria und 224..
- Kataleptische Erscheinungen** bei Weilscher Krankheit 31.
- Katzen**, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 51.
- Kellerdecke** bei Neusiedelungen 360.
- Kellermauerwerk** in Neusiedelungen 343.
- Kenotoxine**, Weichardts Immunisierungsversuche gegen 260.
- Kieferwinkel**, Weichteilentzündungen im, bei Weilscher Krankheit 31.
- Kiesbetonhohlwände** bei Kleinbauten in Neusiedelungen 349.
- Kleiderläuse**,  
— Fleckfieber und 102.  
— Rekurrensspirochäten und 237, 238.  
— Rickettsia Prowazecki und 168, 169.
- Kleidung**,  
— Fleckfieberverhütung durch zweckmäßige 104.  
— Heißblutdesinfektion 311 ff.
- Kleinwohnungen** in Neusiedelungen 336.
- Klimatotherapie** bei Malaria 229.
- Klimmers** Schutzimpfung gegen Rindertuberkulose 419 ff.
- Knochenmark**,  
— Eiweißinjektionen, parenterale und 263.
- Knochenmark**,  
— Malariaparasitenaufstapelung im 213.
- Koch**, Chininbehandlung der Malaria nach 226.
- Kocheinrichtungen** bei Neusiedelungen 376, 377.
- Kochen**, Desinfektion durch 316.
- Kollargol** bei Malaria 225.
- Kolloidlösungen**, echte Lösungen und 233.
- Komplementbindende Antikörper**, Vermehrung im Blutserum nach parenteraler Eiweißinjektion 264.
- Komplementbindungsversuche** bei Fleckfieber 153.
- Komplementschwund** 305.
- Komplementwirkung** 302, 303.
- Konjunktivalsekret**,  
— Spirochaete icterogenes im 59.  
— — Nachweis 85.
- Konjunktivitis** bei Weilscher Krankheit 31.
- Konstitution**, Proteinkörpertherapie und 272.
- Kontaktinfektion** bei Weilscher Krankheit 53, 67.
- Kopfläuse**,  
— Fleckfieber und 102.  
— Rekurrensspirochäten und 238.
- Krakau**, Vakuum-Desinfektionsanlagender Festung 323.
- Küche** in Kleinwohnungen bei Neusiedelungen 336.  
— Abmessungen 339.
- Kunststeine** für Mauerwerk in Neusiedelungen 344.
- Kuprosalvarsan** bei Weilscher Krankheit 84.
- Kutireaktion** bei  
— Fleckfieber 124.  
— Weilscher Krankheit 87.
- Landsteiner-Lampl** Immunisierungsversuche mit stärker veränderten Eiweißkörpern 298.
- Lauben** in Neusiedelungen 341.
- Läuse**,  
— Fleckfieberübertragung durch 100.  
— Fleckfiebertypus und sein Übergang auf die Nachkommenschaft der 106.  
— Rekurrensübertragung durch 237.
- Läuse**,  
— Weilsche Krankheit, Übertragung durch 68, 71.
- Lebensalter**, Weilsche Krankheit und 66, 67.
- Leber**,  
— Malariaparasitenaufstapelung in der 412, 413.  
— Spirochaete icterogenes in der 57, 58.  
— Weilsche Krankheit 33.
- Leberatrophie**, akute gelbe, und Weilsche Krankheit 34.
- Leberdruckempfindlichkeit** bei Weilscher Krankheit 27.
- Leberperkussion** bei Malaria 216.
- Ledersachen**, Heißblutdesinfektion 311 ff.
- Lehmbauten** bei Neusiedelungen 353.
- Lehmstampfbau** bei Neusiedelungen 355.
- Lehmsteine**, ungebrannte, in Neusiedelungen 344, 355.
- Leichtbetondecken** bei Neusiedelungen 365, 366.
- Leichtbetonwände** bei Neusiedelungen 350, 351.
- Lepra**, Herdreaktion bei, nach Tuberkulininjektion 270.
- Leukämie**, Malaria und 224.
- Leukotherapie** 264.
- Leukozyten**,  
— Eiweißinjektionen, parenterale, und 263.  
— Malaria und 220.  
— Weilsche Krankheit 29.
- Levaditfärbung** der Spirochaete icterogenes 40.
- Lipoidfällungsreaktionen**, Wesen der 298.
- Liquoruntersuchungen** bei Fleckfieber 121, 122.
- Literatur**,  
— Eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre 308.  
— Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik 194.  
— Gasödemerkrankung, Ätiologie und Therapie 20.  
— Hitzedesinfektion 324.  
— Neusiedelungen und technische bzw. wirtschaftliche Gesichtspunkte bei Herstellung der Neubauten 382.  
— Malaria 242.  
— Malleus, Immunisierungsversuche 395.  
— Pappataciefieber 247.

- Literatur,**  
 — Proteinkörpertherapie 274.  
 — Rekurrens 247.  
 — Rindertuberkulose und ihre Bekämpfung 428.  
 — Weilsche Krankheit 88.  
 Lobecks Biorisationsapparat 315.  
 Lösungen, echte und kolloidale 283.  
 Luft, heiße, Desinfektion durch 311.  
 Lungen,  
 — Spirochaete iterogenes in den 58.  
 — Weilsche Krankheit und 35.  
 Lupus, Herdreaktionen bei, nach Injektion von Deuteroalbumosen 269.  
 Lymphdrüsen, Spirochaete iterogenes in den 58.  
 Lymphdrüsenanschwellungen, tuberkulöse, Erysipelheilwirkungen 252.  
 Lymphozyten, Eiweißinjektionen, parenterale, und 263.  
 Magenblutungen bei Rekurrens 239.  
 Mageninhalt, Spirochaete iterogenes in erbrochenem 59.  
 Malaria, Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe 204.  
 — Adrenalinmedikation bei Perniciosa 214.  
 — Amöbendysenterie und, Beziehungen und Unterscheidung 222, 223.  
 — Anämiebehandlung 229.  
 — Anophelesverbreitung, Förderung der Kenntnisse über dies. 234.  
 — Anophelesvertilgung 232.  
 — Antagonismus gegen anderweitige Erkrankungen 224.  
 — Antihämolytische Wirkungen des Serums bei 222.  
 — Anzeigepflicht 234.  
 — Argochrom (Methylenblausilber) bei 225.  
 — Ätiologie 207 ff.  
 — — Literatur 243.  
 — Ausbreitung 205.  
 — — Literatur 242.  
 — Bekämpfung 230.  
 — — Heimatgebiet 234.  
 — — Kriegsgebiet 230.  
 — Beziehungen zu anderen Erkrankungen 222.  
 — — Literatur 245.  
 Malaria etc.,  
 — Blausäureverfahren zur Mückenvertilgung 234.  
 — Blutdrucksenkung im Intervall 216.  
 — Blutuntersuchung, prophylaktische 233.  
 — — Blutveränderungen 218, 219, 220.  
 — Chininausscheidung 228.  
 — Chininprophylaxe 231.  
 — Chininresistenz 227.  
 — Chinitherapie 226.  
 — — Antipyrin-Chinininjektionen 226.  
 — — Chininurethaninjektionen 226.  
 — — Deponierung größerer Dosen durch subkutane Injektion 227.  
 — — Dosierung 226.  
 — — Intramuskuläre Injektionen 226.  
 — — Intravenöse Injektion 227.  
 — — Kochsche Methode 226.  
 — — Nachweis der Alkaloide im Harn 228.  
 — — Nebenwirkungen und Gefahren 229.  
 — — Nochtsche Kur 226.  
 — — Perorale Anwendung 226.  
 — — Wirkungsweise 226.  
 — Comatosa 223.  
 — Diagnose 214.  
 — — Ausstrichpräparate 219.  
 — — Blutuntersuchung 218, 219, 220.  
 — — Dicke Tropfen-Methode und ihre Verbesserungen 217, 218.  
 — — Leberperkussion 216.  
 — — Literatur 244.  
 — — Milzperkussion 216.  
 — — Milzpunktion 220.  
 — — Parasitennachweis 217, 218.  
 — — Provokationsmethoden 220, 228.  
 — — Serologische Untersuchungen 221.  
 — — Temperaturkurve 214, 215.  
 — — Dysenterieformen 222.  
 — — Einschleppungsgefahr 205, 206.  
 — — Literatur 242.  
 — — Eosinophile bei 220.  
 — — Epidemiologie 204ff.  
 — — Literatur 243.  
 — Erythrozytenfleckung (-tupfelung) und ihre Darstellung 219.  
 — Evidentwerden latenter Fälle 210, 211, 224.  
 Malaria etc.,  
 — Exantheme 216.  
 — Fieber und Plasmodien 214, 215, 219.  
 — Frühjahrsrezidive 211.  
 — Gehirn, Parasitenaufstapelung in dems. 213.  
 — Geographische Verhältnisse 205, 206.  
 — Gewässerregulierungs- und -reinigungsmaßnahmen 234.  
 — Halbmondträgerkompagnien 233.  
 — Hämoglobinurie 217.  
 — Hautveränderungen 216, 224.  
 — Hirschfeldsche Reaktion 222.  
 — Hydrochinin bei 225.  
 — Hydrographische Verhältnisse 205.  
 — Hydrotherapie 229.  
 — Ikterus und 217.  
 — Influenza und 224.  
 — Kala-Azar und, Differentialdiagnose 220.  
 — Karzinom und 224.  
 — Keimträger, die von ihnen ausgehenden Gefahren und deren Verhütung 205, 233.  
 — Klimatische (jahreszeitliche) Veränderungen und Verteilung der einzelnen Formen 207.  
 — Klimatotherapie 229.  
 — Knochenmark, Parasitenaufstapelung in dems. 213.  
 — Kollargol bei 225.  
 — Kombinationsbehandlung, — — Antipyrin-Chinininjektionen 226.  
 — — Chinin-Neosalvarsaninjektionen 226, 227.  
 — — Methylenblau-Neosalvarsan 225.  
 — Kriegsgebiete und Verteilung der verschiedenen Formen in dems. 206 ff.  
 — — Literatur 242, 243.  
 — Latenzfälle, Manifestwerden nach Überstehen anderer Erkrankungen 224.  
 — — Morbiditätskurve und 210.  
 — — Provokationsverfahren 228.  
 — Leber, Parasitenaufstapelung in dems. 212, 213.  
 — Leberperkussion 216.  
 — Leukämie und 224.

- Malaria etc.**  
 — Leukozyten 220.  
 — Literatur 242.  
 — Meningitis und 223.  
 — Methylenblau bei 225.  
 — Milzperkussion 216.  
 — Milzpunktion 220.  
 — Milzvergrößerung 216.  
 — Mischinfektionen von Tropica und Tertiana und ihr Verhalten gegen Arzneien 207.  
 — Mononukleose bei 220, 221.  
 — Morbiditätskurven 209.  
 — — Latenzfälle und 210.  
 — — Nördliche und südliche Gegenden 209.  
 — — Rezidive und Neuerkrankungen 209.  
 — Mückenschutzmittel 232.  
 — Nachbehandlung 229.  
 — Nebennierenveränderungen (Todesfälle) bei Perniciosa 214.  
 — Neosalvarsan bei 227.  
 — Nervensystem (-krankheiten) bei 223.  
 — Nierenkomplikation 223.  
 — Nukleohexyl bei 225.  
 — Ödeme 216.  
 — Optochinbehandlung 225.  
 — Organe, Parasitenaufstapelung in dens. 212.  
 — Pappataciefieber und (s. a. Pappataciefieber) 235.  
 — Parasiten, Abwehrmechanismen des Körpers 213.  
 — — Amphimyxis 212.  
 — — Aufstapelung in den Organen 212, 213.  
 — — Dicke-Tropfen-Methode zum Nachweis ders. und ihre Verbesserungen 217, 218.  
 — — Fieber und seine Beziehungen zu dens. 219, 220.  
 — — Formen und Einteilung 208.  
 — — Gameten der Tropika und ihre Schicksale im Körper 214.  
 — — Parthenogenese 212.  
 — — Phagozytäre Prozesse im Körper 212, 213.  
 — — Umwandlung ders. auf Grund klimatischer (jahreszeitlicher) Veränderungen 207.  
 — — Zahlenmäßige Feststellung 219.  
 — — Parasitenträger 205, 233.  
 — — Paratyphus A und 223.  
 — — Prophylaxe 230.
- Malaria etc., Prophylaxe,**  
 — — Heimatgebiet 233.  
 — — Kriegsgebiet 230.  
 — — Literatur 247.  
 — — Provokationsverfahren 220, 228, 268.  
 — — Purpura und 224.  
 — — Rekurrens (s. a. diese) und, Differentialdiagnose 239.  
 — — Rezidive 211, 212.  
 — — Schanker, serpiginöse, Beeinflussung durch 224.  
 — — Schimpansen, Übertragung der Krankheit auf dies. 208.  
 — — Schwarzwasserfieber 217.  
 — — Therapie 230.  
 — — Serumtherapie 230.  
 — — Sklerose, multiple, und 224.  
 — — Skorbut und 224.  
 — — Stallhygiene 234.  
 — — Stallungen und Anophelesausbreitung 205.  
 — — Temperaturkurve 214.  
 — — Therapie 225.  
 — — Literatur 245.  
 — — Typhus und 223.  
 — — Umwandlung der einzelnen Formen (und Plasmodien) auf Grund klimatischer (jahreszeitlicher) Veränderungen 207.  
 — — Experimentelle Erforschung ders. durch den Tierversuch 208.  
 — — Unitätstheorie 209.  
 — — Untertemperaturen bei Tropica chronica 216.  
 — — Urotropin bei 225.  
 — — Verteilung der einzelnen Formen 206, 207.  
 — — Wassermannsche Reaktion 221.  
 — — Weilsche Krankheit und, Differentialdiagnose 217.  
 — — Wohnungsverhältnisse und 205.  
 — — Wolhynisches Fieber und 216, 222.
- Malaria milz, Herdreaktion** in ders. nach Milchinjektionen 268.
- Malariaparasiten, s. a. Malaria.**  
 — — Fieber und 214, 215.  
 — — Milz und ihre Einwirkung auf 212.  
 — — Phagozytose der 213.
- Mallein,**  
 — — Heilungsversuche bei Rotz mit 394.
- Mallein,**  
 — — Schutzimpfungen mit 385.
- Malleus, Immunisierung** gegen 383.  
 — — Abgeschwächte Rotzbazillen, Impfschutzwirkungen 384.  
 — — Abgetötete Rotzbazillen, Immunisierungsversuche mit dens. 385.  
 — — Alkoholextrakte von Rotzbazillen 386.  
 — — Autoinokulation 383.  
 — — Farase 387.  
 — — D-Emulsionen 391.  
 — — Haltbarkeit 392.  
 — — Filtrate von Rotzkulturen 385.  
 — — Glycerinisierte Bazillen 384, 390 ff.  
 — — Harnstoffrotzbazillenemulsion (-extrakt, -pulver) 387, 390.  
 — — Heilimpfungen 394.  
 — — Hitzebehandlung der Rotzbazillen 385.  
 — — Literatur 395.  
 — — Malleinimpfschutz 385.  
 — — Normalserumgemische verschiedener Tierarten mit Rotzbazillen 384.  
 — — Pfeilerscher Bazillus, Immunisierungsversuche mit dems. 394.  
 — — Reaktionen, allgemeine, bei Immunisierungen 393.  
 — — Rindergallevorbehandlung von Rotzbazillen zu Immunisierungszwecken 384.  
 — — Rotzbazillendosis, geringste krankmachende 393.  
 — — Rotzbazillennengen, geringe, und ihre Impfschutzwirkungen 383.  
 — — Schutzeintritt nach Faraseimmunisierungen 392.  
 — — Trikesol-Bazillenimpfstoff 390.  
 — — Trockenimpfstoff 385, 389.
- Mandeln bei Weilscher Krankheit** 35.
- Masern, Rekonvaleszenten- und Normalserum** bei 255.
- Maurerarbeiten in Kleinsiedlungen** 342.
- Maurerfleckung der Erythrozyten** bei Malaria und ihre Darstellung 219.
- Mäuse,**  
 — — Spirochaete icterogenes-Befunde bei dens. 63.

- Mäuse,**  
— Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 49, 50.
- May-Grünwald-Lösung,** Spirochaete icterogenes-Darstellung durch 39.
- Meerschweinchen,**  
— Übertragung der Weilschen Krankheit auf 42.  
— Virulenz der Spirochaete icterogenes bei 50.
- Meerschweinchenimpfung,** diagnostische, bei Weilscher Krankheit 85.
- Menigenpermeabilitätsprüfung** bei Fleckfieber 122, 123.
- Meningitis,**  
— Malaria und 223.  
— Purulenta bei Weilscher Krankheit 31.
- Methylenblaubehandlung** bei Malaria 225.
- Methylenblauhydrolyse,** Weil-Felixsche Reaktion und 133.
- Methylenblausilber** bei Malaria 225.
- Meyers Universal-Formalin-desinfektor** ohne Vakuum 321.
- Mietshaus, Geschosßzahl** desselben in Neusiedelungen 334.
- Milch,**  
— Biorisation 315.  
— Pasteurisation 314.
- Milchinjektionen** (s. a. Proteinkörpertherapie),  
— Asthmaanfalle, Provokation ders. durch 267.  
— Herdreaktionen nach dens. 268.
- Milz,**  
— Eiweißinjektionen, parenterale, und 264.  
— Malariaparasitenaufstapelung (-zerfall) in der 212, 213.  
— Normalseruminjektion bei Kaninchen und 263.  
— Spirochaete icterogenes in der 58.
- Milzbrandhaltige Häute,** Salzsäure-Kochsalz-Hitzedesinfektion 317.
- Milzbrandinfektion,** Heterobakteriotherapie bei 252, 253.
- Milz duschen** (-massage), Malariaprovokation durch 229.
- Milzperkussion,** Malaria-diagnose und 216.
- Milzschwellung,**  
— Eiweißinjektionen, parenterale, und 264.  
— Malaria 216.  
— Weilsche Krankheit und 27, 28, 35.
- Mischinfektion, Weil-Felix** Reaktion und ihre Erklärung durch 160.
- Mitreaktionen,** eiweiß-chemische Erklärung der 299.
- Mittelohrentzündung** bei Weilscher Krankheit 31.
- Mittelstückfällung** 303.
- Mononukleose** bei Malaria 220, 221.
- Monozyten, Eiweißinjektionen,** parenterale, und 263.
- Mückenvertilgung,** Malariabekämpfung durch 232.
- Mühlens, Antipyrin-Chinininjektionen** bei Malaria nach 226.
- Mundhöhle, Weilsche** Krankheit, Übertragung durch die 55, 56.
- Muskeln,**  
— Spirochaete icterogenes-Befunde in den 58.  
— Weilsche Krankheit 36.
- Muskelschmerzen** bei Rekurrens 239.
- Muskulatur, glatte, Cinchonin** (Chinatoxine) und 229.
- Mutterkorn, Malariaprovokation** durch 228.
- Myokarditis** bei Weilscher Krankheit 31.
- Nackenstarre** bei Weilscher Krankheit 26.
- Nährböden, optimale,** zur Prüfung von Desinfektionsverfahren 311.
- Nahrung, Übertragung** der Weilschen Krankheit durch die 57.
- Nagukayami** 24.
- Naphthalindämpfe,**  
— Desinfektion durch 322.  
— Läusevernichtung durch 105.
- Nasenbluten** bei  
— Rekurrens 239.  
— Weilscher Krankheit 27.
- Nasenhöhle, Weilsche** Krankheit, Übertragung durch Vermittlung der 56.
- Natrium nucleinicum, Malariaprovokation** durch 228.
- Nebennieren,**  
— Malaria pernicioso und 214.  
— Spirochaete icterogenes in den 58.  
— Weilsche Krankheit und 34.
- Nebenträume** in Kleinhäusern bei Neusiedelungen, Abmessungen 340.
- Neosalvarsan** (s. a. Salvarsan),  
— Malariabehandlung mit 227.  
— Weilsche Krankheit, Behandlung mit 84.
- Neosalvarsan-Chinininjektionen** bei Malaria 226, 227.
- Neosalvarsan-Methylenblaubehandlung** bei Malaria 225.
- Nervenströme, Anaphylaxie** und 307.
- Nervensystem** (-krankheiten).  
— Erregbarkeitssteigerung nach parenteralen Eiweißinjektionen 267.  
— Malaria und 223.  
— Peripheres, und Weilsche Krankheit 31, 37.  
— Rekurrens und 240.  
— Spirochaete icterogenes im 58.
- Neukölln, Vakuumformalanlage** in 323.
- Neuritis, Herdreaktion** nach parenteraler Eiweißinjektion 268.
- Neurosen, Auftreten** nach Chininmedikation 229.
- Neusiedelungen, technische** und wirtschaftliche Gesichtspunkte für Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen 329.  
— Aborte 338.  
— — Abmessungen 340.  
— Altane 341.  
— Aristossteine 352.  
— Außenwände 344.  
— Austrocknung 358.  
— Badestuben 336.  
— Balgsteine 352.  
— Bauweise 333.  
— Betongemenge 344.  
— Betonhohlsteine 353.  
— Betonwände 349, 350, 351.  
— Bimsdielen für Zwischendecken der Obergeschosse 362.  
— Bruchsteinwände 357.  
— Dachherstellung 370.

Neusiedelungen,  
 — Damaskhes Vorschlag der Übereignung von Kleinhäusern 329, 330.  
 — Deckenflächenausbildung 373 ff.  
 — Deckenverputz (-anstrich) 364, 365.  
 — Dieleneinspannung (Zwischendecken, Dachbauten) 364.  
 — Dielenwände 358.  
 — Einfriedigungen 333.  
 — Einleitung 329.  
 — Eisenbetondecken 365, 366.  
 — Elektrisches Licht 376.  
 — Erdgeschoß-Mauerwerk 344.  
 — Erkerartige Fensternischen 341.  
 — Erschütterung der Neubauten und deren Verhütung 358.  
 — Feldwege 332.  
 — Fensterausführung 370.  
 — Flachbau 333, 334.  
 — Flure 340.  
 — Freiflächen 332.  
 — Fußbodendielen und ihre Befestigung 361, 362.  
 — Fußbodenherstellung 369.  
 — Gaslicht 376.  
 — Geländeaufteilung 331.  
 — Geräuschkämpfung 358.  
 — — Zwischendecken 361.  
 — Geschoßzahl 334.  
 — Großzellige Gesteine für Mauerwerk 344.  
 — Grudefeuerung zu Kochzwecken 376.  
 — Grundmauerwerk 342.  
 — Grundrißgestaltung 336.  
 — Gruppenbau 333.  
 — Hausgärten 332.  
 — Hausschwamm und dessen Verhütung 366.  
 — Heime, zweigeschossige 334.  
 — Heizung 377 ff.  
 — Hohlwandbauweise mit leichtem Kern 350.  
 — Hohlwände 347 ff.  
 — Hohlziegelwände 352.  
 — Holzdecken 362.  
 — Holzwände 357.  
 — Holzwerk-Schutz gegen Pilzinvasion 362, 363, 366, 367 ff.  
 — Innenausstattung 376.  
 — Innenwände 358.  
 — Kalksandstein-Außenwände 351.  
 — Kalksandsteine 344.  
 — Kalkstampfbau 356.

Neusiedelungen,  
 — Kellerdecke 360.  
 — Kellermauerwerk 343.  
 — Kleinwohnungen 336.  
 — Kiesbetonhohlwände 349.  
 — Kocheinrichtungen 376, 377.  
 — Küchen 336.  
 — — Abmessungen 339.  
 — Kunststeine für Mauerwerk 344.  
 — Lauben 341.  
 — Lehmbauten 353.  
 — Lehmstampfbau 355.  
 — Lehmsteine, ungebrannte 344, 355.  
 — Leichtbetondecken 365, 366.  
 — Leichtbetonwände 350.  
 — Literatur 382.  
 — Maurerarbeiten 342.  
 — Nebenräume, Abmessungen 340.  
 — Obergeschoß-Mauerwerk 344.  
 — Ofenheizung 377 ff.  
 — Raumzahl 336.  
 — Rohrleitungen 376.  
 — Sammelheizung 378.  
 — Schlackenstein-Außenwände 351.  
 — Schlackensandsteine 344.  
 — Schlafräume 339.  
 — Schlingpflanzen für Außenwände 375.  
 — Schornsteine 358.  
 — Spalierobst für Außenflächen 375.  
 — Sparsame Bauweise 329, 330.  
 — Speisegelesse 336.  
 — Speisekammer (-schrank) 336, 337.  
 — Spülküche 336.  
 — Stallungen 381.  
 — Stampfbeton-Schnellbauten (Paul Kossel und Co.) 351.  
 — Steinmaterial für Mauerwerk 344.  
 — Steinwände 357.  
 — Tapeten 374.  
 — Treppenhaus 372.  
 — Trockenfäule und deren Verhütung 362, 363, 366, 367 ff.  
 — Türenherstellung 370, 371.  
 — Verkehrsadern 331.  
 — Verputz 349.  
 — Wandflächenausbildung (Verputz, Anstrich usw.) 342, 373 ff.  
 — Wandstärke für Innenwände 358.  
 — Wärmeschutz 349, 350, 351.

Neusiedelungen,  
 — Wärmeschutz, Zwischendecken 361, 364, 365.  
 — Waschküche 336.  
 — Wetterschutz 348.  
 — Wohnküche 336.  
 — Wohnräume Abmessungen 339.  
 — Wohnstraßen 331.  
 — Ziegel 344.  
 — — Feinzellige 345 ff.  
 — Zwischendecken 360.  
 — — Dieleneinspannung 364.  
 Neutrophile, Eiweißinjektionen, parenterale, und 263.  
 Nieren,  
 — Malaria und 223.  
 — Spirochaete icterogenes in den 57.  
 — Weilsche Krankheit und 34.  
 Nierenfunktion, Weilsche Krankheit und 27.  
 Nocht, Chininbehandlung der Malaria nach 226.  
 Normalambozeptoren (-agglutinine), Wesen und Bedeutung 300.  
 Normalpferdeserum, Ödembezillenstämmen und ihre Beeinflussung durch 17.  
 Normalserum,  
 — Diphtheriebehandlung mit 250, 251.  
 — Milzveränderungen bei Kaninchen nach Injektion von 263.  
 — Rekonvaleszenzserum und 255.  
 — Rotzbazillengemische mit, zu Immunisierungszwecken 384.  
 — Rotzbehandlung mit 395.  
 Nuklein, Asthmanfälle, Provokation ders. durch Injektion von 267.  
 Nukleinsäureinjektionen, Resistenzsteigerung (Infektionsschutz) des Peritoneums durch 259.  
 NukleohexyI bei Malaria 225.  
 Obergeschoß-Mauerwerk in Neusiedelungen 344.  
 Ödeme bei Malaria 216.  
 Ödemkrankheit, Rekurrens und 240.  
 Ofenheizung bei Neusiedelungen 377 ff.  
 Ohrensausen, Auftreten nach Chininmedikation 229.

- Optikusscheidenblutung, bei Weilscher Krankheit 31.
- Optochinbehandlung, Malaria tertiana (und tropica) 225.
- Weilsche Krankheit 84.
- Ostertags Verfahren zur Bekämpfung der Rindertuberkulose (s. a. diese) 409.
- Pachymeningitis haemorrhagica bei Rekurrens 240.
- Pankreas, Spirochaete icterogenes im 58.
- Pankreasstörungen, Weilsche Krankheit und 30.
- Panophthalmie bei Weilscher Krankheit 31.
- Pappataciefieber 234.
- Inkubationszeit 235.
- Klinische Erscheinungen 235.
- Literatur 247.
- Malaria und 235.
- Phlebotomus pappataci 235.
- Prophylaxe 236.
- Rekonvaleszenz 235.
- Rückfälle 235.
- Therapie 236.
- Pappatacifliege 235.
- Paraffinölbad, Instrumentensterilisation in 316.
- Paragglutination, Weilsche Reaktion und ihre Erklärung durch 156.
- Parasitenträger, — Malaria 233.
- Rekurrens 241.
- Paratyphus, Weilsche Krankheit und 23, 24, 31, 223.
- Parenterale Eiweißinjektionen, s. Proteinkörpertherapie.
- Parotitis bei Weilscher Krankheit 31.
- Pasteurisation 314.
- Pelze, Heißluftdesinfektion 311 ff.
- Peritoneum, Resistenzsteigerung (Infektionsschutz) durch Nukleinsäureinjektionen 259.
- Perlsucht der Rinder, Bekämpfung (s. a. Rindertuberkulose) 397.
- Persensibilisierung 303.
- Pfeiffers prophylaktische Resistenzsteigerung 256.
- Pfeiffer-Bessausche Ödemstämme 6.
- Fickersche Ödemstämme 6.
- Pfeillerscher Bazillus, Immunisierungs- und Heilungsversuche bei Rotz mit dems 394, 395.
- Pferde, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 51.
- Pferdebrustseuche, Heterovakzinebehandlung 254.
- Pferdeegel, Weilsche Krankheit, Übertragungsversuche auf 51.
- Pferdeserum, normales, — Diphtherie und ihre Beeinflussung durch 251.
- Immunsubstanzenvermehrung nach Injektion dess. 264.
- Ödembazillen und ihre Beeinflussung durch 17.
- Phagozytose, Malariaparasiten und 213.
- Phlebotomus pappataci 235.
- Physikalisch-chemische — Vorgänge, Begriffsbestimmung 282.
- Zustandsänderungen des Fleckfieberblutes als Ursache der Weil-Felix-Reaktion 151.
- Pigmentierung, Haut, Auftreten nach Chiningebrauch 229.
- Plasmodien, Malaria-, s. Malaria.
- Pleuritis, — Normalserum bei 256.
- Weilsche Krankheit und 31.
- Pneumonie, Weilsche Krankheit und 30.
- Pneumokokken, Fibrinogenvermehrung im Blute nach Injektion von 265.
- Polyagglutination, Weilsche Felix-Reaktion und ihre Erklärung durch 150.
- Polyarthritis rheumatica acuta, Herdreaktionen nach Milchinjektionen 268.
- Präzipitation, spezifische, Mechanismus ders. 286, 287.
- Präzipitine, Vermehrung in Serum nach parenteralen Eiweißinjektionen 264.
- Proteinkörpertherapie, 249.
- Analoga der Proteinkörperwirkungen bei anderen therapeutischen Methoden 273.
- Bakteriotherapie 252.
- Begriffsbestimmung 249, 250, 261.
- Proteinkörpertherapie, — Blut (und blutbildende Organe) nach parenteralen Eiweißinjektionen 262.
- — Chemische Veränderungen 265, 266.
- — Fermentanregung 265, 266.
- — Gerinnungsvorgänge 265.
- — Immunstoffe im Serum und ihre Vermehrung 264.
- — Morphologische Veränderungen und ihre Analyse 262, 263.
- — Blutserum-Schutzwirkung gegen Cholerainfektion bei Meer-schweinchen 257.
- — Diathese, afebrile 262.
- — Diphtherieheilserum und seine Wirkungsweise (Spezifität) 250.
- — Entwicklung und Vorläufer 251.
- — Entzündungsresistenz, vermehrte, der Haut 267.
- — Erysipel und seine Heilwirkungen 252.
- — Fieber nach Eiweißinjektionen und seine Analyse 261.
- — Giftresistenzvermehrung 266.
- — Herdreaktionen, unspezifische 267.
- — Heterobakteriotherapie (-vakzinetherapie) 251, 253, 254.
- — Immunstoffe in Blutserum und ihre Vermehrung 264, 265.
- — Inhaltsübersicht 249.
- — Konstitutionelle Einflüsse 272.
- — Leukotherapie 264.
- — Literatur 274.
- — Normalserum (Pferdeserum) und seine Wirksamkeit bei Diphtherie 250, 251.
- — Protoplasmaaktivierung 259.
- — Prüfung der einzelnen Eiweißkörper an zentraler Stelle hinsichtlich ihrer Eigenschaften (Unschädlichkeit) und Wirkungen 273.
- — Reaktionsänderungen (bes. der Haut) gegen pharmakologische Gifte 266.

- Proteinkörpertherapie,**  
 — Rekonvaleszentenserum und Normalserum bei Scharlach (Masern) und sonstigen Infektionen 255, 256.  
 — Resistenzsteigerung, prophylaktische (Pfeiffer) 256.  
 — Schwangerschaftstoxikosen 256.  
 — Serumtherapie, unspezifische 255.  
 — Tuberkulinreaktion und ihr Wesen 269, 270.  
 — Wirkungen der parenteralen Proteinkörper-einführung und ihre Analyse 259, 261.  
 — — Analoga ders. bei anderen therapeutischen Methoden 273.  
 — Wirkungsdifferenzen therapeutisch verwendeter Proteine 271.
- Proteusstämmе, s. Weil-Felixsche Reaktion.**
- Protoplasmaaktivierung** 259.  
 — Begriffsbestimmung 261.
- Puerperalsepsis, Kolvakzine** bei 254.
- Puls,**  
 — Rekurrens 239.  
 — Weilsche Krankheit 30.
- Pupura** bei Malaria 224.
- Putrifikusstämmе, bewegliche** 3.
- Quarzlampenbestrahlung, Malariaprovokation** durch 229.
- Rachenorgane, Weilsche Krankheit** und 26, 36, 56.
- Radiergummi**phänomen bei Fleckfieber 119.
- Ratten,**  
 — Eintrittspforte der Spirochaete icterogenes bei 73.  
 — Spirochaete icterogenes-Befunde bei 61.  
 — Weilsche Krankheit, Übertragung durch 65, 70.  
 — — Übertragungsversuche auf 47, 48, 72.
- Raumdesinfektion,** 319.  
 — Formaldehyd- 322, 323.
- Raumzahl** in Kleinwohnungen bei Neusiedelungen 336.
- Rauschbrandantitoxin**  
 Graßberger - Schattenfroh und sein Verhalten zu Toxinen der K.-J.-Stämme und verwandter Bakterien 12, 13.
- Rauschbranderreger,**  
 Polyvalenz der 13, 14.
- Rekonvaleszentenserum,**  
 — Normalserum und 255.  
 — Weilsche Krankheit und 79, 81, 82.
- Rekurrens** 236.  
 — Anfälle, Zahl ders. 240.  
 — Augenkomplikationen 240.  
 — Ernährungseinflüsse 240.  
 — Fleckfieber und 10, 239.  
 — Flöhe und 238.  
 — Gang „klebender“ bei 239.  
 — Klinik 239.  
 — Läuse und 237.  
 — Literatur 247.  
 — Malaria und 239.  
 — Mortalität 241.  
 — Muskelschmerzen 239.  
 — Nervöse Störungen 240.  
 — Ödemkrankheit und 240.  
 — Prophylaxe 241.  
 — Rasseneinflüsse 240.  
 — Rumänien, Empfänglichkeit und Krankheits-schwere 240, 241.  
 — Spirochäten 237, 238.  
 — — Übergang auf den Fötus 240.  
 — Spirochätenträger 241.  
 — Stühle bei 239.  
 — Therapie 241.  
 — Typhus und 239.  
 — Übertragungsweise 237.  
 — Wadenmuskelschmerzen 239.  
 — Wanzen und 238.  
 — Weilsche Krankheit und 239.  
 — Weil-Felixsche Reaktion bei 239.  
 — Wolhynisches Fieber und 239.  
 — Zecken und 237.
- Resistenzsteigerung, prophylaktische (Pfeiffer)** 256.
- Retinalblutungen** bei Weilscher Krankheit 31.
- Retinitis albuminurica, Herdreaktion** nach Milch-injektionen 268.
- Revakzination, Weilsche Krankheit** und 53.
- Rickettsien Rocha Limas** beim Fleckfieber 168, 171, 175.
- Rindergalle, Rotzbazillen-**abschwächung durch, zu Immunisierungszwecken 384.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung** der 397.  
 — Antiphymatolimpfungen 418 ff.  
 — Anzeigepflicht 422.  
 — Bangsches Verfahren 405.  
 — — Abschächtung tuberkulöser Tiere 406.  
 — — Desinfektion der Ställe 407.  
 — — Ergebnisse 407, 408.  
 — — Kälberschutz 406.  
 — — Kosten 409.  
 — — Rückschläge 408.  
 — — Trennung der gesunden und kranken Rinder 406.  
 — — Tuberkulinprüfungen 406.  
 — — Verseuchungsgrad (stark und gering verseuchte Bestände) 409.  
 — Bovovakzine Behrings 419.  
 — Darmtuberkulose 423.  
 — Desinfektionsmaßnahmen 425.  
 — Entschädigungsfrage 425.  
 — Eutertuberkulose 413, 422, 423.  
 — Gebärmuttertuberkulose 423.  
 — Haustiere, Tuberkuloseverbreitung unter dens. 398, 399.  
 — Heymanns Schutzimpfung 419.  
 — Klimmers Schutzimpfung 419 ff.  
 — Landwirte und ihr Verhalten zu den staatlichen Vorschriften 425.  
 — Literatur 428.  
 — Lungentuberkulose 422, 423.  
 — Menschentuberkulose und 397.  
 — Milch tuberkulöser Tiere und ihre Verwendung 424.  
 — Ostertags Verfahren 409.  
 — — Ausmerzungen offener Tuberkulosen 410.  
 — — Ergebnisse 414.  
 — — Eutertuberkulose und ihre Feststellung 413.  
 — — Grundsätze dess. 410, 415.  
 — — Kälberschutz 410.  
 — — Lungentuberkulose, offene, und ihre Feststellung 411.  
 — — Preußische Vorschriften 418.

- Rindertuberkulose,  
 — Ostertags Verfahren,  
 — — Sächsische Vorschriften 417.  
 — — Tötung tuberkulöser Tiere 416.  
 — Schutzimpfungsmethoden 418.  
 — Staatliche Bekämpfung 421.  
 — Taurumanverfahren 419.  
 — Tötung kranker Tiere 416, 424.  
 — Tuberkulinimpfungen 402 ff, 406.  
 — Tuberkulosefeststellung (-verdacht, -wahrscheinlichkeit) 422, 423, 425.  
 — Tuberkulosestillungsverfahren 416.  
 — — Preußen 418.  
 — — Sachsen 417.  
 — Übertragbarkeit auf den Menschen 398.  
 — Verbreitung 398, 399.  
 — Verkehrs- und Nutzungsbeschränkungen bei infizierten Beständen 424.  
 — Viehseuchengesetz 422.  
 — Volkswirtschaftliche Schädigungen 399.  
 — Vorschläge zur Bekämpfung auf Kongressen, in der Literatur usw. 400 ff.  
 Rocha Limas Rickettsien beim Fleckfieber 168, 171, 175.  
 Rohrleitungen bei Neusiedelungen 376.  
 Röntgenbestrahlung, Malariaprovokation durch 229.  
 Roseolendiagnostik bei Fleckfieber 116 ff.  
 Rotz, Immunisierung gegen (s. a. Malleus) 383.  
 Rumänien, Rekurrenserkrankungen in 240, 241.  
 Salvarsanbehandlung, s. a. Neosalvarsan.  
 — Rekurrenz 241.  
 Salzsäure-Kochsalz-Hitze-Desinfektion milzbrandhaltiger Häute 317.  
 Sammelheizung bei Neusiedelungen 378.  
 Sarkom, Erysipelheilwirkungen bei 252.  
 Säureagglutination der Bakterien, Mechanismus ders. 289.  
 Schanker, serpiginöse, und ihre Beeinflussung durch Malaria 224.  
 Scharlach, Rekonvaleszenzserum und Normals Serum bei 255.  
 Schimpansen, Malariaübertragung, experimentelle, auf 208.  
 Schlackenstein-Außenwände bei Neusiedelungen 351.  
 Schlackensandsteine für Mauerwerk in Neusiedelungen 344.  
 Schlafräume in Kleinhäusern bei Neusiedelungen, Abmessungen 339.  
 Schleimhäute, Weilsche Krankheit und 27, 54.  
 Schlingpflanzen für Außenwände bei Neusiedelungen 375.  
 Schneidt, Formalin-Dampfdesinfektion nach 319, 320.  
 Schornsteine bei Neusiedelungen 358.  
 Schüffnertüpfelung bei Malaria und ihre Darstellung 219.  
 Schutzimpfungen gegen  
 — Rindertuberkulose (s. a. diese) 418.  
 — Weilsche Krankheit 88.  
 Schutzkolloide 286.  
 Schwangerschaft, Weilsche Krankheit und 53.  
 Schwangerschaftstoxikosen, Serumtherapie, unspezifische 256.  
 Schwarzwasserfieber 217.  
 — Therapie 230.  
 Schweinetuberkulose,  
 — Verbreitung 398.  
 — Volkswirtschaftliche Schädigungen durch 400.  
 Sensibilisierung 302, 303.  
 Sepsis, Normalserum bei 256.  
 Serum, keimfreies, Heißblutdesinfektion zur Herstellung dess. 314.  
 Serumtherapie,  
 — Gasödem (s. a. Gasödemserum) 10.  
 — Malaria 230.  
 — Unspezifische 255.  
 — Weilsche Krankheit 79, 80, 81, 82.  
 Seyffarth, Chinin-Neosalvarsaninjektionen bei Malaria nach 226, 227.  
 Siebentagefieber, japanisches, und Weilsche Krankheit 24.  
 Skelettmuskulatur, Spirochaete icterogenes in der 58.  
 Sklerose, multiple,  
 — Herdreaktionen nach parenteraler Eiweißinjektion 268.  
 — Malaria und 223, 224.  
 Skorbut,  
 — Malaria und 224.  
 Spalierobst für Außenflächen bei Neusiedelungen 375.  
 Speisegelaß in Kleinwohnungen bei Neusiedelungen 336.  
 Speiseschrank (-kammer) in Kleinwohnungen bei Neusiedelungen 336, 337.  
 Spezifität, Immunkörper- und Eiweißkörper-290, 293.  
 Spirochaete icterogenes bei Weilscher Krankheit 37.  
 — Ausscheidung bei infizierten Meerschweinchen 46, 47.  
 — Ausscheidungswege beim Menschen 58.  
 — Bewegungsarten 40, 41, 42.  
 — Blutuntersuchung auf 85, 86.  
 — Chromatinknospen 42.  
 — Degenerationsprodukte 42.  
 — Dunkelfeldbeobachtung 40.  
 — Eintrittsporten beim Menschen (s. a. Weilsche Krankheit) 53.  
 — — Anus 55.  
 — — Augenbindehaut 55.  
 — — Haut 54.  
 — — Kontaktinfektion 53.  
 — — Mundhöhle (orale Übertragung) 55.  
 — — Nasenhöhle 57.  
 — — Rachen 56.  
 — — Schleimhäute 54.  
 — — Verdauungskanal 55, 56.  
 — Empfänglichkeitsskala für die verschiedenen Tierarten 51.  
 — Entdeckung 37.  
 — Färbungsmethoden 39.  
 — Harnuntersuchung auf 85.  
 — Hunde als Spirochaetenträger 64.  
 — Immunsustanzen und ihre Wirkung auf 77, 78.  
 — Infektionsversuche, orale bei Meerschweinchen 45.  
 — Knäuelformen 41.  
 — Kultur 40, 41.

- Spirochaete icterogenes**,  
— Mäuse als Spirochäten-träger 62.  
— Mikroskopische Untersuchungen der Organe bei infizierten Meer-schweinchen 47.  
— Morphologie 38, 41.  
— Nachweis 86.  
— Ratten als Spirochäten-träger 61.  
— Ratteninfektion 72.  
— Rattenuntersuchungen (-befunde) 61.  
— Resistenz gegen äußere Einwirkungen 59, 60.  
— Schnittpräparate 39.  
— Sektionsmaterial, Unter-suchung auf 87.  
— Spiralwindungen und ihre Darstellung 39, 40.  
— Tierversuche (Übertra-gung) 42 ff.  
— — Affen, Esel, Ferkel, Frösche, Hammel und Hühner 50.  
— — Hunde 50.  
— — Kaninchen 47.  
— — Katzen 51.  
— — Mäuse 49, 50.  
— — Meerschweinchen 42.  
— — Pferde und Pferdeegel 51.  
— — Ratten 47.  
— Toxinbildung 78.  
— Übertragung 41.  
— — auf die Jungen 46.  
— — natürliche, bei Meer-schweinchen 44.  
— Uhlenhuth-Frommes Un-tersuchungen 38, 39.  
— Verbreitung, geographische 25.  
— Verbreitungsweise,  
— — Menschlicher Körper 57.  
— — Tierkörper 45, 46.  
— Verhalten außerhalb des menschlichen Kör-pers 59.  
— Vermehrung (Teilung) 41, 46.  
— Virulenz und ihre Schwän-gungen 50, 51, 52, 75, 76.  
— Zerebrospinalflüssigkeit und ihre Untersu-chung auf 85.
- Spirochäte, Rekurrens-**  
237, 238.  
— Übergang auf den Fötus 240.
- Spirochätenträger und Weilsche Krankheit**  
58, 67, 72.  
— Hunde 64.
- Spirochätenträger und Weilsche Krankheit**,  
— Mäuse 63.  
— Ratten 61.
- Spirochätosen, Weilsche Krankheit und sonstige mit Gelbsucht verlaufende** 24.
- Spülküche in Kleinhäusern bei Neusiedelungen** 336.
- Sputum**,  
— Desinfektion 316.  
— Rekurrens und 239.
- Sputumflaschen, Desin-fektion** 316.
- Stallungen bei Neusiede-lungen** 381.
- Stampfbeton-Schnell-bauten (Paul Kossel und Co.) in Neusiedelungen** 351.
- Staphylokokken, Fibrin-ogenvermehrung im Blute nach Injektion von** 265.
- Staphylokokkenimpf-stoff, Malariaprovokation durch** 228.
- Stechmücken (-fliegen) Weilsche Krankheit, Über-tragung durch** 68.
- Steinmaterial für Mauer-werk in Neusiedelungen** 344.
- Steinwände bei Neusiede-lungen** 357.
- Stibium colloidalis bei Weil-scher Krankheit** 84.
- Streptokokken, Fibrino-genvermehrung im Blut nach Injektion von** 265.
- Strontiumpasten, Ent-lausung (Enthaarung) durch** 104.
- Stuhl, s. a. Faeces.**
- Stuhldesinfektion** 316.
- Stuhlentleerungen**,  
— Rekurrens 239.  
— Weilsche Krankheit 29.
- Syphilide, Erysipelheilwir-kung auf** 252.
- Tabes dorsalis, Herdreak-tionen (Schmerzen und Krisen) nach Milch-injektionen** 268.
- Tapeten bei Neusiedelungen** 374.
- Taubheit**,  
— Auftreten nach Chinin-medikation 229.  
— progressive, bei Fleck-fieber 123.
- Taurinverfahren, Rin-dertuberkuloseschutzimp-fung nach dem** 419.
- Temperatur, s. a. Fieber.**
- Temperatursturz bei Re-kurrens** 239.
- Terpentin, Rotzbazillenab-tötung durch, zu Immuni-sierungszwecken** 385.
- Tetrachlorkohlenstoff-dämpfe, Läusevernich-tung durch** 105.
- Tierbisse, Weilsche Krank-heit, Übertragung durch** 55, 76.
- Tierkadaverbeseitigung, Apparate zur** 323.
- Tonsillitis, Herdreaktion nach Milchinjektionen** 268.
- Toxine, Bindung ders. an Körperzellen bzw. Anti-toxine** 301.
- Treppe und Treppenhaus bei Neusiedelungen** 372.
- Trikresol-Rotzbazillen-impfstoff, Immunisie-rungsversuche** 390.
- Trinkwasserdesinfektion-biorisator** 316.
- Trockenfäule bei Neusie-delungen und deren Ver-hütung** 362, 363, 366ff.
- Trocknen**,  
— Bauten bei Neusiedelungen 358.  
— Rotzbazillentötung durch, zu Immunisierungszwecken 385, 389.
- Trübungsreaktion Welt-manns bei Fleckfieber** 151.
- Trypanfarbstoff bei Weil-scher Krankheit** 84.
- Tuberkulinimpfungen (-prüfungen), Rindertuber-kulose und** 402 ff., 406.
- Tuberkulinreaktion**,  
— Herdreaktion, unspezifi-sche, und 269, 270.
- Tuberkulose**,  
— Erysipelheilwirkung bei 252.  
— Herdreaktionen, unspezi-fische, bei 268, 269, 270.  
— Menschen- und Rinder-397.  
— Normalserum bei 256.  
— Verbreitung unter den Haustieren 398, 399.
- Tumoren, maligne**,  
— Erysipelheilwirkungen 252.  
— Fieberreaktionen (geringe) nach Milchinjektionen 262.
- Türenherstellung bei Neu-siedelungen** 370, 371.
- Tuschemethode, Spiro-chaete icterogenes-Dar-stellung durch die** 39.
- Typhoid, biliöses**,  
— Mortalität 32.  
— Weilsche Krankheit und 25.

- Typhus,  
 — Deuteroalbuminose und seine Wirkung bei 255.  
 — Fleckfieber und 110.  
 — Heterobakteriotherapie bei 253.  
 — Malaria und 223.  
 — Rekonvaleszenten- und Normalserum bei 256.  
 — Rekurrens und 239.  
 — Weilsche Krankheit und 28, 31.  
 Typhusbazillen, Fibrinogenvermehrung im Blut nach Injektion von 265.  
 Typhusimpfstoff,  
 — Asthmaanfalle, Provokation ders. durch 267.  
 — Malariaprovokation durch 228.  
 Ulcus corneae bei Weilscher Krankheit 31.  
 Universal-Formalindesinfektor ohne Vakuum nach O. Meyer 321.  
 Urethritis bei Weilscher Krankheit 31.  
 Urotropin bei Malaria 225.  
 Vakuum-Formalin (Paraffin)-Apparate 321.  
 Vakzine, Heißblutdesinfektion bei Herstellung von 314.  
 Vakzineimpfstoff, Malaria-provokation durch 228.  
 Verdauungskanal, Weilsche Krankheit, Übertragung durch den 55, 56.  
 Verkehrsadern, Neusiedelungen und 331.  
 Verklebung und Ausflockung bei Präzipitationsvorgängen 287.  
 Verputz bei Kleinbauten in Neusiedelungen 349.  
 Vibrion septique der Gangrène gazeuse 6.  
 Viehseuchengesetz, Rindertuberkulosebekämpfung und 422.  
 Vorndran, Heißblut-Desinfektionsapparat nach 312.  
 Wadenmuskelschmerzen,  
 — Rekurrens 239.  
 — Weilsche Krankheit und 36.  
 Walterhöfer, Erythrozytentüpfelung (-fleckung) bei Malaria und ihre Darstellung nach 219.  
 Wandausbildung in Kleinhausern bei Neusiedelungen 342.  
 Wandflächenausbildung bei Neusiedelungen 373ff.  
 Wandstärke für Innenwände bei Neusiedelungen 358.  
 Wanzen,  
 — Fleckfieberübertragung durch 101.  
 — Rekurrensübertragung durch 238.  
 Wärmeschutz bei  
 — Kleinbauten in Neusiedelungen 349, 350, 351.  
 — Zwischendecken 361, 364, 365.  
 Waschküche in Kleinhausern bei Neusiedelungen 336.  
 Wasserdampfdesinfektion 316.  
 Wassermannsche Reaktion,  
 — Fleckfieber und 153, 154.  
 — Malaria und 221.  
 — Weilsche Krankheit und 78.  
 — Wesen ders. 297.  
 Weichardts Theorie der Protoplasmaaktivierung 259.  
 Weilsche Krankheit 21.  
 — Absonderung Erkrankter 87.  
 — Agglutinationsreaktion 87.  
 — Antikörpernachweis 86.  
 — Ataxie, akute, zerebrale 31.  
 — Ätiologie 37.  
 — Atmungsorgane 30.  
 — Augenstörungen 31.  
 — Bauchhöhle 35.  
 — Beginn 26.  
 — Behandlung am Krankenbett 81ff.  
 — Bekämpfung 84.  
 — Berufsdisposition 66, 76.  
 — Blutbild 29.  
 — Blutungen 27, 31, 36.  
 — Bronchitis (Bronchopneumonie) 30.  
 — Chemotherapie 84.  
 — Cholezystitis 34.  
 — Darmtätigkeit 29.  
 — Darmwand 35.  
 — Dauer der Lazarettbehandlung 32.  
 — Deinfektionsmaßnahmen 87.  
 — Diagnose 84.  
 — — pathologisch-anatomische 37.  
 — Diazoreaktion 27.  
 — Eintrittsporten 26, 53.  
 — — Anus 55.  
 Weilsche Krankheit,  
 — Eintrittsporten,  
 — — Augenbindehaut 55.  
 — — Geschlechtsteile 56.  
 — — Haut 54.  
 — — Mund 55.  
 — — Nasenhöhle 57.  
 — — Rachenhöhle 26, 56.  
 — — Schleimhäute, sichtbare 54.  
 — — Verdauungskanal 55, 56.  
 — Eiterungen 31.  
 — Empfänglichkeit und verschiedene sie beeinflussende Faktoren 53.  
 — Empfänglichkeitsskala für die verschiedenen Tierarten 50, 51, 52.  
 — Endokarditis 31.  
 — Epidemiologie 65.  
 — Epidemisches Auftreten 23.  
 — Fieber 29.  
 — Flöhe und 71.  
 — Gallenblase und 27, 58.  
 — Gehirn 36, 37.  
 — Gelbsucht-Spirochätosen und 24.  
 — Gelenkschwellungen 31.  
 — Geruch, ammoniakähnlicher 27.  
 — Geschichtliche Übersicht 21.  
 — Haarausfall 32.  
 — Halsorgane (-drüsen) 26, 35, 36.  
 — Hämoptöe (s. a. diese) 27, 30, 36.  
 — Harn 27.  
 — Haut, mikroskopische Untersuchung 86.  
 — Hautveränderungen 27, 36.  
 — Herz 30, 31, 35.  
 — Hunde (s. a. diese) als Spirochäten(über)träger 64, 75.  
 — Ikterus (s. a. diesen) 27.  
 — — Fehlen dess. 31.  
 — Immunität, Immunsensibilisierung und Immunisierungsversuche 75 ff.  
 — Infektionsquellen 67.  
 — — Lokaler Charakter ders. 65.  
 — Inkubationsdauer 26, 43.  
 — Insektentheorie 68.  
 — Isolierung der Kranken 88.  
 — Jahreszeiten und 66.  
 — Japanische Erkrankungen 22, 24.  
 — Kataleptische Erscheinungen 31.  
 — Kindererkrankungen 67.  
 — Klinischer Verlauf 25, 26ff.

- Weilsche Krankheit,**  
 — Komplementbindende Stoffe 79.  
 — Komplikation 31.  
 — Kontaktinfektion 54, 67.  
 — Kriegserkrankungen an den verschiedenen Fronten 25.  
 — Kutisreaktion 87.  
 — Läuse und 71.  
 — Lebensalter 66, 67.  
 — Leber 33.  
 — Leberatrophie, akute gelbe, und 34.  
 — Leberdruckempfindlichkeit 27.  
 — Literatur 88.  
 — Lufttemperatur und 66.  
 — Lungen 35.  
 — Malaria und, Differentialdiagnose 217.  
 — Mandeln 35.  
 — Männer und ihre Empfänglichkeit für 66.  
 — Mäuse als Spirochätenträger 63.  
 — Mäuseverteilung 88.  
 — Meerschweinchenimpfung diagnostische 85.  
 — Meningitis purulenta 31.  
 — Milzschwellung 27, 28, 35.  
 — Mittelohrentzündung 31.  
 — Mortalität 32.  
 — Muskeln 36.  
 — Nachfieber 29, 30.  
 — Nebennieren 34.  
 — Nervensystem, peripheres 31, 37.  
 — Niederschläge und 67.  
 — Nieren(funktion) 27 34.  
 — Pankreasstörungen 30.  
 — Paratyphus und 23, 24, 31.  
 — Parotitis (Weichteilentzündungen im Kieferwinkel) 31.  
 — Pathologische Anatomie 33.  
 — Phagozytose befördernde Antikörper 79.  
 — Pleuritis sicca 31.  
 — Pneumonie 31.  
 — Präpizipitine 79.  
 — Puls 30.  
 — Rachenorgane 26.  
 — Ratten (s. a. Ratten) als Spirochätenträger 61.  
 — Rattenverteilung 88.  
 — Rekonvaleszenz 79, 81, 82.  
 — Rekonvaleszenz 32.  
 — Rekurrens und 239.  
 — Rezidive 29, 30.  
 — Schleimhäute 27.  
 — Schutzimpfung 88.  
 — Sektionsmaterial, diagnostische Verwertung dess. 87.
- Weilsche Krankheit,**  
 — Serumtherapie 79, 80, 82.  
 — Siebentagefieber, japanisches und 24.  
 — Spirochaete icterogenes (s. a. diese) 38.  
 — Spirochätennachweis 86.  
 — — Rezidivstadium 30.  
 — Spirochätenträger (s. a. diese) 58, 67, 72.  
 — Stuhl 29.  
 — Tierversuche (s. a. Spirochaete icterogenes) 43.  
 — — Diagnostische 86, 87.  
 — Todeseintritt 32.  
 — Typhoid, biliöses, und 25.  
 — Typhus abdominalis und 28, 31.  
 — Übertragungsweise 53, 54, 65, 67 ff.  
 — Umgebungsuntersuchungen 87.  
 — Urethritis purulenta 31.  
 — Verbreitung 23, 25.  
 — Verlauf 27.  
 — — Atypischer 31, 32.  
 — Virulenz der Spirochäten bei den verschiedenen Tierarten 50.  
 — Vorbeugung 87.  
 — Wassermannsche Reaktion 78.  
 — Wolhynisches Fieber und 25, 31.  
 — Zentralnervensystem 30.  
 — Zirkulationsorgane 30.  
 — Zwerchfellkrampf 27.  
 — Zwischenträger 67 ff.
- Weil-Felixreaktion bei Fleckfieber 124.**  
 — Agglutinabilitätseinbuße der X-Stämme nach mehrfachen Wiederimpfungen 128, 133.  
 — Agglutination, anamnestiche 132.  
 — — Anderer Keime (als der X-Stämme) durch Fleckfieberserum 147 ff.  
 — Agglutinationsdauer und -kurve 131.  
 — Agglutinationstypen 130.  
 — Ausflockungen, Art ders. 129.  
 — Entdeckung und Beschreibung ders. 124.  
 — Erhitzte Suspensionen 134.  
 — — Theoretische Folgerungen aus Versuchen mit dens. 134, 135, 142.  
 — Fleckfieberdiagnostikum 133, 134.
- Weil-Felixreaktion,**  
 — Hemmungen durch thermolabile Serumstoffe bei niedrigen Verdünnungsgraden 128.  
 — Hemmungskörper in der agglutinogenen Substanz von X<sub>19</sub> 135.  
 — Immuneserum und Krankenserum (Fleckfieberserum), Differenzen und Agglutinationswirkung auf erhitzte Suspensionen 135.  
 — Komplementbindungsversuche bei Fleckfieber 153.  
 — Methylenblau-Hydrolyse 133.  
 — Modifikationen 133.  
 — Normalagglutinationen 129.  
 — O- und X-Formen der X- und Proteus vulgaris-Stämme 139, 140, 142, 143.  
 — Proteus vulgaris-Stämme, saprophytische 139, 140.  
 — — Differenzierung ders. gegeneinander und gegenüber den X<sub>2</sub>- und X<sub>19</sub>-Stämmen 143.  
 — — Kranken- und Immunesera in ihrem Verhalten gegen dies. 141, 142.  
 — — Vorkommen (Häufigkeit) im menschlichen Organismus 160.  
 — Rekurrens und 239.  
 — Rezeptorengruppen der O- und X-Formen 142.  
 — — Thermostabile und thermolabile 135.  
 — Schwere des Krankheitsverlaufs und Titerhöhe 127.  
 — Spezifität (Antigenspezifität) ders. 147.  
 — Technik 127.  
 — Titerhöhe 131.  
 — — Beweisliche, für Vorliegen von Fleckfieber 129.  
 — Versager 125.  
 — Weltmanns Trübungsreaktion und 151.  
 — Widal-Grubersche Reaktion und 146.  
 — X-Stämme 136.

- Weil-Felixreaktion,**  
 — **X-Stämme,**  
 — — Agglutinabilitätsdifferenzen 138, 139.  
 — — Atypische Formen 139.  
 — — Differenzierung der X<sub>2</sub>- und X<sub>19</sub>-Stämme gegeneinander und gegenüber den Proteusstämmen 143.  
 — — Kranken- und Immunsorum in ihrem Verhalten gegen dies. 141.  
 — — Lebensäußerungen und biologische Merkmale 139, 140.  
 — — O-Formen und X-Formen 139, 140, 142.  
 — — Züchtungen, Mißerfolge und deren Ursachen 136, 137, 138.  
 — Zeitliches Auftreten 130.  
 — Zustandekommen ders. und dessen Erklärung 149.  
 — — Antikörperbildung im fleckfieberkranken Organismus gegen die ins Blut gelangten X-Stämme (Antigenwirkung der O-Form der X-Stämme) 165, 168.  
 — — Heterogenetische Antigenwirkungen 162.  
 — — Mischinfektion 160.  
 — — Normalagglutinine gegen X-Stämme und ihre vermehrte Bildung unter Einfluß der Fleckfieberinfektion 163.  
 — — Paragglutination 156.
- Weil-Felixreaktion,**  
 — Zustandekommen ders. und dessen Erklärung,  
 — — Physikalisch-chemische Zustandsänderungen des Fleckfieberblutes 151.  
 — — Polyagglutination 150.  
**Welch-Fränkelscher Gasbrandbazillus** 2.  
 — Meerschweinchenerkrankung, experimentelle, und Sektionsergebnisse 4.  
 — Morphologische und kulturelle Eigenschaften 3, 4.  
 — Toxinbildung 4, 5.  
 — Umzüchtung in den Rauschbrandbazillus 14.  
**Weltmanns Trübungsreaktion** beim Fleckfieber 151.  
**Werlhofsche Krankheit,** Malaria und 224.  
**Wetterschutz** bei Kleinbauten in Neusiedelungen 348.  
**Widal-Grubersche Reaktion,**  
 — Fleckfieber und 144.  
 — Weil-Felix-Reaktion und 146.  
**Wiener-Reaktion** des Harns bei Fleckfieber 118, 119.  
**Wochenbett,** Weilsche Krankheit im 53.  
**Wohnküche** in Kleinhäusern bei Neusiedelungen 336.  
**Wohnräume** in Kleinhäusern bei Neusiedelungen, Abmessungen 339.  
**Wohnstraßen,** Neusiedelungen und 331.
- Wohnungen,** Herstellung bescheidener (s. a. Neusiedelungen) 329.  
**Wolhynisches Fieber,**  
 — Malaria und 222.  
 — — Differentialdiagnose 216.  
 — — Rekurrens und 239.  
 — Spirochätenbefunde 25.  
 — Weilsche Krankheit und 31.  
**X-Stämme** beim Fleckfieber, s. Weil-Felixsche Reaktion.  
**Xanthelasma,** Auftreten nach Chiningebrauch 229.  
**Zecken,** Rekurrensübertragung durch 237.  
**Zellen,**  
 — Eiweißaufbau und 291, 293.  
 — Toxine und ihre Bindung an 301.  
**Zentralnervensystem,** Weilsche Krankheit und 30.  
**Zerebrospinalflüssigkeit,**  
 — Spirochaete icterogenes in der 57.  
 — — Nachweis 85.  
**Ziegel** für Neusiedelungen 344.  
 — — Feinzellige 345ff.  
**Ziegelsteinbaracken,** Dampfdesinfektion 318.  
**Ziemanns Chloroformmischung** (und Alkalimixtur) bei Schwarzwasserfieber 230.  
**Zirkulationsorgane** bei Weilscher Krankheit 30.  
**Zwerchfellkrampf** bei Weilscher Krankheit 27.  
**Zwischendecken** bei Neusiedelungen 360.  
 — Dieleneinspannung 364.

# General-Register.

## A. Autorenregister.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336—377.
- Doerr, R., Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- 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—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, 21 bis 99.
- Fürst, Th., (München) Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Rekurrens), IV, 204 bis 248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143—165.
- Trinkwasserversorgung und 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 rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über d. jetzigen Stand der Lehre vom Flecktyphus (Flecktyphus), II, 232—285.
- Halle, W. und E. Pribram (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.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Protein-körpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus 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.
- 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.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- 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 Nachweis 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—1919, IV, 310—328.

Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.

Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.

Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395—406.

Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderen Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.

Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.

Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.

Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.

Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.

Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100 bis 203.

### B. Sachregister.

Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.

Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bazillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.

Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376—433.

Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.

Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.

Bazillenausscheider, Typhus- u. Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.

Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533 bis 560.

Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.

Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.

— s. a. Hitzedesinfektion.

Diphtherieausbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.

Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.

Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immuni-

tätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.

Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.

— Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich (Saarbrücken), II, 232 bis 285.

Fünftagefieber, s. Quintanaforschung.

Gasbrand 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.

Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.

Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.

Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.

Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.

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.

Immunitätslehre, Neuere eiiweißchemische 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.

Infektion, die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372 bis 394.

Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533 bis 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.

Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Rekurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.

Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383—396.

Massenernährung, rationelle, Gigon, Alfred (Basel), III, 164—220.

Mikroorganismen, s. Bakterien.

- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen**, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- 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.
- Pappataciefieber, s. Malaria**.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten**, W. Pfeiler (Bromberg) III, 289—335.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge**.
- Perlsucht, s. a. Rindertuberkulose**.
- Poliomyelitis anterior in Amerika**, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- Proteinkörpertherapie**, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249—281.
- Quintanaforschung**, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene**, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rekurrens, s. Malaria**.
- Rindertuberkulose**, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, s. a. Malleus**.
- Säuglingsschutz s. Geburtenhäufigkeit usw.**
- Säuglingssterblichkeit**, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Schulgesundheitspflege**, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung d. durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—288.
- Spezifität**, die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleeswijk, I, 395—406.
- Stellungskrieg**, Hygiene in dems. Erich Hesse, II, 1 bis 108.
- Tetanus s. Wundinfektionen**.
- Tierkrankheiten**, durch Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege**, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde**, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tuberkulose**, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Tuberkulose**, praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Tuberkulose-Immunität**, J. Petruschky, I, 189—218.
- Typhusausbreitung durch den bazillenausscheidenden 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 bis 256.
- „United States Public Health Service“**, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Verdauungsvorgänge**, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardsche Reaktion u. E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Veterinärmedizin**, Chemotherapie, über den Stand der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—336.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber**.
- Weilsche Krankheit**, Walther Fromme-Dahlem, VI, 21 bis 99.
- Wohnungen, s. Neusiedelungen**.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung**.
- Wundinfektionen**, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9.

---

**Die Malaria.** Eine Einführung in ihre Klinik, Parasitologie und Bekämpfung.  
Von Prof. Dr. **Bernhard Nocht**, Obermedizinalrat, Direktor des Instituts für  
Schiffs- und Tropenkrankheiten, Generalarzt der Seew. II Hamburg, und Prof.  
Dr. **Martin Mayer**, Abteilungsvorsteher desselben Instituts, ord. Arzt am Res-  
Laz. V, Abt. Tropeninstitut, Hamburg. Mit 25 Textabbildungen und 3 litho-  
graphischen Tafeln. 1918. Preis M. 11,—.

---

**Das wohlyhnische Fieber.** Von Privatdozent Dr. med. **Paul Jungmann**,  
Assistent der I. med. Klinik der Charité, Berlin. Mit 47 Abbildungen. 1919.  
Preis M. 12,—.

---

**Einführung in die experimentelle Therapie.** Von Prof.  
Dr. **Martin Jacoby**. Zweite, neubearbeitete Auflage. Mit 12 Textabbildungen.  
1919. Preis M. 22,—.

---

**Handbuch der experimentellen Pharmakologie.** Unter  
Mitarbeit bewährter Fachmänner herausgegeben von Prof. **A. Heffter**, Berlin.  
In 3 Bänden. Zunächst erschien: Zweiter Band, 1. Hälfte. Mit 98 Text-  
abbildungen. 1920. Preis M. 48,—.

---

**Handbuch der Ernährungslehre.** Erster Band: **Allgemeine  
Diätetik (Nährstoffe und Nahrungsmittel, allgemeine  
Ernährungskuren).** Von Dr. **Carl von Noorden**, Geheimer Medizinal-  
rat und Professor in Frankfurt a. M. und Dr. **Hugo Salomon**, Professor in Wien.  
(Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“. Allgemeiner Teil: Handbuch der  
Ernährungslehre. In 3 Bänden. Bearbeitet von C. von Noorden, H. Salomon,  
L. Langstein.) 1920. Preis M. 68,—.

---

**Die im Kriege 1914—1918 verwendeten und zur Ver-  
wendung empfohlenen Brote, Brotersatz- und Brot-  
streckmittel** unter Zugrundelegung eigener experimenteller Untersuchungen.  
Zugleich eine Darstellung der Brotuntersuchung und der modernen Brotfrage  
von Prof. Dr. med. et phil. **R. O. Neumann**, Geheimer Medizinalrat, Direktor  
des Hygienischen Institutes der Universität Bonn. Mit 5 Textabbildungen. 1920.  
Preis M. 28,—.

---

**Lehrbuch der Diätetik des Gesunden und Kranken.**  
Für Ärzte, Medizinalpraktikanten und Studierende. Nebst einem Anhang: N ä h r -  
p r ä p a r a t e. Von Prof. Dr. **Th. Brugsch**. Zweite, vermehrte und verbesserte  
Auflage. 1920. Gebunden Preis M. 20,—.

---

Hierzu Teuerungszuschläge.