

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS  
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
WIESBADEN

ELFTER BAND

MIT 91 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1930

ISBN-13:978-3-642-90543-8 e-ISBN-13:978-3-642-92400-2  
DOI:10.1007/978-3-642-92400-2

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1930 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1930**

## **Einführung.**

Auch in diesem Bande sind wiederum die verschiedensten aktuellen Gebiete aus der Feder besonders sachkundiger Fachgenossen für die Fernerstehenden dargestellt.

Die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Infektion und Immunität hat in C. Jungeblut einen sachkundigen Bearbeiter gefunden.

Wesentlich erschien eine dem neuesten Stande der Forschung entsprechende Darstellung der Paratyphusfrage, der sich G. Elkeles mit Geschick unterzogen hat.

Die Erfahrung der Schottmüllerschen Schule über Streptokokken sind von W. Lehmann niedergelegt worden. M. Klimmer und H. Haupt beschrieben die Streptokokkenmastitis der Rinder.

H. Mießner und G. Schoop bearbeiteten das Gebiet der Gasödeme der Haustiere.

Über Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge liegt eine instruktive Beschreibung von E. Klieneberger vor.

J. Schnürer und H. David berichten über die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut.

H. Seligmann und H. Happe beschreiben den Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie.

W. Schnell bringt eine Beschreibung der modernen Ansichten über den Schulbau.

Zum Schlusse ist ein Beitrag von F. Gerlach über die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin angefügt.

Wiesbaden, im Juni 1930.

**Der Herausgeber.**

## Inhaltsverzeichnis.

|  | Seite |
|--|-------|
| I. <b>Jungeblut</b> , Professor Dr. C. W., Die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Infektion und Immunität . .  | 1     |
| II. <b>Elkeles</b> , Professor Dr. G., Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander. (Mit einer Abbildung) . .  | 68    |
| III. <b>Lehmann</b> , Dr. W., Bakteriologie und Klinik der Streptokokken-erkrankungen. (Mit einer Einführung von Professor Dr. H. Schottmüller) . . . . .  | 220   |
| IV. <b>Klimmer</b> , Obermedizinalrat Professor Dr. M. und Dr. H. <b>Haupt</b> , Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder . .   | 354   |
| Nachtrag . . . . .   | 771   |
| V. <b>Mießner</b> , Professor Dr. H. und Dr. G. <b>Schoop</b> , Gasödeme der Haustiere . . . . .   | 447   |
| VI. <b>Klieneberger</b> , Dr. E., Bakterienpleomorphismus und Bakterien-entwicklungsgänge. (Mit 32 Abbildungen) . . . . .  | 499   |
| VII. <b>Schnürer</b> , Professor Dr. J. und Privatdozent Dr. H. <b>David</b> , Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut . . . . .   | 556   |
| VIII. <b>Seligmann</b> , Professor Dr. E. und Dr. H. <b>Happe</b> , Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. (Mit einer Abbildung) . . . . .  | 637   |
| IX. <b>Schnell</b> , Stadtmedizinalrat Privatdozent Dr. W., Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau. (Mit 11 Abbildungen)   | 701   |
| X. <b>Gerlach</b> , Hofrat Dr. F., Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin. (Ergebnisse der in Öster- reich in den Jahren 1925—1930 vorgenommenen Versuche im Laboratorium und in der Veterinärpraxis.) (Mit 46 Abbildungen) . . . . . | 775   |
| Namenverzeichnis . . . . .   | 887   |
| Sachverzeichnis . . . . .  | 908   |
| Inhalt der Bände I—XI . . . . .  | 921   |

# I. Die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Infektion und Immunität.

Von

Claus W. Jungeblut-Stanford University, U.S.A. <sup>1</sup>.

## Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| 1. Einleitung . . . . .   | 1     |
| 2. Historische Übersicht. Experimentelle Methoden . . . . .   | 2     |
| 3. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für den Verlauf verschiedener Infektionskrankheiten . . . . .                                   | 8     |
| a) Spezifische bakterielle Infektionskrankheiten . . . . .  | 11    |
| b) Spezifische Intoxikationen . . . . .   | 17    |
| c) Protozoen-Infektionen . . . . .  | 19    |
| d) Virus-Infektionen . . . . .  | 22    |
| 4. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die natürliche Immunität . . . . .  | 24    |
| 5. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Ausbildung der aktiven und passiven erworbenen Immunität. Humorale Antikörper . . . . . | 26    |
| 6. Versuche zur Antikörperbildung in Gewebekulturen . . . . .   | 34    |
| 7. Mechanismus der lokalen oder Gewebeimmunität . . . . .   | 35    |
| 8. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Pathogenese des anaphylaktischen Shocks . . . . .                                       | 38    |
| 9. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für den chemotherapeutischen Heilungsvorgang . . . . .  | 42    |
| 10. Funktionsprüfungen des retikulo-endothelialen Systems . . . . .   | 46    |
| 11. Kritische Schlußbemerkungen . . . . .   | 47    |
| Literatur . . . . .   | 50    |

## 1. Einleitung.

Die Entwicklung der Immunitätswissenschaft seit ihren Anfangsgründen ist nicht so sehr das Produkt gemeinsamer zentrierter Forschung gewesen, sondern sie ist in hohem Maße bestimmt worden durch den dominierenden Einfluß individueller führender Ideen. Bei der Unmöglichkeit das immun-biologische Geschehen auf eine einfache passende Formel zu reduzieren, ist es demnach auch nicht weiter verwunderlich, daß die Lehre von der Infektion und Immunität wie kaum ein anderer Wissenszweig zum eigentlichen Schlachtfeld der Ideen geworden ist. Ein mühevoller spasmodischer Evolutionsprozeß kennzeichnet den Fortschritt unseres Wissens auf diesem Gebiet. Der Kampf zwischen den Anhängern der cellulären und humoralen Immunitätstheorien schien mit der Entdeckung der Oponine auf mittlerer Linie entschieden. Der darauf folgende Zeitabschnitt ist im wesentlichen angefüllt gewesen mit Diskussionen der Ehrlichschen und der Bordetschen Schule über die wechselseitige Wirkung von Antigenen und Antikörpern, Streitfragen, die sich schließlich

<sup>1</sup> Zur Zeit: Columbia University, New York.

im Methodischen erschöpften. Eine neue fruchtbare Bewegung in der Immunitätswissenschaft trat erst ein durch engere Zusammenarbeit zwischen den Vertretern der Pathologie und der Bakteriologie.

Seit den letzten 6—7 Jahren hat das Studium der Beziehungen des Retikuloendothels als funktionelles Zellsystem zu den Immunitätsvorgängen im weitesten Sinne die Aufmerksamkeit der Immunologen in stets wachsendem Maße in Anspruch genommen. Damit wurde zum ersten Male versucht, auf streng morphologisch gesicherter Grundlage in zielbewußter Weise die mannigfachen Phänomene der Immunität einer rationellen Erklärung zugänglich zu machen. Was diese Arbeitsmethode als grundsätzlich neu kennzeichnet, im Gegensatz zu ähnlichen früheren, rein empirisch gemachten Ansätzen, ist die planmäßige Erforschung der immunisatorischen Funktion eines anatomisch wohldefinierten Zellgebietes von anerkannter weitesttragender Bedeutung für den physiologischen und pathologischen Stoffwechsel. Wenn auch diese Forschungsrichtung — wie ihre Vorgänger — nicht unangefochten geblieben ist, einzelne Hilfshypothesen sogar vielfach umstritten oder gänzlich negiert worden sind, so erlaubt die Summe der vorliegenden Arbeiten bereits gewisse Normen und Prinzipien für den Mechanismus der Infektion und die Ausbildung der Immunität erkennen zu lassen.

Über die inzwischen auf diesem Gebiete angesammelten Erfahrungen, wie sie sich in der einschlägigen Literatur widerspiegeln, resumierend zu berichten, ist Zweck dieser Zeilen.

## 2. Historische Übersicht. Experimentelle Methoden.

Aschoff und Landau faßten 1913 eine bestimmte, im Säugetierorganismus weitverbreitete Zellgattung zu einem gemeinsamen System, dem retikuloendothelialen Zellapparat zusammen. Über die historische Entwicklung dieses Gedankens aus der vorangegangenen pathologisch-anatomischen Forschung berichtet Aschoff selbst ausführlich in seinem monumentalen Referat vom Jahre 1924. Übersichtliche Darstellungen der mannigfachen Funktionen dieses Zellgebiets aus neuerer Zeit verdanken wir ferner den Arbeiten von Börner-Patzelt, Standenath und Gödel, Jaffé, Gay, Sacks, Oberling, Krumbhaar, Bieling, Schittenhelm, von Möllendorff u. a. Dort findet sich auch eine kritische Würdigung der Einwände, die gegen eine solche Zusammenstellung topographisch getrennter und nur funktionell und genetisch zusammengehöriger Zellgruppen von verschiedener Seite gemacht worden sind. In diesem Rahmen können wir die morphologischen Tatsachen nur ganz kurz streifen. Ebenso ist es notwendig, wollte man nicht in Wiederholungen verfallen, hinsichtlich der vielseitigen Bedeutung dieses Zellkomplexes für die Blutbildung und den intermediären Stoffwechsel auf die zusammenfassenden Arbeiten der genannten Autoren zu verweisen. In gleicher Weise werden wir uns hier nicht mit den Beziehungen des retikuloendothelialen Systems zur Tumorenfrage beschäftigen, ein Arbeitsgebiet, auf dem bereits vielversprechende Ansätze gemacht worden sind.

Es könnte der Einwand gemacht werden, daß bei solch innigen Zusammenhängen des retikuloendothelialen Systems mit einer Reihe physiologisch und pathologisch wichtiger Vorgänge eine gesonderte Besprechung der Bedeutung

dieses Zellapparates für die Infektion und Immunität schlechthin eine Utopie sei. Wir sind uns bei der absichtlichen Beschränkung auf das genannte Gebiet der Tragweite eines solchen Vorwurfs voll bewußt. Es muß jedoch zur Rechtfertigung betont werden, daß die experimentelle Erforschung der immunisatorischen Funktionen des retikulo-endothelialen Systems bereits mehr oder weniger ein in sich abgeschlossenes Sondergebiet darstellt mit reichhaltiger Literatur. Spezielle Fragestellungen haben zur Entwicklung spezieller Arbeitsmethoden geführt. Die Versuchsergebnisse sind vielfach zur Bestätigung oder Erweiterung autonomer immunologischer Theorien verwandt worden. Die Versuchsanordnungen beschränken sich oft auf ganz spezielle Infektions- und Immunitätsprobleme des Tierversuches. So fügt sich die gesamte Forschungsrichtung — wie bereits in der Einleitung angedeutet — als Baustein in das Gebäude der Immunitätswissenschaft organisch ein.

Die Aufstellung des Begriffes vom retikulo-endothelialen System als besonderer Zellkomplex geht im wesentlichen zurück auf die selektive Speichermöglichkeit der dazu gehörigen Zellgruppen, wie sie in Vital- resp. Supravitalfärbungsversuchen hervortritt. Wenn wir die älteren Beobachtungen von Recklinghausens und Ponficks über die Speicherung des Zinnober in den Kupfferschen Sternzellen der Leber übergehen, so ist, wie Aschoff ausführt, erst mit Ribberts Studien über die Verteilung des Lithiumcarmins im Körper der grundlegende Schritt zur genaueren Charakterisierung des Systems getan. Mit der Einführung neuer Farbstoffe in die Therapie durch Ehrlich gewann das Studium der hierher gehörigen Zellen weitere Bedeutung. Nachdem bereits Bouffard die Diffusion des Trypanblaus in verschiedene Gewebe verfolgt hatte, sind es hier hauptsächlich die Arbeiten Goldmanns, welche zum weiteren experimentellen Ausbau der Lehre des retikulo-endothelialen Systems mit Hilfe der Vitalfärbung beigetragen haben. Die hierauf folgenden Autoren beschäftigten sich nicht nur mit der Verteilung von außen eingebrachter Fremdkörper (Metallkolloide, Farbstoffe), sondern auch mit dem Verbleib endogener Pigmente und Lipide im Körper (Landau, Anitschkow u. a.). Unter den Morphologen ist hier besonders der Schüler Aschoffs, Kiyono, zu erwähnen, der in sorgfältigen Untersuchungen die von Goldmann mit Hilfe des Trypanblaus und Pyrrholblaus bei Mäusen erhaltenen Resultate am Kaninchen unter Verwendung von Lithiumcarmin bestätigte.

Das gemeinsame an allen diesen Versuchen ist die Feststellung, daß die injizierten Kolloide regelmäßig in bestimmten Zellgruppen mesenchymaler Herkunft abgelagert werden, welche sich durch diese gleichsinnige Funktion als zu einem physiologisch zusammengehörigen System von Zellen erkennen ließen. Unter retikulo-endotheliales System versteht man seitdem kurz die Retikuloendothelien einer Anzahl innerer Organe, wie der Leber, der Milz, des Knochenmarks, der Nebenniere, der Lymphknoten, ferner die beweglichen phagozytären Bindegewebszellen (Histiocyten, Clasmatozyten) und schließlich die großen mononucleären Zellen des Blutes (Monocyten). Die verschieden stark ausgeprägte Fähigkeit dieser Zellen zur granulären Farbstoffaufnahme wählte Aschoff zum weiteren Einteilungsprinzip. Nach Feinheit und Dichte der gespeicherten Körner unterscheidet er in ansteigender Reihenfolge:

1. Endothelien der Blut- und Lymphgefäße.
2. Fibrocyten oder gewöhnliche Bindegewebszellen.
3. Reticulumzellen des Gerüsts der Milzpulpa, der Lymphknoten und des lymphatischen Gewebes.
4. Retikuloendothel der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Capillaren der Leberläppchen, des Knochenmarks, der Nebennierenrinde und der Hypophyse.
5. Histiocyten. — Bewegliche Bindegewebszellen.
6. Splenocyten der Milzpulpa, Monocyten des Blutes.

Die Gruppen 3 und 4 stellt Aschoff als retikulo-endotheliales System im engeren Sinne den Gruppen 5 und 6 als retikulo-endotheliales System im weiteren Sinne gegenüber. Die Gruppen 1 und 2 wurden ursprünglich von Aschoff wegen ihrer geringen Färbbarkeit ganz ausgeschaltet.

Die vorstehende Klassifikation wird im wesentlichen noch heute anerkannt. Lubarsch hat versucht, den Umfangsbereich des retikulo-endothelialen Systems auszudehnen auf

die Reticulumzellen der Thymus und gewisse Gliazellen des Gehirns, welche normalerweise Lipide und Pigmente speichern. Wie Jaffé jedoch betont, verliert der Begriff durch das Einbeziehen des ektodermalen Stützgewebes an Einheitlichkeit und droht verschwommen zu werden.

Sincke sieht sich auf Grund eingehender Untersuchungen veranlaßt, die Capillar-endothelien der Hypophyse aus dem Bereich des retikulo-endothelialen Systems auszuschalten. Siegmund hat speziell darauf aufmerksam gemacht, daß neben der Speicherrfähigkeit an und für sich der jeweilige Aktivitätszustand der betreffenden Zellen von Bedeutung ist für die Frage ihrer Zugehörigkeit zum retikulo-endothelialen System. So ist eine Vermehrung der speichernden Bindegewebszellen anzutreffen, nicht nur im Entzündungsgebiet, sondern auch bei der lactierenden Brustdrüse, in der Umgebung wachsender Tumoren, beim graviden Uterus usw. Manche Autoren (Jaffé, Gerlach u. a.) ziehen neuerdings die Bezeichnung aktives Mesenchym als umfassender dem Aschoffschen Begriff retikulo-endotheliales System vor.

Für den Immunologen ist besonders wichtig, daß die das retikulo-endotheliale System ausmachenden Zellterritorien von jeher spezielles Interesse für die Grundprobleme der Infektion und Immunität beansprucht haben. So haben seit den Anfängen der Immunitätsforschung eine große Anzahl von Autoren wiederholt versucht, den Sitz der Antikörperbildung in das hämatopoietische Gewebe, speziell in die Milz und das Knochenmark zu verlegen. Die bedeutende Rolle des gesamten lymphatischen Systems als Abfangorgan für Infektionserreger verschiedenster Art war bereits frühzeitig erkannt. Die phagocytären Eigenschaften der fixen und mobilen amöboiden Zellen des Bindegewebes, resp. des Blutes — die sog. Makrophagen und Mikrophagen —, dienten bekanntlich Metschnikoff als Grundlage zur Aufstellung seiner cellulären Immunitätstheorien. Auf diese Verhältnisse werden wir später noch zurückzukommen haben. Es sei jedoch bereits hier darauf aufmerksam gemacht, daß die Fähigkeit zur Phagocytose von Bakterien, resp. zur Aufnahme endogener Pigmente im wesentlichen parallel geht mit der Fähigkeit, körperfremde Kolloide zu speichern. Insofern hat die Einführung der Vitalfärbung eine ungeahnte Bestätigung und Erweiterung der ursprünglichen Metschnikoffschen Ideen gebracht. Die Erkenntnis der Zusammengehörigkeit der makrophagen Zellen des Blutes (große mononucleäre Zellen-Bluthistiocyten) und der Makrophagen der Gewebe (amöboide Bindegewebszellen, gewisse Nervenzellen, die großen Zellen der Milzpulpa und der Lymphknoten, Kupffersche Sternzellen der Leber und bestimmte endotheliale Zellen-Gewebehistiocyten) zu einem synergetischen Komplex ist eine weitere Rationalisierung der Metschnikoffschen Vorstellungen. Das große Verdienst Metschnikoffs, als Pionier und Vorläufer unserer heutigen Auffassungen, wird auch von Aschoff ausdrücklich anerkannt, wenn er sagt: „Wir sehen also, daß Metschnikoff der erste ist, welcher — wenn auch nicht ausdrücklich, so doch im Grunde — von einem System im Körper zerstreuter Zellen spricht.“

Der unverkennbare Fortschritt der Arbeiten Aschoffs und seiner Schule liegt jedoch in der Zusammenfassung einer großen Anzahl verschiedener Zellen, die vorher teils nur rein morphologisch, teils nur unter gewissen speziellen Gesichtspunkten studiert worden sind, als funktionell gleichwertiger und zu einem System gehöriger Einheiten. So besteht heute wohl kaum ein Zweifel, daß die sog. Makrophagen Metschnikoffs sowohl identisch sind mit den Blut- und Gewebehistiocyten Aschoffs, wie auch mit den Clasmatoocyten Ranviers, den Polyblasten Maximows, den rhagiokrinen Zellen Renauds, den Adventitiazellen Marchands und den Pyrrholzellen Goldmanns.

Es ist nicht Aufgabe dieses Referats, sich mit den komplizierten Vorgängen auseinanderzusetzen, die das eigentliche Wesen der Speicherung ausmachen, obwohl die Gesetze, die die Aufnahme von Metallkolloiden und Farbstoffen in das Zellinnere regeln, in vieler Hinsicht wohl als Paradigma für das Wesen der Phagocytose von Bakterien, resp. der Bindung von Toxinen gelten können. Nähere Einzelheiten über die kolloidchemischen Grundlagen des Speicherungsprozesses müssen in den diesbezüglichen bahnbrechenden Arbeiten von von Möllendorff, Evans und Schulemann, Höber, Petroff, Nirenstein u. a. nachgesehen werden. Standenath gibt ebenfalls einen ausgezeichneten Überblick über dieses Gebiet, sowie über die von Pfeiffer, Standenath und Börner - Patzelt gemeinsam ausgeführten Untersuchungen. Schulemann macht zwischen Speicherung und Phagocytose keinen Unterschied im Gegensatz zu von Möllendorff, der betont, daß die Phagocytose größerer Partikelchen ein biologisches, mit cellulärer Lebenstätigkeit verknüpftes Phänomen ist, während die Speicherung hochdisperser Teilchen einen rein physikalischen Vorgang darstellt. Sincke präzisiert die Fragestellung noch schärfer, wenn er sagt: Bei der Speicherung gelangt ein Stoff, bei der Phagocytose ein Körper in das Protoplasma. Nach der Auffassung de Haans gelangen die Farbstoffe nicht frei, sondern an Blutkolloide gebunden ins Zellinnere, wo eine Sprengung des Eiweißfarbstoffkomplexes mit Ausflockung der Granula stattfindet. In Anbetracht der Tatsache, daß die moderneren Anschauungen die chemotaktische Attraktion von Bakterien, sowie das schließliche Eindringen von Mikroorganismen in das Zellinnere der phagocytären Zellen auf physikalisch-chemische Kräfte, speziell Veränderungen der Oberflächenspannung, zurückführen, dürfte kein Grund vorliegen, einen prinzipiell gesonderten Mechanismus für den Vorgang der Speicherung von Kolloiden und die Phagocytose von Bakterien oder größeren corpusculären Elementen anzunehmen. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt auch Standenath, sowie Lubarsch, Kuczinsky, Okuneff und von Gaza. Damit wird der Vitalfärbungsversuch zum eigentlichen Modellexperiment für die Frage nach dem Verbleib von geformten und ungeformten Antigenen im Körper. Die Speicherungsfähigkeit der eingeführten Substanzen hängt weniger von der chemischen Konstitution als von der elektrischen Ladung des betreffenden Kolloids ab. Es herrscht allgemeine Übereinstimmung darüber, daß nur elektronegative Substanzen von den Retikuloendothelien aufgenommen werden. Wir finden deshalb unter den Vitalfarbstoffen fast ausschließlich die sauren oder anodischen Farbkörper, wie Pyrrholblau, Trypanblau, Isanaminblau, Carmin, Trypanrot. Unter den kolloiden Metallhydrosole sind hauptsächlich Eisenzucker, kolloidales metallisches Eisen, kolloidales Silber, Wismut (Califano) und Gold zur Anwendung gekommen. Viele Autoren haben Tusche als Speichermittel vor den feindispersen oben genannten Kolloiden vorgezogen in Anbetracht der größeren Ähnlichkeit mit grobphasigen Suspensionskolloiden, wie sie Emulsionen von Bakterien oder Erythrocyten darstellen. Die Abwanderingeschwindigkeit der meist intravenös injizierten Substanzen aus der Blutbahn, sowie die Art und Ausdehnung ihrer Verteilung in den verschiedenen Provinzen des retikulo-endothelialen Systems wechseln sehr erheblich bei den verschiedenen Kolloiden. Man kann im allgemeinen sagen, daß die Dispersität des Stoffes hierfür ausschlaggebend ist (Nissen). Die Farbstoffe und Metallkolloide verweilen im allgemeinen beträchtliche Zeit im Blute ( $\frac{1}{2}$ —2 Stunden), während Tusche schon nach wenigen Minuten vollständig aus der Zirkulation verschwunden ist (vgl. dagegen Nagao). Standenath hat zeigen können, daß bei einem und demselben Metallhydrosole, dem Ferrum oxydatum saccharatum, der nach verschiedener Zubereitungsweise wechselnde Dispersitätsgrad die Speicherungsfähigkeit, die Speicherungsart, die Verteilung des Eisenstapels im Körper und damit die biologische Wirkung stark beeinflußt. Die Wahl der Injektionsart ist fernerhin von großer Bedeutung für die Verteilung des eingeführten Kolloides. Dies zeigt sich hauptsächlich bei den kolloiden Stoffen mit geringer Diffusibilität, die bei intraperitonealer oder subcutaner Injektion vorwiegend in der engeren Umgebung der Injektionsstelle abgelagert werden. Um eine gleichmäßige und ausgedehnte Verteilung zu erzielen, wird man sich hier vorwiegend der Injektion in die Blutbahn bedienen. Eine wirksame Versuchsanordnung läßt sich jedoch durch lokale Blockade in jenen Fällen erzielen, in denen der Ablauf der betreffenden Reaktion sich auf einen engbegrenzten Gewebebezirk beschränken läßt. Kolloide mit großer Diffusibilität, wie die meisten Farbstoffe, verbreiten sich auch von der Bauchhöhle und dem Unterhautzellgewebe über die ferner liegenden Anteile des retikulo-endothelialen Systems. Gewisse Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen, daß selbst bei

optimaler Einführung Unterschiede bestehen hinsichtlich der relativen Speichermöglichkeit der einzelnen Zellterritorien gegenüber einem gegebenen Stapel. Kuczynski konnte zeigen, daß die Reaktion der Retikuloendothelien von der Qualität und Quantität der Nahrungszufuhr abhängig ist. Was das endliche Schicksal der gespeicherten Substanzen im Zellprotoplasma betrifft, so scheint dieses im wesentlichen von der individuellen Beschaffenheit des betreffenden Stoffes abhängig zu sein. Die Ausscheidung von Metallkolloiden geschieht hauptsächlich durch die Leber und auf dem Darmwege (vgl. Salvarsan), während ein Teil der Farbstoffe den Körper durch die Nieren verlassen. Andere Substanzen, wie Kohle, die keine chemischen Umsetzungen im Gewebe eingehen können, bleiben offenbar längere Zeit in derselben Zelle; solche Zellen lösen sich dann später gelegentlich aus dem syncytialen Zellverband und können durch ihr Auftreten in entfernteren Organen Anlaß zu „Pseudospeicherung“ geben.

Die Frage nach der Blockierungsmöglichkeit des retikulo-endothelialen Systems hat letzthin viele Forscher eingehend beschäftigt. Sie hat ganz besonderes Interesse für die Immunitätswissenschaft, weil die Blockade eine der hauptsächlichsten Experimentalmethoden darstellt zum Studium der Rolle des retikulo-endothelialen Systems für Infektions- und Immunitätsvorgänge. Wir verstehen unter Blockierung bekanntlich den Versuch mittels Injektion geeigneter Kolloide in genügender Menge die zum retikulo-endothelialen System gehörigen Zellabschnitte so weitgehend zu speichern, oder — wie Panisset es noch plastischer ausgedrückt hat — zu „tätowieren“, daß ihre phagocytäre Tätigkeit vorübergehend gehemmt wird oder temporär sistiert. Etwaige Normalfunktionen dieser Zellen würden dann in blockierten Tieren ausfallen, woraus sich Rückschlüsse auf die Bedeutung derselben Zellen für ein gewisses Problem ziehen lassen. Die systematische kritische Anwendung der Blockade, welche ursprünglich von Lepehne für die Frage nach dem Entstehen des Ikterus angegeben wurde, zum Studium der Antikörperbildung, verdanken wir Bieling und seinen Mitarbeitern. Die mehr empirischen früheren Versuche von Murata seien nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Seitdem haben sich viele Immunitätsforscher der prinzipiell gleichen Methodik bedient, allerdings vielfach mit wechselnden Ergebnissen. Während noch im Anfang eine Anzahl Autoren sich gegen die Möglichkeit ausgesprochen haben, auf diesem Wege zu positiven Ergebnissen zu gelangen (Rosenthal und Mitarbeiter, Pfeiffer, Standenath, Lubarsch u. a.), d. h. das retikulo-endotheliale System erfolgreich in einen Lähmungszustand zu versetzen, so mehren sich in letzter Zeit die Stimmen, die das Prinzip der Blockierung im Grunde anerkennen (eine ausführliche Diskussion pro und contra siehe bei Aschoff). Seitdem hat der Begriff der künstlichen Blockierung insofern eine Erweiterung erfahren, als man auch versucht hat, spontane, physiologische und pathologische Fluktuationen des jeweiligen Funktionszustandes des retikulo-endothelialen Systems durch Beobachtungen über die Abwanderungsgeschwindigkeit intravenös injizierter Farbstoffe aus der Blutbahn zu erfassen (Eppinger und Stöhr, Saxl und Donath, Adler und Reimann, Wilensky, Memmesheimer). Daß Blockademethoden ihre Begrenzungen haben, erkennen auch ihre Anhänger an. Es ist von vornherein einleuchtend, daß eine komplette, noch mehr eine permanente Ausschaltung der Retikuloendothelien eine Unmöglichkeit ist. Hiergegen spricht schon die Tatsache, daß — wie Aschoff so treffend sagt — das retikulo-endotheliale System in dauernder Abnutzung und Wiedergeburt begriffen ist. Die schnell einsetzenden Regenerationsvorgänge machen einen dauernden Effekt schlechterdings illusorisch. Ebenso sind bei der ungeheuer weiten Ausbreitung des Systems

naturgemäß Schranken gesetzt für eine restlose maximale Erfassung aller beteiligten Zellen. Die Gesamtmenge des injizierten Kolloids ist ebenso begrenzt durch die Toxizität des verwandten Stoffes. Zu beachten ist fernerhin, daß die verschiedenen Tierarten sich offenbar verschieden verhalten in der Abstimmung ihres retikulo-endothelialen Apparates. Hinzu kommen durch das Alter des Versuchstieres bestimmte Eigentümlichkeiten des retikulo-endothelialen Systems (Becker)<sup>1</sup>. Manche Autoren haben darum vorgeschlagen, den Ausdruck „Blockade“ als zu drastisches Bild fallen zu lassen und statt dessen von einer funktionellen Lähmung, resp. von einer Dysfunktion des retikulo-endothelialen Systems zu sprechen. Den wechselnden Erfolg der Splenektomie bei verschiedenen Tierarten führen Krumbhaar und Mußer auf das unterschiedliche Verhältnis zwischen Milzgewicht und Körpergewicht zurück. Sie geben u. a. die folgenden prozentuellen Ziffern der Milzgewichte an: Mensch 0,25%, Meerschweinchen 0,13%, Kaninchen 0,05%, Affe 0,13%, Hund 0,25%, Ratte 0,25%. Bei Tierarten mit kleinerer Verhältnisziffer ist die Splenektomie naturgemäß weniger wirksam. Ein besonders scharf abgegrenztes und daher leicht eliminierbares retikulo-endotheliales System besitzen offenbar Vögel wie Hühner, Tauben usw. Diese natürlichen Begrenzungen ändern jedoch nichts an dem Werte der Blockade als Arbeitsmethode. Die Unterschiede zwischen blockierten Tieren und Normalkontrollen sind bei geeigneter Versuchsanordnung wenn auch relativ, so doch zumeist scharf genug, um das prinzipiell Wichtige hervortreten zu lassen. Will man noch stärkere Ausschläge, so gelingt es in gewissen Fällen, durch Kombination von Blockade und Entmilzung den Gesamteffekt bedeutend zu verstärken. Ob die phagocytären Funktionen der einzelnen Zellen, resp. Zellabschnitte gewissen Speichermitteln gegenüber so fein abgestuft sind wie Aschoff glaubt, ist noch nicht eindeutig bewiesen. Ebenso wird sich schwer entscheiden lassen, ob die temporäre Funktionsänderung der Zelle auf rein mechanischen Momenten (Verstopfung) beruht, oder ob die Erklärung für die verminderte Aufnahmefähigkeit blockierter Zellen vielleicht in einem spezifischen Vergiftungsprozeß, speziell beim Trypanblau, zu suchen ist (Dustin). Auch die gewöhnliche Tusche enthält neben den Kohleteilchen gewöhnlich noch ein Schutzkolloid und Präservierungsmittel. Die Tatsache, daß gewisse Autoren eine Doppel- oder sogar eine dreifache Speicherung derselben Zellen beobachtet haben, beweist nur, daß es schwer oder praktisch undurchführbar ist, die phagocytäre Tätigkeit einer Zelle vollkommen zu paralysieren. Dies ist für den biologisch Geschulten auch nicht weiter verwunderlich, da die vollständige Einstellung der cellulären Resorptionsvorgänge ja gleichbedeutend mit Zelltod wäre (vgl. Migay und Petroff, Petroff, Kagan, Kusnetowsky, Singer und Hoder). Es ist schließlich noch angebracht, darauf hinzuweisen, daß solche Eingriffe wie Entmilzung und Blockade außer ihren direkten Folgen auf die phagocytären Vorgänge noch sekundäre cytologische und physikalisch-chemische Veränderungen des Blutes bedingen können (Stephan, Elvidge, Bedson, Koster u. a.), deren Beteiligung an dem Ablauf des Experiments in ihrem

<sup>1</sup> Freund, der die Antikörperbildung bei ganz jungen und älteren Tieren vergleichend untersuchte, fand die Antikörperwerte (Hämolyse, Precipitine, Agglutinine) bei den ersteren im Durchschnitt um ein 20faches geringer als bei ausgewachsenen Tieren. (Persönliche Mitteilung.) Vgl. auch Neufeld, Eguchi, Kligler und Oltzki, Halber, Hirsfeld und Mayzner.

Ausmaß nicht immer zu übersehen ist. Diese natürlichen Schranken gelten aber letzten Endes für jeden willkürlichen experimentellen Eingriff in das normale physiologische Geschehen.

### **3. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für den Verlauf verschiedener Infektionskrankheiten.**

Bevor die Frage nach der Entstehung der Antikörper, die ja hauptsächlich für das intensive Interesse der jüngeren Forschung am retikulo-endothelialen System verantwortlich ist, beantwortet werden kann, ist es erforderlich, sich zunächst über den Verbleib des Antigens, geformten und ungeformten, im Körper Rechenschaft zu geben. Hierfür liefert das Studium des Verlaufs verschiedener Infektionen ein ebenso gutes Arbeitsgebiet, wie die Resorptions- und Exkretionsverhältnisse, die nach parenteraler Einführung unbelebter antigener Substanzen auftreten. Obwohl auf diesem Gebiete zwar eine große Anzahl allgemeinerer Untersuchungen speziell aus der früheren Zeit vorliegen, so hat es doch im wesentlichen bis vor kurzem an einer genaueren Analyse und Erfassung der Einzelheiten der hierbei beteiligten Kräfte gefehlt. Die älteren Arbeiten der Metschnikoffschen Schule haben öfters Versuchsbedingungen gewählt, die der strengen Kritik nicht standhielten. So ist naturgemäß unter dem Einfluß der humoralen Theorien die Bedeutung der cellulären Abwehrkräfte mehr und mehr in den Hintergrund des wissenschaftlichen Interesses getreten, resp. es ist ein Kompromiß eingetreten mit Aufstellung des Oponinbegriffes, der beiden Anforderungen gerecht zu werden bestrebt war. Die pathologische Erforschung des retikulo-endothelialen Systems als eines über den ganzen Körper verteilten funktionell und genetisch zusammenhängenden Zellkomplexes hat das Augenmerk erneut auf die alte Streitfrage gerichtet, und wir gelangen zu einem unerwarteten Aufleben der Metschnikoffschen cellulär-physiologischen Vorstellungen, in einer neuen Form allerdings insofern, als wir die resorptiven Leistungen der phagocytären Zellen in ihrer Bedeutung für den Gesamtorganismus nunmehr an Hand rationeller Experimentalmethoden besser zu würdigen verstehen. Dem Historiker wird auffallen, daß diese zweite Krise in der Immunitätswissenschaft zu einem Zeitpunkt einsetzt, da die Erklärung der aktiven und passiven Immunität auf Grund humoraler Antikörperwirkung sich immer strenger und ausschließlicher auf den Spezialfall der antitoxischen Immunität zu limitieren scheint.

Es ist von prinzipieller Wichtigkeit darauf hinzuweisen, wie es letzthin auch Bail und Singer in einem vorbildlichen Versuch zur einheitlichen Auffassung bakterieller Infektionen getan haben, daß die Bakterien zunächst nur als Fremdkörper imponieren, deren Beseitigung denselben Gesetzen folgt, die für das Schicksal unbelebten fremden Materials gelten. Die nach der Phagocytose einsetzenden spezifischen Reaktionssymptome sind bedingt durch den lebenden Charakter der phagocytierten Mikroorganismen und die Besonderheiten ihrer Pathogenität. Es ist darum besonders instruktiv, bevor wir uns zu lebenden Infektionserregern wenden, die verschiedenen Phasen dieses Resorptionsvorganges am Modellversuch mit unbelebtem Antigen zu untersuchen. Aus der älteren Literatur, speziell den Arbeiten Hektoens, Carys und Kyes wissen wir, daß arteigene wie artfremde Erythrocyten ihren Untergang in den Retikuloendothelien der Leber und Milz finden.

Unter den neueren Arbeiten verdienen die Versuche von Öller, Gerlach und Mitarbeiter, Siegmund, Kuczynski u. a. besonderes Interesse. Das Infektionsproblem zerfällt im Grunde in eine natürliche Scheidung. Es ist erstens die Frage nach dem Verbleib des infektiösen Materials im Körper nach stattgefundener Infektion, ferner das Problem nach dem Zustandekommen der reaktiven Abwehrkräfte, die die Grundlage zur Ausbildung der Resistenz schaffen. Diese Fragen sind von den beiden zuerst genannten Autoren unter ähnlichen Versuchsbedingungen eingehend studiert worden, wobei sie sich — dem Beispiel Metschnikoffs folgend — der Injektion von kernhaltigen Vogelerythrocyten bei Kaninchen bedient haben. Die Wahl des Antigens ist deshalb besonders glücklich, weil einmal die Toxizität des Fremdstoffes zu gering ist, umper se das physiologische Geschehen zu verdunkeln, andererseits, weil es so gelingt, die morphologisch faßbaren Veränderungen, soweit sie in histologischen Untersuchungen erkenntlich sind, bildgetreu wiederzugeben.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, daß Metschnikoffs Anschauungen über das Wesen der Infektion im allgemeinen richtig waren, wenn er bereits das Problem der Infektion als ein Stoffwechselproblem bezeichnete. Es erscheint danach ganz deutlich, daß humorale Vorgänge bei der Reinigung des infizierten Blutes von den Hühnerblutkörperchen in den Hintergrund treten gegenüber der ausgesprochenen phagocytären Tätigkeit der Zellen des retikulo-endothelialen Systems, welche die Hauptarbeit bei einem Infekt, d. h. die Resorption und parenterale Verdauung der Fremdstoffe übernehmen.

Wenden wir uns nunmehr zu der Frage nach dem Verbleib parenteral injizierter flüssiger Antigene, d. h. gelöster Eiweißstoffe und Toxine, so finden wir auf diesem Gebiete leider nicht so ausführliche Angaben. Liegt es doch in der Natur der Sache, daß es zur Zeit noch an geeigneten Methoden fehlt, den direkten morphologischen oder chemischen Nachweis zum Auffinden solcher Antigene in den Geweben zu erbringen. Hinsichtlich der Toxine ist die Sachlage fernerhin insofern komplizierter, als die ausgesprochene Affinität der toxophoren Komponente gewisser bakterieller Toxine zu gewissen Gewebsabschnitten es schwer oder unmöglich macht, zwischen dieser direkten toxischen Gewebschädigung (Bindung) und dem Orte des antigenen Reizes zu unterscheiden. Diese Frage könnte nur durch Untersuchungen über den Verbleib von Toxoiden (atoxischen Modifikationen) im Körper geklärt werden. Daß Diphtherie- und Tetanustoxin besonders in der Milz absorbiert und dort längere Zeit festgehalten werden, ist in Bestätigung älterer Arbeiten von Metschnikoff u. a. aus den Untersuchungen von Bieling und Bieling und Gottschalk bekannt. Es ist anzunehmen, daß ähnliche Verhältnisse auch bei anderen bakteriellen Toxinen vorliegen, obwohl direkte Beweise dafür nicht erbracht worden sind. Was den Verbleib von injizierten antigenen Eiweißstoffen anbelangt, so sind wir hier über die erste Phase, d. h. z. B. die Verweildauer intravenös injizierten artfremden Serums in der Zirkulation des Versuchstieres durch eine Anzahl Arbeiten ausführlicher orientiert, aus denen übereinstimmend hervorgeht, daß das Präcipitinogen nach anfänglichem raschem Verschwinden offenbar in Resten längere Zeit im Blute festgehalten wird (Forster, Opie u. a.). Manwaring und seine Mitarbeiter konnten denaturiertes Antigen monatelang in der Zirkulation nachweisen. (Vgl. Boone über den Einfluß der Blockade auf den Denaturierungsprozeß.) Collon hat die Elimination von artfremdem Serum

in blockierten Kaninchen verfolgt und in diesen Versuchen keinen eklatanten Unterschied zu Normalkontrolltieren feststellen können. Roberts berichtet letzthin sogar über ein beschleunigtes Verschwinden von Präcipitinogen aus der Blutbahn bei blockierten Kaninchen.

Was geformte bakterielle Antigene anbelangt, speziell das Schicksal saprophytärer Mikroorganismen, so haben schon ältere Untersuchungen (Wyssokowitsch, Ozaki, Durham u. a.) die intravitale Phagozytose in der Leber und Milz festgestellt. Von späteren Arbeiten sind hier hauptsächlich die Versuche von W. Rosenthal zu erwähnen, der fand, daß die Gefäßendothelien aller Organe, speziell aber der Lebercapillaren, intravenös injizierte apathogene Kokken sofort nach dem Eintritt in die Blutbahn aufnehmen, ohne daß eine Serumwirkung für diese phagozytäre Fähigkeit notwendig wäre. Letzthin hat Jelin ausführliche Untersuchungen angestellt über das Schicksal intraperitoneal injizierter Saprophyten bei immunisierten und nichtimmunisierten Kaninchen. Aus seinen Ausführungen geht hervor, daß als Hauptfaktor des Zugrundegehens der Saprophyten in der Bauchhöhle das Bauchfellendothel anzusehen ist, dessen phagozytäre Tätigkeit sich gegenüber allen Saprophyten entfaltet, unabhängig davon, ob die Körperflüssigkeiten für diese Mikroorganismen bactericid sind oder nicht. Die Tätigkeit der Mikrophagen tritt demgegenüber offenbar in den Hintergrund und hat mehr den Charakter einer sekundären Folgeerscheinung. In einer späteren Arbeit analysiert Jelin ausführlich die Beteiligung der drei mutmaßlichen Immunitätsfaktoren, des Retikuloendothels, der Leukocyten und der Immunkörper, durch experimentelle Ausschaltung jedes einzelnen der beteiligten Momente. Er schließt aus diesen sorgfältigen Versuchen, daß die Leukocyten eine sehr unbedeutende Rolle bei der Abtötung der Mikroben spielen, während die überragende Bedeutung der Retikuloendothelien aus Blockadeversuchen eindeutig hervorgeht (vgl. Jacob, Bykowa, Domagk). Es sei schließlich auf die Arbeiten von Örskov verwiesen, der in seinen Versuchen mit verschiedenen Keimen zu im wesentlichen gleichen Resultaten gelangte.

Wenden wir uns nun zu pathogenen Erregern, resp. den durch sie hervorgerufenen spezifischen Infektionen und den Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems zu ihrem Verlauf. Gerade auf diesem Gebiete ist in letzter Zeit eifrig gearbeitet worden. Bevor wir den Infektionsablauf bei blockierten Tieren analysieren, ist es angebracht, sich über die älteren Ergebnisse zu orientieren, die von einigen Autoren mit Durchströmungsversuchen an überlebenden isolierten Organen erhalten worden sind. Der Wert solcher Versuchsanordnung liegt auf der Hand. Ist es doch möglich, auf diese Weise die Abfiltration von Bakterien, resp. die Bindung von Toxinen durch die lebenden Orgazellen nicht nur sinnfällig zu veranschaulichen, sondern auch zahlenmäßig auszudrücken. So fanden Hahn und von Skramlik bei Durchströmungsversuchen der überlebenden normalen Leber mit Bakteriensuspensionen zwar keine deutliche Keimabnahme; bei vorübergehender Sensibilisierung des Organs mit spezifischem Immuneserum fiel die Bakterienzahl jedoch auf  $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{20}$  der Totalmenge. Die Bakterien wurden intracapillär agglutiniert und in den Kupfferzellen wieder gefunden. Die gleichen Autoren beschreiben fernerhin die Bindung des Tetanolytins (nicht jedoch des Spasmins) in der künstlich durchströmten überlebenden Hammelmilz. Mit ähnlichen experimentellen Methoden haben Manwaring und seine Mitarbeiter diese Verhältnisse eingehend studiert. Auch hier phagozytiert die Normalleber nur unbedeutende Mengen von Pneumokokken, während eine aktiv oder passiv immunisierte Leber die durchströmenden Kokken vollständig retiniert (Manwaring und Coe). In einer späteren Arbeit präzisieren Manwaring und Fritschen die Fragestellung noch schärfer, indem sie das Verhalten verschiedener Organe verschiedenen Bakterien gegenüber näher untersuchten. Auch aus diesen Versuchen ergibt sich die überragende Rolle der Leber und Milz, die je nach der Bakterienart 4—80%, resp. 20—60% der

kreisenden Keime festhielten, während die phagocytäre Tätigkeit der anderen untersuchten Organe vollkommen in den Hintergrund trat. Die erhaltenen Werte waren wiederum durchwegs höher für immunisierte Organe.

### a) Spezifische bakterielle Infektionskrankheiten.

Unter den spezifischen Infektionen beansprucht die Tuberkulose unzweifelhaft das größte allgemeine Interesse im Zusammenhang mit den Funktionen des retikulo-endothelialen Systems. Das vorliegende experimentelle Material ist jedoch fast ausschließlich vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus bearbeitet, während die Erforschung der Immunitätsverhältnisse demgegenüber in den Hintergrund tritt. So ist besonders die Frage nach dem Aufbau des Tuberkels Gegenstand eifriger Forschung geworden. Aus Vitalfärbungsversuchen geht wohl zweifellos hervor, daß die Epitheloidzellen des Tuberkels ihren Ursprung von Zellen des retikulo-endothelialen Systems nehmen (Goldmann, Kiyono, Evans, Bowman und Winternitz u. a.). Foot vertritt die Ansicht, daß die Epitheloidzellentuberkel in den Lungen und parenchymatösen Organen sich aus dem lokalen Capillarendothel herleiten, eine Anschauung, die von Aschoff, Maximow, Lang, Cunningham, Sabin und Mitarbeitern bestritten wird. Hierüber, sowie in anderen Fragen über die Herkunft der cellulären Elemente des tuberkulösen Granulationsgewebes herrschen noch vielfach Widersprüche. Wie Sacks letzthin resumierend ausführt: „Die Endothelzellen (Clasmatocyten) sind unzweifelhaft beteiligt an der Reaktion des Organismus gegen die Tuberkelbacillen; die Wahrscheinlichkeit deutet jedoch darauf hin, daß nur retikuläre Zellen und ihre Abkömmlinge, die Monocyten, echte Epitheloidzellen sowie Langerhanssche Riesenzellen produzieren.“ Daß der Defensivmechanismus bei der Tuberkulose vorwiegend cellulärer Natur ist, speziell bedingt durch die phagocytäre Tätigkeit proliferierter Retikuloendothelien, geht auch aus den von einer großen Anzahl Autoren erhobenen Befunde über intravital phagocytierte Tuberkelbacillen hervor (Briscoe, Beattie, Schilling, Sacks, Metalnikov und Secreteva, Oerskov, Domagk, Rogers, Mc. Junkin u. a.). Hussey hat letzthin erneut auf den Parallelismus zwischen lymphocytärer Reaktion und Resistenz aufmerksam gemacht. Bartel und Neumann konnten zeigen, daß Tuberkelbacillen nach Einwirkung von Milz- oder Lymphdrüsenbrei ihre Virulenz verlieren, eine Wirkung, die polynucleären Leukocyten (Aleuro-nateiter) nicht zukommt. Manwaring und Bronfenbrenner führten die bei immunisierten Tieren zu beobachtende intraperitoneale Lyse von Tuberkelbacillen auf eine spezifische Umstimmung der fixen phagocytären Zellen des Peritoneums zurück. Die Bedeutung der Milz für den Ablauf der Tuberkuloseinfektion ist von Lewis und Margot sowie von Murphy und Ellis näher untersucht worden. Danach übt Splenektomie kurz vor der Infektion einen ungünstigen Einfluß auf den Infektionsverlauf bei Mäusen aus, während Tiere, die der gleichen Operation länger vorher unterworfen waren, sich infolge sekundärer Hypertrophie des lymphatischen Gewebes infektionsresistenter verhalten. Über erhöhte Empfänglichkeit von röntgenbestrahlten Meerschweinchen für die tuberkulöse Infektion berichtet Kellert. Nasta gelang es durch Blockade bei Kaninchen eine virulentere Infektion mit humanen Tuberkelbazillen zu erzielen als sonst der normalen Empfänglichkeit dieser Tierart entspricht. In eigenen (unveröffentlichten) Versuchen an Meerschweinchen, die während

der Dauer einer Infektion mit humanen Tuberkelbacillen regelmäßig intravenöse Injektionen von Tusche erhielten, zeigte sich keine deutliche Abweichung von Kontrolltieren hinsichtlich der Infektionsdauer und der allgemeinen Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses (vgl. auch Seiffert). Außer dem Tuberkel finden wir histiocytäre Zellen noch in den leprösen Granulomen (Herxheimer, Choma und Gayo, Oliver).

Während bei den chronischen Infektionen, als deren klassisches Beispiel wir die Tuberkulose vorangestellt haben, die fast ausschließliche Rolle der Makrophagen (Histiocyten) bei der Ausbreitung sowohl wie bei der Limitierung des infektiösen Prozesses so überzeugend hervortritt, finden wir die Mikrophagen (polymorphkernige Leukocyten) in hervorragendem Maße an dem Verlauf der durch die pyogenen Kokken hervorgerufenen akuten Infektionen beteiligt. Dies tritt besonders deutlich bei den Staphylokokken- und Gonokokkeninfektionen hervor, weniger markant bei den durch Streptokokken bedingten Läsionen. Pneumo- und Meningokokkenkrankungen sind bekanntlich gleichfalls durch eine wesentliche Mitbeteiligung von Leukocyten gekennzeichnet, deren phagocytäre Tätigkeit bei der passiven Immunität nach vorhergegangener Opsonierung der Infektionserreger anerkanntermaßen eine bedeutsame Rolle spielt. Das Gemeinsame aller hierhergehörigen Infektionen ist die Tatsache, daß die betreffenden Erreger im Grunde genommen eine ausgesprochene Affinität für gewisse Gewebe zu besitzen scheinen, in denen sich vorwiegend das pathologische Geschehen abspielt. Die Sepsis, oder Blutinfektion, ist — obwohl der Einbruch der Keime speziell bei den Initialstadien der Pneumo- und Meningokokkeninfektionen immer mehr als Regel erkannt worden ist — doch nur durch ein temporäres Versagen der Abwehrkräfte der Gewebezellen bedingt, in ihrem Bestreben, die Infektion zum Halten zu bringen. Bei dem perakuten Verlaufe der genannten Infektionskrankheiten tritt somit in kürzester Frist eine weitgehende entzündliche Gewebeschädigung ein (Toxinwirkung?), die vielleicht die Ursache ist für die so prompte sekundäre Mobilisierung der Reservekräfte in Form der weißen Blutzellen.

Was zunächst die Staphylokokkeninfektionen anbelangt, so ist die Phagocytose von intravenös oder lokal injizierten Keimen durch Retikuloendothelien schon von älteren Autoren (Briscoe, Bartlett und Ozaki, Ito, Ozaki u. a.) festgestellt worden. Das Wiederauffinden der Mikroorganismen in Gewebeschnitten ist allerdings mit technischen Schwierigkeiten verbunden insofern, als es selten gelingt, phagocytierte Bakterien im Zellinnern deutlich zu sehen. Offenbar werden die Bakterien nach der Phagocytose im Zelleib sehr rasch verdaut. Immerhin haben die neueren Untersuchungen von Oerskov, Domagk, Jacob, Ehrlich u. a. keinen Zweifel über das eigentliche Schicksal der Infektionserreger gelassen.

Über die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Immunitätsverhältnisse bei den Streptokokkeninfektionen liegen aus letzter Zeit eine Reihe eingehender Arbeiten vor. Die älteren Untersuchungen von Bordet, Denz, Le Clef, Neufeld und Rimpau, Bail und Kleinhans, Weil u. a. hatten zwar das Wechselspiel zwischen bakteriotropen Antikörpern und Leukocytentätigkeit ausführlich analysiert und wichtige Anhaltspunkte speziell für den Mechanismus der passiven Immunität geliefert. Über das Verhalten der Streptokokken im lebenden Gewebe resp. das Schicksal der in die Körperhöhlen oder

in die Blutbahn injizierten Keime im Normal- sowie im Immuntier belehren uns — außer den älteren Untersuchungen von Jensen, Noetzel, Wallgren, Widal, Ravaut und Dopter, Hopkins und Parker (vgl. auch Mathes und Schultz) — eine Anzahl jüngerer Arbeiten, die besonders die celluläre Abwehrreaktion zum Objekt ihrer Untersuchung gemacht haben. So fand Tsuda, daß die Streptokokkeninfektion bei entmilzten Mäusen häufiger zu Nierenabscessen führt als beim Kontrolltier, anscheinend, weil der Fortfall des lienalen Anteils des retikulo-endothelialen Systems den Verlauf der Immunisierung ungünstig beeinflußt. Baß konnte mittels der von Singer und Adler eingeführten Methode der Knochenmarkspunktion zeigen, daß die injizierten Kokken zum größten Teil von den histiocytären Gewebeelementen aufgenommen werden, während die Beteiligung der Leukocyten für die Keimfixierung und Vernichtung so gut wie gar nicht in Frage kommt. Setzt man den Infektionsherd in der Pleurahöhle, so zeigt sich, daß es nur das Pleuraendothel des Immuntieres ist, das wie eine Schutzmauer der Infektion entgegensteht, während die Exsudatzellen wohl ausschließlich an der lokalen Keimvernichtung beteiligt sind (vgl. Gay). Doch darf phagocytäre Tätigkeit natürlich nicht ohne weiteres mit Abtötung der Kokken identifiziert werden. Das zeigt u. a. die Keimzunahme beim Normaltier trotz ausgiebigster Phagocytose. Durch Tuscheinjektion gelang es Baß ferner, die Immunität eines hochimmunisierten Tieres deutlich herabzusetzen. Dieser Versuch zeigt mit eindringlicher Deutlichkeit die überragende Rolle der Retikuloendothelien. Bakteriotropine und Leukocyten waren durch diesen Eingriff offenbar nicht betroffen, und doch ändert sich der Infektionsverlauf so gründlich. Während Bieling angibt, keinen Einfluß der Blockade und Entmilzung auf die Ausbreitung der Streptokokkeninfektion, wie auch der Infektion mit Rotlaufbacillen bei Mäusen beobachtet zu haben, haben eine Anzahl anderer Autoren über einen ungünstigen Einfluß dieser Maßnahmen auf den Infektionsverlauf mit Streptokokken berichtet. An erster Stelle sind hier die umfassenden Arbeiten von Louros und Scheyer zu erwähnen. Die genannten Autoren fanden bereits 20 Minuten nach der Infektion Veränderungen in der Leber und Milz, wie Kernveränderungen, Hypertrophie und Hyperplasie der Sternzellen, adventitielle Wucherungsherde, die später Anlaß zum Entstehen nekrotischer Herde geben. Hinsichtlich der Wirkung blockierender Substanzen geben sie an, daß schon kleine Dosen von Trypanblau, vor der Infektion einverleibt, ohne Unterschied des Infektionsweges oder des Zeitpunktes der Vorbehandlung, bei den meisten Mäusen zu einer schweren Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion führen. Ebenso sterben mit Trypanblau nachbehandelte Tiere schneller als die Kontrollen. Bei Eisenblockade fanden sie ähnliche Verhältnisse. Meersohns Versuche zeigten, daß die Mortalität von splenektomierten Mäusen an Streptokokkenseptikämie den doppelten Wert (etwa 40%) der bei Kontrollmäusen (20%) beobachteten Sterblichkeit erreichte (vgl. auch Baskin). Dagegen hatte die akzessorische Blockade des extralialen retikulo-endothelialen Systems mit Eisenzucker keinen weiteren ungünstigen Einfluß auf den akuten Verlauf der Infektion. Der Autor schließt daraus, daß bei Streptokokkensepsis außer der Milz noch andere Zellprovinzen, die der gewöhnlichen Blockade nicht ohne weiteres zugänglich sind, an dem Kampfe mit der Streptokokkeninfektion in hohem Maße beteiligt sind, ein Standpunkt, den Kritschewski und seine

Mitarbeiter in späteren Arbeiten näher präzisiert haben. Auch nach Siegmund zeigt das Gesamtbild der chronischen Streptokokkensepsis morphologische Veränderungen, die zurückzuführen sind auf celluläre phagocytäre Leistungen des gesamten Endothelapparates gegenüber den Bakterien mit den charakteristischen Äußerungen der endothelialen Reizung (vgl. auch Kuczynski und Wolff).

Die überwiegende Bedeutung der cellulären Abwehrkräfte zeigt sich mit großer Deutlichkeit auch bei den Pneumokokkeninfektionen, und zwar sowohl beim natürlichen Infektionsschutz (Kyes und Mitarbeiter), als auch beim Infektionsverlauf beim empfänglichen und künstlich immunisierten Tier. Schon 1898 hat bekanntlich Isaëff darauf aufmerksam gemacht, daß Pneumokokken, in spezifischem Immuserum gezüchtet, ihre pathogenen Eigenschaften nicht verlieren, während bei Züchtung im lebenden Gewebe des Immuntieres bereits nach wenigen Stunden ein vollkommener Virulenzverlust eintritt, der in Anlehnung an die Metschnikoffsche Schule auf die phagocytäre Wirkung der polymorphkernigen Leukocyten bezogen wurde. Die Rolle der Leukocyten für den Meschanismus der passiven Immunität ist seit den grundlegenden Arbeiten Neufelds und seiner Mitarbeiter wie einer großen Anzahl folgender Untersucher über die bakteriotrope Wirkung des Antipneumokokkenserums zur Genüge bekannt. Daß es jedoch hauptsächlich die zum retikulo-endothelialen System gehörigen Zellgruppen sind, die die Ausbildung der aktiven Immunisierungsvorgänge und damit den Charakter des Infektionsverlaufs bestimmen, verdanken wir den jüngeren Arbeiten einerseits von Neufeld und Meyer, sowie Meyer, andererseits den Studien von Singer und Adler auf dem gleichen Gebiete. Übereinstimmung herrscht zwischen beiden Gruppen von Untersuchern über die maßgebende Beteiligung der Redikuloendothelien am Infektionsschutz. Während jedoch Neufeld und Meyer das Mißlingen der aktiven Immunisierung bei blockierten und entmilzten Mäusen in einer Unterproduktion von humoralen Antikörpern suchen, sehen Singer und Adler die aktive Immunität als im wesentlichen durch eine spezifische Umstimmung des gesamten histiocytären Apparates bedingt an. (Vgl. auch Clark.) Hier sei nur noch kurz erwähnt, daß Siegmund über Steigerung der Abwehrreaktion bei pneumokokkeninfizierten Mäusen nach Kollargol-Tusche- und Carminspeicherung berichtet (Reizung des retikulo-endothelialen Systems), während wir in eigenen Versuchen keinen Unterschied im Infektionsverlauf zwischen Kontrollmäusen und entmilzten und blockierten Tieren beobachten konnten (vgl. auch Wright). Diese Angaben beziehen sich sowohl auf den Stand der Gesamt mortalität als auch auf den Zeitpunkt des Übertritts der intraperitoneal injizierten Kokken in die Blutbahn (vgl. auch Seiffert).

Ähnliche Verhältnisse finden wir offenbar bei den Meningokokkeninfektionen wieder. So berichten Thomson und Wulff, daß intraperitoneal injizierte Meningokokken bereits 5 Minuten nach der Injektion ins Blut übertreten, wo eine progressive Vermehrung während der nächsten 3—5 Stunden eintritt. Nach diesem Zeitpunkt ist das Blut wieder keimfrei und die Kokken werden in den phagocytären Zellen der Milz, Leber und des Knochenmarks wieder angetroffen. Die Meningokokken werden offenbar in diesen Zellen aufgelöst und es kommt zur Liberierung von Endotoxinen, an denen das Tier eingehen kann. Die Wirkung des spezifischen Immuserums acceleriert die phagocytären Vorgänge

bedeutend. Die gleichen Autoren berichten ferner in einer anderen Arbeit über positive Kulturbefunde in den Petechien der Haut. Bei histologischer Untersuchung fanden sie Bakterienthromben in den Capillaren sowie einzelne Kokken intracellulär gelegen in Endothelzellen. Murray berichtet über eine Erhöhung der Virulenz von Meningokokken für Mäuse nach intraperitonealer Karminblockade.

Der Milzbrand ist insofern von besonderem Interesse im Zusammenhang mit der antiinfektiösen Potenz des retikulo-endothelialen Systems, als bekanntlich diese Krankheit schon frühzeitig von der Metschnikoffschen Schule (Werigo, Sawtchenko u. a.) zur Stütze der Phagocytentheorie herangezogen wurde. Finden wir doch hier ein so eigentümliches Mißverhältnis zwischen dem Vorhandensein anthrakocider Stoffe im Blute hochempfindlicher Tiere (Kaninchen) und jeglicher Abwesenheit bactericider Substanzen im Blute und Gewebe natürlich resistenter Tierarten (Hund, Huhn). Während jedoch früher das Hauptaugenmerk sich auf die leukocytäre Reaktion resp. die bactericiden Leukocytenstoffe gerichtet hatte, ist es Singer letzthin in schönen Versuchen gelungen, die einzigartige Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für den Infektionsmechanismus unter Zugrundelegung der Bailschen Aggressintheorie nachzuweisen. Danach nehmen die histiocytären Gewebelemente nicht nur die Bacillen reichlich auf, sondern die Wirkung der Aggressine führt schon frühzeitig zu einer intensiven Schädigung des retikulo-endothelialen Zellapparates. Die Milzbrandimmunität stellt sich nach Singers Versuchen als eine spezifische Umstimmung des retikulo-endothelialen Systems dar, die mit zellständigen Antikörpern nichts zu tun hat, sondern an die Fähigkeit der lebendigen Zelle gebunden ist, welche durch ihre antiaggressive Tätigkeit den Organismus vor der Schädigung durch die Infektion zu bewahren imstande ist. (Vgl. auch Berthold.) Über Blockadeversuche bei Pestinfektion berichten Fialho und Pacheco.

Wenden wir uns nunmehr zu den Bakterien der Typhus-Paratyphusgruppe, so ist aus den Untersuchungen von Mallory, Gräf, Jaffé, Faber, Mestiz seit langem bekannt, daß Zellen, die wir zum retikulo-endothelialen System rechnen, sich fast ausschließlich an dem Aufbau der Typhusknötchen in der Leber beteiligen. Diese Knötchen sind nur eine Teilerscheinung der generell ausgebildeten Tendenz des Typhus zur Bildung typhöser Granulationen in anderen Organen wie gewisse Darmabschnitte, mesenteriale Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark. Sie kommen offenbar durch lokale Proliferation der Capillarendothelien zustande. Da gewöhnlich Typhusbacillen in diesen Herden vermißt werden (Jaffé, Mestiz), so liegt die Annahme nahe, daß die Wucherung der Sternzellen in der Leber, wie auch der histiocytären Elemente andernorts durch die Resorption von bakteriellen Endotoxinen verursacht wird. Was das Schicksal intravenös injizierter Typhusbacillen resp. Colibacillen anbelangt, so haben die älteren Arbeiten von Wyssokowitsch, Adami, Abbott und Nicholson, Bail, Arima, Bull, Stone, Fränkel und Parker u. a. bereits das Verschwinden der Keime aus der Blutbahn und ihre Ansammlung in Leber, Milz und Knochenmark festgestellt. In großzügig angelegten Versuchen haben Meyer, Neilson und Feusier diese Frage nachgeprüft und kommen dabei zu dem Ergebnis, daß ein Teil der injizierten Typhusbacillen rasch aus dem Blut verschwindet, während größere Mengen offenbar längere Zeit zirkulieren. Die Keime werden hauptsächlich in der Leber (20—30% des Inokulums), in kleineren Mengen in der Milz, Knochenmark, Lungen, Lymphknoten, Nieren und

Muskulatur angetroffen. Die Zahl der von den Geweben aufgenommenen Bacillen wird besonders in der Lunge rasch vermindert. Im Knochenmark persistieren sie offenbar längere Zeit, so daß eine Reinfektion des Blutes von solchen Herden ausgehen kann. Immunisierte Tiere zeigen mit Ausnahme des Kaninchens eine deutlich verstärkte Phagocytose gegenüber Normalkontrollen. Ähnliche Verhältnisse trafen die Autoren bei Para B- und Para A-Infektionen an. Meyer betont ebenfalls die Bedeutung der cellulären Abwehrkräfte für die erworbene Immunität bei diesen Infektionen. In letzter Zeit haben Seiffert sowie Jelin den Mechanismus der typhösen resp. paratyphösen Infektion bei Kaninchen mit besonderer Berücksichtigung des retikulo-endothelialen Systems eingehend studiert. Beide Autoren kommen zu dem Schluß, daß weder die Körpersäfte noch die Leukocyten die Ursache des Zugrundegehens der Typhusbacillen im normalen Kaninchenorganismus abgeben. Die Blockadeversuche werden interpretiert als Beweise, daß der Durchtritt der Keime nach enteraler Infektion auf dem Wege der Retikuloendothelzellen des Darms erfolgt, resp. daß die Retikuloendothelien die einzigen Zellen sind, in denen die Zerstörung der Keime stattfindet. Unter solchen Bedingungen bleiben blockierte Tiere am Leben trotz uneingeschränkter Bacillenvermehrung im Blute, während Normalkontrollen eingehen bei sterilem Blutbefund. Es scheint demnach, daß Kaninchenblut *in vivo* für den Typhusbacillus ein unschädliches Nährmedium ist. Die Intoxikation bleibt in diesem Falle aus, da die Typhusbacillen nicht zerstört werden. Das Auftreten der tödlichen Intoxikation ist vorbedingt durch Aufnahme und Zerstörung der Typhusbacillen in den Zellen des retikulo-endothelialen Gewebes. Als Ursache der erworbenen Immunität bezeichnet Jelin einzig und allein die gesteigerte phagocytäre Tätigkeit der Zellen des retikulo-endothelialen Apparates, die infolge der Immunisierung eintritt. Nicht nur die Typhusbacillen werden von den Retikuloendothelien energischer aufgenommen, sondern die gleichen Zellen sind offenbar imstande, freigewordene Endotoxine zu entgiften. Damit wären humorale Abwehrvorgänge bei der Typhusinfektion vollkommen belanglos und der Immunitätsschutz ausschließlich durch eine Gewebeimmunität bedingt, die antitoxischen Charakter tragen würde. Bei der großen Bedeutung der Schlußfolgerungen Jelins, die nach dem Ausfall seiner Versuche anscheinend berechtigt sind, wäre eine Bestätigung der experimentellen Tatsachen äußerst wünschenswert. Inwieweit sich die gefundenen Beobachtungen auf die Immunitätsverhältnisse der menschlichen Krankheit übertragen lassen, müßte jedoch noch näher untersucht werden. Zutreffendenfalls ließen sich jedoch interessante Gesichtspunkte für eine therapeutische Beeinflussung ableiten.

Über den Mechanismus der Breslau-Infektion bei Mäusen sind wir ausgiebig orientiert durch die sorgfältigen Arbeiten von Oerskov, Jensen und Kobayashi. Die genannten Autoren untersuchten im Serienexperiment die einzelnen Stadien des Infektionsverlaufs, wobei sie außer der intravenös und subcutan gesetzten Infektion noch die natürliche Infektionsweise mittels Verfütterung infizierten Materials studierten. Auch aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, daß sowohl bei der parenteralen wie natürlichen Infektion die Hauptrolle bei der Bewältigung des infektiösen Prozesses der Abfiltration der Keime durch Leber und Milz zufällt. Diese Organe enthielten durchweg mehr Bacillen als ihrer Blutmenge entspricht. Die phagocytierten Keime

gehen dort einem Auflösungsprozeß entgegen, derart, daß die Tiere einige Stunden nach der Infektion beinahe steril erscheinen. Die zurückgebliebenen Bakterien fangen jedoch an, sich wieder zu vermehren, wodurch eine Reinfektion des inzwischen gereinigten Blutes eintritt mit den Folgen einer tödlichen Bakteriämie. Der Infektionsverlauf bei aktiv immunisierten Mäusen unterschied sich deutlich von dem oben geschilderten Bilde, indem sowohl die Phagocytose wie auch das Auflösungsvermögen der fixen Endothelzellen außerordentlich gesteigert war. Auf diese gesteigerten cellulären Abwehrvorgänge ist offenbar ausschließlich das Ausbleiben der zweiten Blutinfektionsphase und das Überleben der Immuntiere zurückzuführen; wenigstens ergaben Untersuchungen über bactericide Stoffe in vivo und in vitro im Serum stets ein negatives Resultat. Versuche mit blockierten und splenektomierten Tieren zeigten im allgemeinen eine deutliche Abschwächung in der Resorption der Bakterien, die sich einmal in der durchschnittlichen Lebensdauer der vorbehandelten Tiere gegenüber Kontrollmäusen ausdrückt, andererseits in der Tatsache, daß die initiale Sterilisation des Blutes hier ausbleibt. Es ist anzunehmen, daß der Blockierungseffekt des retikulo-endothelialen Systems bei Wahl eines kürzeren Intervalls zwischen Blockade resp. Splenektomie und Infektion noch schärfer in Erscheinung getreten wäre. Ganz ähnliche Verhältnisse haben ferner Oerskov und Schmidt für die Ratininfektion und Oerskov und Moltke für Paratyphusinfektionen der Maus beschrieben.

Aus den bisher geschilderten Beispielen der verschiedenartigsten bakteriellen Infektionen zeigt sich eine überraschende Gleichmäßigkeit in dem prinzipiellen physiologischen Abwehrmechanismus, obwohl man mit Bieling wohl zugeben muß, daß man vom rein formalen Standpunkt gesehen mit weitgehenden Schwankungen hinsichtlich der Affinität für gewisse Zellabschnitte des retikulo-endothelialen Systems bei den einzelnen Infektionen zu rechnen haben wird. So zeigen die Beobachtungen von Hammerschmidt über einen nicht näher definierten mäusepathogenen diphtheroiden Bacillus eine auffallende Bevorzugung der Gefäßendothelien bei den phagocytären Vorgängen, während ferner das Knochenmark bei den Strepto- und Pneumokokkeninfektionen eine so überlegene Rolle spielt, sind es bei den Typhus-Paratyphusinfektionen mehr die großen Bauchorgane wie Leber und Milz. Bei der Tuberkulose endlich ändert sich offenbar der spezielle Typ der cellulären Abwehrvorgänge mit dem Sitz der Infektion. Nicht genügend berücksichtigt ist ferner, daß auch verschiedene Tierarten in dieser Hinsicht wohl weitgehende Abweichungen im einzelnen gegenüber einer und derselben Infektion aufweisen können.

## b) Spezifische Intoxikationen.

Bei Besprechung der bakteriellen Infektionen haben wir im allgemeinen absichtlich nicht getrennt zwischen einer Unterscheidung der aggressiven Tätigkeit der Bakterien und ihrer Fähigkeit zur Bildung spezifischer Toxine. Wir geben damit eine Unzulänglichkeit der Betrachtungsweise ohne weiteres zu, die jedoch durch Schwierigkeiten rein technischer Natur zwangsläufig bedingt ist. Wollte man diese Scheidung versuchen, so würde man einem Chaos von Erscheinungen gegenüberstehen, das mit Hilfe der bekannten

methodischen Hilfsmittel der immunbiologischen Technik nicht zu entwirren wäre. Wir haben uns daher zunächst im wesentlichen mit der weniger komplizierten, rein empirischen Analyse der Fremdkörperwirkung der Bakterien begnügt, bei deren Beseitigung der Organismus in gewisser gesetzmäßiger Weise verfährt. Und doch ist es gerade die Erkenntnis, daß die Pathogenität der Bakterien im Grunde von einer Toxinproduktion abhängen muß, die uns erst eigentlich wertvolle Aufschlüsse über das Wesen der Infektion vermitteln kann. Hier befinden wir uns noch ganz in den Anfängen der Forschung, und es bedarf der Erfindung und Nutzbarmachung neuer Experimentalmethoden, um die Wirkungsweise der bakteriellen Toxine im Körper, ihre Verteilung und ihr Eindringen in die Körperzelle im einzelnen zu erfassen (vgl. Manwaring und Mitarbeiter über Toxinwirkung auf den Herzmuskel). So sind denn auch die Literaturangaben über Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems zum Abbau von Bakterientoxinen äußerst dürftig. Wir wissen zwar aus den Untersuchungen von Pfeiffer und Standenath, daß Blockade imstande ist, ein Tier gegen die Vergiftung mit Trypsin zu schützen, jedoch, was die Bindung von Toxinen wie Tetanus und Diphtherietoxin an Leukocyten und Exudatzellen (Makrophagen) anbelangt, so haben die älteren Arbeiten von Metschnikoff, Kobzareno, Stenström, Pettersen, Tarrassevitch, Wadsworth und Vories u. a. zu unschlüssigen Ergebnissen geführt. Wadsworth und Hoppe fanden eine durch spezifisches antitoxisches Antiserum nicht neutralisierbare depressive Wirkung von Bakterienfiltraten und Toxinen auf die Phagocytose. Da intravenös injiziertes Toxin sehr rasch aus der Zirkulation verschwindet und auch im Verlaufe von so typischen Infektionstoxikosen wie Diphtherie oder Scharlach nur ausnahmsweise frei im Blute angetroffen wird, so liegt die Vermutung nahe, daß die Ausscheidung der flüssigen Antigene sich nach dem gleichen Typus vollzieht, wie die Eliminierung corpusculärer Substanzen. Dafür spricht einmal der so regelmäßig vorhandene Milztumor bei einer großen Anzahl toxischer Infektionen, andererseits liefern uns die Arbeiten von Bieling und Gottschalk genauere Anhaltspunkte zu dieser Frage. Die genannten Autoren fanden, daß mehr als die Hälfte des injizierten Toxins in Milz, Nebenniere und Leber gespeichert waren, zunächst in lockerer Form, späterhin in solcher Weise, daß eine Spaltung von den Organzellen nicht mehr ohne weiteres möglich ist. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich fernerhin die große Wahrscheinlichkeit, daß die retikulo-endothelialen Zellen nicht nur zur Fixierung des Giftes befähigt sind, sondern ebenfalls die Entgiftung besorgen. Versuche, mit Hilfe der Blockade näher in diese Verhältnisse einzudringen, haben bislang jedoch noch keine greifbaren Ergebnisse gezeitigt. So fanden Bieling sowohl wie Jungeblut, daß die Wirkung des Tetanustoxins bei der Maus weitgehend unabhängig von der Anwesenheit der Milz und des extralialen Retikuloendothels ist (vgl. auch Blumreich und Jacoby). In eigenen unveröffentlichten Versuchen (Jungeblut und Newman), die bislang jedoch noch nicht zum Abschluß gelangt sind, konnten wir die Angaben von Ledingham und von Kuschnarjew nicht bestätigen, nach denen lokale Hautblockade gegen die nekrotische Wirkung intracutan injizierten Diphtherietoxins beim Meerschweinchen schützen soll.

### c) Protozoen-Infektionen.

Unter den durch höher organisierte Infektionserreger verursachten Infektionskrankheiten ist besonders die Rückfallfieberinfektion eingehend in ihrem Verhalten zum retikulo-endothelialen System untersucht worden. Die älteren Forschungen Metschnikoffs, Sawtchenkos u. a. hatten bereits auf die Milz als den Schlupfwinkel der Spirochäten in der fieberfreien Zeit hingewiesen. Eine direkte experimentelle Bestätigung erfuhr die phagocytäre Theorie durch die Feststellung von Soudakewitsch, daß die Rückfallfieberinfektion bei entmilzten Affen ein sehr schweres tödliches Krankheitsbild zeigt mit dauernder Gegenwart der Spirochäten im Blute. Diese Anschauung ist auch durch die späteren Mitteilungen von Aravantinos nicht widerlegt, der bei Untersuchungen am rückfallfieberkranken Menschen mit Hilfe der Milzpunktion fand, daß die Spirochäten in der fieberfreien Zeit fast vollständig aus der Milz verschwinden und sich nur im Blute halten, von wo aus der zweite Anfall sich entwickelt. Einmal gibt der so gewonnene Milzsaft wohl kaum ein getreues Bild der Verhältnisse im ganzen Organ, und ferner stützen sich Aravantinos' Untersuchungen nur auf die Gegenwart mikroskopisch erkennbarer oder infektionstüchtiger Parasiten. Man könnte aus diesen Versuchen auch herauslesen, daß die Zerstörung im Milzgewebe eine so komplette gewesen ist, daß die Spirochäten sich dem Nachweis mit den genannten Hilfsmitteln entziehen, während sie sich im Blute längere Zeit vermehren trotz des Auftretens lytischer Antikörper nach der Krise. Letzthin hat Kartacheff wiederum auf die Monocytose im Blute bei Recurrenskranken zum Zeitpunkt der Krise hingewiesen und auf die Tätigkeit dieser Zellen, die Spirochäten zu phagocytieren. Daß neben der Milz noch andere Organe, speziell das Gehirn im rezidivfreien Stadium Spirochäten beherbergen können, haben die Versuche von Buschke und Kroo gezeigt (vgl. auch Rothermundt und Prigge). Die wichtige Schutzfunktion der Milz für den Verlauf der Infektion bei natürlich resistenten Tieren erhellt bereits aus den früheren Arbeiten von Tournade. Sehr instruktiv sind hier ferner die Versuche von Meleney, aus denen die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen der Rezidive hervorgeht. Diesem Autor gelang es nämlich, bei einer kleinen Nagetierart (*Sciurotamias davidianus* und *Eutamias asiaticus*), die normalerweise bei der Infektion mit Recurrensspirochäten nur einen Anfall durchmacht, nach Splenektomie mehrere Rezidive hervorzurufen. Trotzdem spricht dieser Autor sich gegen die naheliegende Annahme der Milz als Bildungsstätte der spezifischen Antikörper aus. Auch Bruynoghe und Collon fanden die Konzentration spirolytischer Immunkörper im Blute nach Recurrensinfektion bei blockierten und entmilzten Mäusen nicht vermindert gegenüber Normalkontrollen, obwohl auch bei ihren Experimenten die Anzahl der Parasiten per Gesichtsfeld bei vorbehandelten Tieren offenbar größer war. Nach den Versuchen von Kudicke, Feldt und Collier muß jedoch die uneingeschränkte Bedeutung humoraler Antikörper für die Sterilisierung des Blutes bei der Recurrensinfektion immerhin als zweifelhaft erscheinen.

Die Frage nach der Bedeutung des retikulo-endothelialen Zellkomplexes im besonderen für den Verlauf der Recurrensinfektion (vgl. auch Wail) und die Immunitätsverhältnisse ist in den letzten Jahren systematisch unter Zuhilfenahme der Blockierungsmethode allein oder in Kombination mit

Entmilzung von Jungeblut, Feldt und Schott, sowie von Kritschewski und seinen Mitarbeitern in Angriff genommen worden. Bekanntlich zeigen Mäuse gegenüber gewissen Laboratoriumstämmen von Recurrens Spirochäten eine gewisse relative natürliche Immunität, die allerdings in weiten Grenzen schwankt und von einer Anzahl Faktoren abhängig zu sein scheint, die noch nicht genügend in ihrer Bedeutung bekannt sind. Wir fanden in unseren Versuchen, daß die Recurrensinfektion bei Mäusen, deren retikulo-endotheliales System durch verschiedene Eingriffe geschädigt ist (Blockade, Entmilzung), erheblich stürmischer verläuft als bei Normalkontrollen. Die Unterschiede in der Schwere der Infektion drückten sich bei der gewählten Infektionsdosis allerdings erst 48 Stunden post infectionem aus. So war bei vorbehandelten Tieren einmal eine höhere durchschnittliche Gesamtmortalität (62,5% gegen 11% bei Kontrollen) und ferner ein akuterer Verlauf der Infektion zu beobachten. Wir schlossen aus diesen Ergebnissen, daß die genannte Vorbehandlung augenscheinlich die Bildung der die spontane Heilung bestimmenden Antikörper im Stadium des ersten Anfalls sehr stark unterdrückt, wobei wir die Frage offen ließen, ob es sich hier vorwiegend um gewebsimmunologische Faktoren oder humorale Antikörperwirkung handelt. Die wenigen überlebenden vorbehandelten Tiere erwarben jedoch in der Regel durch vikariierende Neubildung oder Regeneration des entfernten oder geschädigten Gewebes im Laufe der nächsten zwei Monate eine aktive Immunität, die sie gegen eine massive Reinfektion mit dem gleichen Stamme schützte. Diese Versuche zeigten, daß die Entstehung der Immunität bei Spirochätenerkrankungen sich weitgehend nach analogen Grundsätzen vollzieht, wie bei der Immunisierung mit Antigenen anderer Herkunft (Bakterien, Proteine, Toxine, Erythrocyten). Der Grund für das klare Hervortreten der überragenden Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems ist wohl darin zu suchen, daß sich hier das Schicksal der akuten Infektion in wenigen Tagen entscheidet und nicht ein längeres Intervall zwischen antigenem Reiz und Reaktionserfolg die inhibierende Wirkung der Blockade zu maskieren imstande ist. Inwieweit eine Mitwirkung der Gewebeimmunität hieran beteiligt ist, läßt sich aus dem vorliegenden Material nicht bestimmen. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen fanden Feldt und Schott die Blockade und Entmilzung praktisch ohne Einfluß auf den Verlauf der Infektion. Es erscheint nach unserer Erfahrung ausgeschlossen, die Unterschiede zwischen Feldt und Schott und unseren eigenen abweichenden Ergebnissen durch methodische Faktoren, wie Technik der Entmilzung zu erklären<sup>1</sup>. Außerdem konnten Kritschewski und Rubinstein zeigen, daß die Ausführung der Laparotomie an und für sich (mit

<sup>1</sup> Wenn Feldt und Eisenmenger angeben, daß die nach ihrem Verfahren ausgeführte Entmilzung etwa drei Minuten beansprucht, so muß ich ihre operative Geschicklichkeit bewundern. Bei meiner eigenen Operationstechnik wende ich jetzt keinen Äther mehr an, gerade um Schädigung des Tieres zu vermeiden. Das Heraustreten der Darmschlingen verhindert man durch eine möglichst kleine Incision. Ebenfalls bin ich abgekommen von einer umständlichen Ligierung der Milzgefäße, sondern entferne die Milz einfach durch Abtrennen der Basalgefäße mit einem glühenden Platindraht. Weiterhin habe ich gelernt, daß der Verschuß der Laparotomiewunde in zwei Etagen nicht nur überflüssig ist, sondern durch das Hantieren das Gewebe schädigt. Ich schließe die Incision nur mit zwei Michelklammern. Bei genügender Übung läßt es sich mit der angegebenen Methodik erreichen, daß die Operationsmortalität nicht mehr als 2—3% ist. Mit solch vereinfachter Technik beansprucht die Entmilzung immerhin 2—3 Minuten.

Erhaltung der Milz) die Infektionsmortalität nicht erhöht. Was intercurrente Infektionen des Tiermaterials anbelangt, so waren unsere Mäuse vor Einstellung in den Versuch stets in tadellosem Zustand. Ob Sekundärinfektionen später eintraten, haben wir allerdings nicht regelmäßig durch bakteriologische Kontrolle bei der Sektion festgestellt, glauben jedoch nach dem Ausfall unserer Vorversuche eine solche Möglichkeit ablehnen zu müssen. Unsere Versuchsergebnisse stimmen weitgehend mit den von Kritschewski und Rubinstein bei Mäusen, sowie den von Lisgunowa und Butjagina bei Ratten gemachten Erfahrungen überein. Auch diese Autoren fanden einen „katastrophalen“ Einfluß auf den Verlauf der Rückfallfieberinfektion bei splenektomierten oder blockierten Mäusen; die Mortalität in ihren Versuchen schwankte zwischen 46,75% und 90%, je nach dem Typ der Vorbehandlung gegenüber einer Mortalitätsziffer von 4% für Normalkontrollen. In gleicher Weise berichten Launoy und Lévy - Bruhl über eine extensivere Septicämie bei entmilzten, mit *Spirochaeta gallinarum* infizierten Hühnern, obwohl die Intoxikationssymptome nach Entmilzung weniger ausgesprochen waren. In unveröffentlichten eigenen Versuchen fanden wir den Infektionsverlauf der Syphilis bei entmilzten und blockierten Mäusen in keiner Weise verschieden von dem bei Normalkontrollen zu beobachtendem Bild, d. h. die Infektion verlief latent mit Lokalisation der Spirochäten in den Lymphdrüsen, jedoch ohne sichtbare klinische Manifestationen (vgl. Kolle-Schloßberger).

Was die Trypanosomeninfektionen anbelangt, so berichteten wir bereits in unserer ersten diesbezüglichen Publikation, daß der Tod an Naganainfektion bei Normalkontrollen, wie bei blockierten und entmilzten Mäusen in gleicher Weise am dritten Tage post infectionem eintrat, obwohl die vorbehandelten Tiere 48 Stunden nach der Infektion mehr Parasiten im Blute aufweisen. Bei einer Fortsetzung dieser Versuche am Kaninchen mit *Trypanosoma equiperdum* sahen wir keinen auffallenden Unterschied im Infektionsablauf zwischen getuschten und Kontrolltieren. Speziell verschwanden die Parasiten um den 6. Tag mit der gleichen Regelmäßigkeit aus der Zirkulation in beiden Versuchsserien (vgl. Mutermilch). Andererseits gibt Krumbhaar an, daß Splenektomie bei mit *Trypanosoma equiperdum* infizierten Hunden sowohl vor wie nach der Infizierung einen ungünstigen Einfluß auf den Infektionsverlauf ausübte. Dem steht gegenüber die Angabe Rosenthals und Spitzer, daß Splenektomie und Eisenblockade die Produktion typanozider Immunkörper nicht verhindert. Eingehende Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken wir den Arbeiten Kritschewskis und seiner Schüler. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß die Infektion aller geprüften Trypanosomenrassen bei der Maus in hohem Grade unabhängig von der Unversehrtheit des retikulo-endothelialen Systems verläuft. Da es sich bei den Trypanosomeninfektionen im allgemeinen um weit aggressivere und pathogenere Erreger handelt, gelangt die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems aus technischen Gründen vielleicht nicht zur Erscheinung, wofern es sich nicht um prinzipielle Unterschiede in der Abwehrreaktion bei den genannten Infektionen und der Rückfallfieberinfektion handeln sollte.

Die Bedeutung der Milz als Abwehrorgan bei einer Reihe anderer Protozoenkrankheiten ist von Kikuth eingehend studiert worden. Er berichtet in einer zusammenfassenden Arbeit teils über eigene Versuche, teils, referierend, über

verschiedene Beispiele, in denen die Entmilzung zu einer Aktivierung des normalerweise latenten Krankheitsprozesses führt. Speziell erwähnt er auch die Tatsache, daß Malariafälle öfters einen schweren Charakter beim milzlosen Menschen annehmen. Über die Aufnahme des Malariapigmentes in Capillar-endothelien und mononucleären Zellen berichtet ferner Jaffé ausführlich (vgl. Gaskell und Millar). Linton hat weiteres wichtiges Material zusammengestellt, aus welchem die wichtige Rolle des retikulo-endothelialen Systems nicht nur für die Vermehrung der Plasmodien, sondern auch für die Ausbildung der Immunität bei Malaria erhellt. Zusammenfassend hat jüngst Seiffert über Infektionsversuche mit den verschiedensten Erregern bei blockierten und entmilzten Tieren berichtet. Hier zeigte sich einmal eine Herabsetzung der Resistenz, in anderen Fällen jedoch eine Resistenzsteigerung durch Reizwirkung. Zimmermann sah in Versuchen mit Weilschen Spirochäten keinen Einfluß der Entmilzung und Blockade auf den Infektionsverlauf, die Ausbildung der aktiven Immunität oder auf den passiven Serumschutz. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Tscharikower und Rubinstein. Die Beteiligung des retikulo-endothelialen Systems bei einer südamerikanischen Piroplasmose, Tristezza, ist von Jimenez des Asua, Dios, Zuccarini und Kuhn festgestellt worden. Schon Gonder und Rosenwaldt hatten beobachtet, daß Splenektomie bei mit Plasmodium Kochii infizierten Affen und bei Hunden mit Babesia canis eine Chronizität der respektiven Infektionen im Gefolge hat. Beim Fleckfieber und Rocky mountain spotted fever wurden die Rickettsien von Kuczynski, Wolbach, Todd und Palfey innerhalb großer Endothelzellen angetroffen. Von anderen, in diesem Abschnitt abzuhandelnden Infektionen, bei denen die Histiocyten am Aufbau des spezifischen Granulationsgewebes beteiligt sind, wären noch zu erwähnen das Rhinosklerom (Mallory), Orientbeule (Oberling), Kala-Azar, Leishmania-Infektionen (France, Giraud und Candièrre, Hu und Cash, Pittaluga), Sporotrichosis (d'Agata, Lawleß). Der Vollständigkeit halber sei noch angeführt, daß eine Wucherung histiocytärer Zellelemente mit großer Regelmäßigkeit in den vergrößerten Lymphknoten bei Hodgkins disease zu finden ist (Aschoff) und daß nach Rybinsky dem retikulo-endothelialen System eine bedeutende Rolle bei der Gewebsreaktion gegen Trichineninfektion zukommt. Eine weitere Zusammenstellung verschiedener infektiöser Prozesse, bei denen eine Mitbeteiligung des retikulo-endothelialen Systems entweder wahrscheinlich gemacht oder bewiesen worden ist, hat Sacks gegeben. Wir verweisen weiterhin auf das jüngst erschienene ausgezeichnete Übersichtsreferat von Linton.

#### d) Virus-Infektionen.

Auf diesem Gebiete befinden wir uns noch in den Anfangsgründen. So ist es auch nicht verwunderlich, daß die potentielle Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die hierher gehörigen Infektionen noch nicht näher untersucht worden ist, d. h. nicht mit jener systematischen Gründlichkeit, mit der diese Verhältnisse bei bakteriellen und Protozoeninfektionen studiert worden sind. Die wenigen vorliegenden Berichte sind jedoch von großem Interesse. So geben Hoen, Tschertkow und Zipp an, daß das Vaccinevirus bei blockierten Kaninchen nach cutaner Impfung regelmäßig um den 5. Tag im Blute nachgewiesen werden kann, während das Blut von Kontrollkaninchen

offenbar kein Virus enthielt. Diese Versuche lassen eine spezifische Affinität des Pockenvirus für das retikulo-endotheliale System erkennen, die sich in ähnlicher Weise in den Versuchen von Prowazek und Miyajizu zu erkennen gibt. Bestätigt wurden diese Befunde von Walthard, der sich ebenfalls der Calmette - Guérinschen Methodik zum Virusnachweis bediente, sowie besonders von Goldmann. Diesem letzteren Autor gelang der Nachweis des Virus nicht nur beim blockierten Kaninchen, sondern auch bei entmilzten und blockierten Meerschweinchen. Seine Resultate wurden durch Verimpfung des Blutes direkt auf die Kaninchenhaut erhalten. Er fand außerdem eine deutliche Abkürzung der Inkubationszeit vor dem Auftreten der Lokalreaktion bei den vorbehandelten Tieren sowie eine leichtere Reaktionsform. Alle diese Beobachtungen deuten mit großer Sicherheit auf die Wahrscheinlichkeit, daß dem retikulo-endothelialen System eine entscheidende Bedeutung für die Generalisierung des Vaccinevirus im Tierkörper und wohl auch bei der Ausbildung der Immunität zukommt. Versuche über die Frage nach dem Einfluß der Blockade auf die Bildung der viruliciden Antikörper sind von Zuruzoglu und Joffe angestellt worden, wobei sich bei blockierten Tieren ein geringerer Gehalt an viruliciden Antikörpern zeigte als bei Normalkontrollen. Eigentümlicherweise schien jedoch die Antikörperbildung bei Kaninchenversuchen in den ersten Stadien bei den blockierten Tieren beschleunigt zu sein im Vergleich zu den Kontrolltieren; eine Tatsache, die gut mit der Beobachtung eines beschleunigten Ablaufs der Lokalreaktion im blockierten Tier übereinstimmt. Paschen berichtete über eine Verhinderung der Antikörperbildung gegenüber dem Vaccineerreger bei milzexstirpierten Kaninchen. Schließlich ist noch von großem Interesse die Mitteilung Ledinghams, daß lokale Blockade der Haut mit Tusche oder Bakterienmaterial die so präparierte Hautstelle unempfindlich gegen eine nachfolgende Impfung mit Vaccinevirus macht. Bei intracutaner Simultaninjektion von Tusche und Virus fand er ebenfalls eine wesentlich abgeschwächte Ausbildung von Pusteln. Ledingham erklärt seine höchst interessanten Beobachtungen mit der Annahme, daß die retikulo-endothelialen Zellen durch die Tusche zur Proliferation und stärkeren Phagozytose gebracht werden. Möglicherweise liegt dieser Beobachtung jedoch ein ähnlicher Mechanismus zugrunde, wie er in den später zu besprechenden Versuchen von Kuschnarjew (S. 38) zutage tritt. Während alle die genannten Arbeiten deutliche intime Beziehungen zwischen retikulo-endotheliale System und der Vacciniainfektion aufdecken, soll nicht verhehlt werden, daß Gildemeister und Heuer nach ihren Versuchsergebnissen zu einer Ablehnung der Beteiligung des retikulo-endothelialen Systems bei der Generalisation des Vaccinevirus kamen und daß Smith Vaccinevirus nach cutaner Impfung beim normalen Kaninchen regelmäßig in den weißen Blutzellen antraf.

Auf dem Gebiete anderer durch filtrierbare Erreger hervorgerufenen Infektionen liegen noch keine Berichte vor, die über Beziehungen zum retikulo-endothelialen System Aufschluß geben könnten. Hier ist noch ein wichtiges Arbeitsfeld, auf welchem die experimentelle Forschung sicher über kurz oder lang fruchtbare Ernte halten wird; dies um so eher, als die Mehrzahl der ultra-visiblen Virusarten bekanntlich durch eine besonders ausgesprochene Affinität zu gewissen Zellterritorien ausgezeichnet sind, deren funktionelle Ausschaltung vielleicht mit analogen Blockademethoden realisierbar sein dürfte.

#### 4. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die natürliche Immunität.

Die Frage nach dem Mechanismus der natürlichen Immunität oder des angeborenen Infektionsschutzes gewisser Tierarten gegen gewisse Infektionserreger oder ihre Toxine ist bekanntlich seit den Anfängen der Immunitätsforschung sehr lebhaft diskutiert worden. Hat doch besonders die experimentelle Bearbeitung dieses Gebietes zum großen Teil die Argumente geliefert für die Auseinandersetzungen der Anhänger der cellulären und der humoralen Theorien. Die ersteren, hauptsächlich durch die Metschnikoffsche Schule vertreten, haben bekanntlich den Standpunkt eingenommen, daß bei der natürlichen Immunität, d. h. bei dem angeborenen nicht durch Antikörper bedingten und daher nicht übertragbaren Infektionsschutz, die phagocytäre Tätigkeit des mikro- und makrophagen Zellsystems die ausschlaggebende Rolle spielt, während die andere Forschungsrichtung unter der Führung Buchners und seiner Schüler den Schwerpunkt auf die Bedeutung der Körpersäfte (Alexine, Leukine, Normalantikörper) gelegt haben. Eine Annäherung beider Gesichtspunkte konnte auch nicht erreicht werden durch mannigfach variierte Versuche, den Ursprung des Komplements aus den Leukocyten abzuleiten. Frühere Versuche über das Verhalten des Komplementspiegels im Blute nach Milzexstirpation oder Röntgenbestrahlung (Literatur s. Hahn) sind ebenfalls nicht eindeutig verlaufen. Neuere Arbeiten von Siegmund und von Collon fanden keinen wesentlichen Einfluß der Blockade auf den Komplementtiter, während wir in eigenen Versuchen (Jungeblut und Berlot) einen kritischen zeitlich eng begrenzten Abfall des Komplements nach intravenöser Tuscheinjektion beobachten konnten, den wir aus gewissen Gründen nicht ohne weiteres auf eine Adsorption beziehen möchten.

Eine der best studierten Erscheinungen der natürlichen Immunität ist die natürliche Resistenz gewisser Tierarten gegen die Anthraxinfektion. Diese Widerstandsfähigkeit wurde bekanntlich von Metschnikoff und seinen Anhängern auf die Fähigkeit der natürlich immunen Tiere, die Keime in den Leukocyten und Makrophagen zu phagocytieren, zurückgeführt, und es ist von Interesse, daß wir hier in der Tat dem ersten Blockadeexperiment in der Literatur begegnen, d. h. einem Versuch, durch Injizierung corpusculären Materials die phagocytäre Fähigkeit der Zellen zu erschöpfen und dadurch einen veränderten Verlauf einer später gesetzten Infektion zu bestimmen. So berichtet bereits Bardach 1889, daß nicht nur die Entmilzung, sondern auch die intravenöse Injektion von granuliertem Kohlepulver imstande ist, die natürliche Immunität des Hundes gegen die Anthraxinfektion aufzuheben. Diese Arbeiten wurden dann durch die Bailsche Schule weiter fortgeführt und die Beziehungen der Bactericidie der natürlich immunen Körperzelle zur Aggressinbildung des Anthraxbacillus näher untersucht. In letzter Zeit hat Singer die Frage wiederum vom speziellen Gesichtspunkt des in die Funktion des retikulo-endothelialen Systems interessierten Forschers aufgenommen und berichtet, daß es ihm durch Tuscheinjektionen gelungen ist, die natürliche Immunität des Huhns gegen die Infektion mit Anthraxbacillen zu durchbrechen. Leider ist seine Versuchsreihe nicht genügend groß, um über diesen äußerst wichtigen Punkt absolute Gewißheit zu erlangen (vgl. Collons gegenteilige Beobachtungen).

Gut bekannt sind ferner die Verhältnisse bei der natürlichen Immunität der Vögel, speziell der Taube gegenüber Pneumokokkeninfektionen. Es sind

hier hauptsächlich die Arbeiten von Kyes und seinen Schülern, denen wir unsere Kenntnis über die vorliegende Form natürlicher Resistenz verdanken. Nachdem bereits eine Anzahl älterer Autoren auf die Bedeutung der Leukocyten in diesem Zusammenhang aufmerksam gemacht hatte, konnte Kyes zeigen, daß die Abfiltration der intravenös injizierten Kokken bei der Taube durch Retikuloendothelien der Leber und Milz (von ihm „hemophages“ wegen ihrer Rolle bei der Aufnahme der Erythrocyten genannt) geschieht und die Keime dort endgültig fixiert und vernichtet werden. Er betont besonders die geringe Bedeutung der Leukocyten bei dieser phagocytären Immunität. Berry und Melick verfolgten dann das Schicksal intraperitoneal injizierter Pneumokokken bei Tauben und konnten, im Gegensatz zu Strouse, feststellen, daß die Kokken sich bereits zwei Stunden post infectionem in den Retikuloendothelien der Leber und Milz ansammelten. Diese Organe wurden dann steril nach Ablauf der ersten 24 Stunden. Neuere Versuche von Bull und Mc. Kee sind jedoch geeignet, die ausschließliche Bedeutung der Phagocytose der Retikuloendothelien für die Immunität des Huhnes gegen Pneumokokkeninfektion zu erschüttern, indem den genannten Autoren — im Gegensatz zu Kyes und Strouse — der Nachweis schützender Antikörper im Normalhühnerserum gelang. In ähnlicher Weise fanden Robertson und Sia bei für Pneumokokken unempfindlichen Tieren (Hund, Katze) abtötende Stoffe im Blute, welche bei empfänglichen Tieren fehlten. Die Leukocyten beider Tiergruppen hingegen unterschieden sich in keiner Weise voneinander. Die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß es sich hier um opsonische Substanzen handelt, so daß die angeborene Immunität natürlich resistenter Tierrassen gegenüber Pneumokokkeninfektion auf der koordinierten Wirkung cellulärer und humoraler Kräfte zu basieren scheint. Versuche mit Blockade des retikulo-endothelialen Systems könnten zu diesem Problem möglicherweise genauere Anhaltspunkte liefern.

Über weitere experimentelle Untersuchungen auf dem Gebiet der antiinfektiösen natürlichen Immunität liegt wenig Literaturmaterial vor. Zu erwähnen wäre noch die Angabe Collons, daß Blockade mit Tusche oder Trypanblau die natürliche Immunität des Meerschweinchens gegen Rotlaufbacillen nicht aufhebt; andererseits finden wir die interessante Mitteilung von Regendanz und Kikuth, daß Entmilzung den Charakter der Infektion mit Trypanosoma Lewisi bei der Ratte weitgehend verändert, so daß die infizierten Tiere nun schwer erkranken. Erwähnt seien noch die Studien Jelins über die natürliche Immunität gegen die Infektion mit saprophytären Mikroorganismen, aus denen wiederum die überragende Bedeutung des Retikuloendothels für die Sistierung der bakteriellen Invasion hervorgeht. Hierher gehören auch die Beobachtungen von Mayer, Borchhardt und Kikuth über die Auslösung der letalen Bartonelleninfektion bei den entmilzten Ratten. Ford und Eliot berichteten jüngst, daß ihnen die Übertragung der Infektion auch auf normale junge Ratten und Kaninchen gelang (vgl. auch Cannon und Mc Clelland). Eigene Versuche zur experimentellen Übertragung von menschlicher Malaria (Tertiana) auf splenektomierte und blockierte Mäuse verliefen ergebnislos. Die Aktivierung einer latenten Infektion zum manifesten Krankheitsbild durch Eingriffe am retikulo-endothelialen System ist von besonderem Interesse, da der Kliniker zweifellos in gewissen Fällen obskurer Ätiologie einer gegebenen Infektion mit der Möglichkeit einer retikulo-endothelialen Schädigung wird rechnen müssen.

Was schließlich die natürliche Resistenz gegen Toxine anbelangt, so scheint diese weitgehend unabhängig von der Funktion des retikulo-endothelialen Systems zu sein. Wenigstens fanden wir in eigenen Versuchen (Jungeblut) keinerlei Einfluß der Entmilzung oder Blockade auf die natürliche Immunität der weißen Maus gegen Diphtherietoxin. Das gleiche trifft übrigens auch zu für den Fall der Infizierung mit virulenten Diphtheriebacillen.

Ein Überblick über die oben erwähnten Tatsachen läßt vielfach im Gegensatz zur erworbenen Immunität keine so deutlichen Beziehungen zwischen natürlichem Infektionsschutz und retikulo-endotheliales System erkennen. Andererseits ist es klar, daß die angeborene Resistenz gegen lebende Infektionserreger wohl nur in Ausnahmefällen auf bactericide Kräfte des Blutserums zurückzuführen ist. Wir müssen möglicherweise bei der natürlichen Immunität mit dem Ineinandergreifen einer größeren Anzahl koordinierter physiologischer Regulationen rechnen. Der Mechanismus der natürlichen Giftfestigkeit ist wahrscheinlich komplizierter in Anbetracht der Tatsache, daß es in vielen Fällen gar nicht einmal zum Reaktionsaustausch zwischen Gift und Gewebe kommt, wie das Beispiel von dem in der Ratte frei zirkulierenden Diphtherietoxin lehrt (Coca und Mitarbeiter). Wo keine Affinitäten bestehen, kann es demnach auch nicht zu Eliminierungs- und Denaturierungsprozessen kommen, als deren Grundlage wir die antigen-abfangende Fähigkeit der Retikuloendothelien kennengelernt haben. Hingegen dürfen wir wohl mit Recht eine bedeutsame Funktion des retikulo-endothelialen Systems vermuten in solchen Fällen, in denen tatsächlich eine latente Infektion zustande kommt, und in denen die natürliche Immunität nur hinreicht, um den Ausbruch einer manifesten Infektion zu verhindern. Unter solchen Umständen würde die Blockade und Entfernung der Milz das auslösende Moment zur Pathogenese der Infektion darstellen können. Inwieweit wir es bei den einzelnen Fällen natürlicher Immunität jedoch mit Receptormangel, speziellen physikalisch-chemischen oder physiologischen Bedingungen oder latenter Infektion zu tun haben, dürfte sich nicht ohne weiteres stets klar herausarbeiten lassen.

## **5. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Ausbildung der aktiven und passiven erworbenen Immunität. Humorale Antikörper.**

Die Frage nach dem Ursprung der Antikörper hat seit dem Auffinden der verschiedenen Immunitätsreaktionen ein ebenso großes Interesse beansprucht, wie die Analyse der Antigen-Antikörperreaktion selbst, mit der sie wiederum in gewissem Sinne eng verknüpft ist. Die ältere Literatur ist angefüllt mit den verschiedenartigsten Versuchen, die Bildungsstätte der einzelnen Immunkörper experimentell zu ergründen. Zahlreiche Methoden sind dabei zur Anwendung gekommen. Die hierbei beobachteten Tatsachen zeigten sehr bald, daß die Antikörperbildung eine spezifische Zellfunktion ist, und das Hauptaugenmerk richtete sich anfänglich vornehmlich auf die blutbereitenden Organe, d. h. den lymphatischen Apparat, Knochenmark, speziell aber die Milz. In diesem Rahmen können wir aus der älteren sehr umfangreichen Literatur über Erzeugung der Antikörper nur die Hauptdaten berücksichtigen. Hingegen werden die neueren Versuche, die sich der Blockademethode allein oder kombiniert mit Entmilzung bedienen, eine eingehende Darstellung erfahren.

Die Suche nach dem Ort der Antikörperbildung hat sich, rein methodisch, hauptsächlich nach zwei Richtlinien vollzogen. Man hat entweder direkt den Antikörpergehalt gewisser Organe und Zellabschnitte untereinander, resp. mit der Konzentration im Blute verglichen, oder aber versucht, indirekt durch chirurgische Entfernung oder physiologische Schädigung der betreffenden Organe oder Zellsysteme eine Ausfallserscheinung zu provozieren. Was Versuche der ersten Art anbetrifft, so haben bereits die grundlegenden Arbeiten von Pfeiffer und Marx gezeigt, daß der Bakteriolysegehalt der Milz im Anfange der Immunisierung mit Choleravibrionen den Antikörpergehalt im Blute übertrifft, während in späteren Stadien sich die Verhältnisse umkehren. Diese Bemühungen wurden unter Verwendung anderer Antigene und mit Berücksichtigung andersartiger Antikörper (Agglutinine, Präcipitine, komplementbindende Antikörper, Opsonine) von einer großen Anzahl Autoren fortgesetzt (Deutsch, Turumi und Kohde, Schibayama, Kyes, Motahashi, Cary, Karsner, Amiral und Bock, Hektoen, Jatta, von Emden, Cantacuzène u. a.). Sie führten im wesentlichen zu einer Bestätigung, resp. Erweiterung der Beobachtungen von Pfeiffer und Marx, obwohl nicht verschwiegen werden soll, daß gelegentlich auch gegenteilige Befunde erhoben wurden, speziell hinsichtlich der Agglutinine (Rath, Fodor und Rigler, Castellani) und Präcipitine (Kraus, Schiffmann). Da sehr rasch, d. h. nach dem 3.—5. Tag eine Verschiebung des Antikörpergehalts zwischen Organen und Blut zugunsten des letzteren eintritt, so erklären sich die abweichenden Resultate vielfach in einfacher Weise durch Verpassen des kritischen Zeitpunktes bei der Prüfung. Jones ist letzthin dafür eingetreten, die Leber als Bildungsstätte der Agglutinine anzusehen.

Der Einfluß der Splenektomie auf die Antikörperbildung ist seit den grundlegenden Arbeiten Pfeiffers und Marxs auch auf diesem Gebiete unter wechselnder Versuchsanordnung von zahlreichen Autoren studiert worden (Kurlow, Benario, Tizzoni und Cattani, Levin, Jakushevitch, Luckhardt und Becht, Szokalski, Deutsch, London, Corelli, Mc. Gowen, Hektoen, Luzzato, Weiß und Stern, Standenath, Bufalini u. a.). Aus diesen Versuchen geht als Gesamtergebnis hervor, daß die Entfernung der Milz im allgemeinen von einer Depression im Antikörpertiter gefolgt ist, vorausgesetzt, daß die Operation sehr früh zu Beginn der Immunisierung ausgeführt wird. Ruß und Kirchner haben ferner auf die rasch einsetzende Kompensation des entfernten Gewebes durch Hypertrophie funktionell gleichwertigen Gewebes in anderen Organen aufmerksam gemacht, wodurch sich die Unterschiede in der Antikörperkurve bei splenektomierten und normalen Tieren naturgemäß rasch verwischen. Über eine geringe Antikörperbildung bei Kaninchen, denen das Netz entfernt wurde, berichtet ferner Portis.

Eine andere Angriffsmethode wurde von denjenigen gewählt, die durch Bestrahlung mit Röntgen- resp. Ultraviolettstrahlen (Murphy und Ellis, Benjamin und Sluka, von Heinrich, Hektoen, Murphy und Sturm, Konrich u. a.) oder durch Injektion von chemischen Agenzien mit spezifischer Wirkung auf die leukocytären Zellen oder die Lymphocyten (Benzin, Phenylhydrazin, Radiumemanation, Thorium) versuchten, die Antikörperbildung zu beeinflussen (Rusk, Simon und Jones, Hektoen, Lippman und Plesch, Silberberg u. a.). Die Speicherung radioaktiver Substanzen

in den Retikuloendothelien ist letzthin von Martland und seinen Mitarbeitern sowie von Lacassagne und Lattès beschrieben worden. Daß aktinische Energien auf die resorptive Tätigkeit des retikulo-endothelialen Systems reizend einwirken können, wissen wir aus den Untersuchungen von Schmidt, Halberstaedter und Wolffsberg, Zacherl u. a.; andererseits fand Baldwin Ratten nach Trypanblauinjektion empfindlicher für die Wirkung von Röntgenstrahlen. Die erzielten Resultate machten zwar eine Beziehung zwischen den hämatopoëtischen Organen und der Bildungsstätte der Antikörper im höchsten Grade wahrscheinlich, sind jedoch wegen der groben Schädigung des Gesamtstoffwechsels durch die betreffenden Mittel in ihrer Bedeutung nicht kritisch einschätzbar. Andererseits führte die direkte Injektion des Antigens in die Milz öfters zu ganz besonders starker Antikörperbildung (Isaac und Gottschalk).

Es ist verständlich, daß man versucht hat, einen solch fundamentalen Vorgang wie die Erzeugung der Antikörper auch unter die Kontrolle der endokrinen Drüsen oder des Zentralnervensystems zu bringen. So tritt Cohn, Friedberger u. a. neuerdings für die Auffassung ein, nach der die Bildung der Antikörper als Reflexvorgang zu betrachten wäre. Hier fehlen jedoch noch nähere experimentelle Anhaltspunkte, um solche Anschauungen über den Rahmen einer Hypothese hinaus zu begründen. Von den sekundären Bedingungen für die Antikörperbildung soll hier gar nicht die Rede sein. Das gesamte Gebiet, welches in dieser Abhandlung nur absichtlich gestreift werden kann, ist ausführlich in letzter Zeit von Bieling, Howell, Gay und Krumbhaar bearbeitet worden, und wir verweisen betreffs näherer Einzelheiten auf diese mustergültigen Darstellungen.

Der wesentliche Fortschritt, der mit der Einführung der Blockademethode auf diesem Gebiet erzielt wurde, ist einmal bedingt durch die Art der retikulo-endothelialen Zellen, d. h. ihrer Stellung im Zellsystem, ihrer Funktionen, ihrer allgemeinen Verbreitung über den ganzen Körper, ihrer Beziehungen zur Antigenaufnahme und endlich in der Eigentümlichkeit der Methode, die eine selektive Ausschaltung dieser Zellen, wenn auch nur für kurze Zeit ermöglicht. Es war eigentlich eine logische Folge, daß sich das Hauptaugenmerk bei der Frage nach den antikörperbildenden Zellen auf jene Zellkomplexe richtete, in denen erfahrungsgemäß die Antigene abgefangen werden (Paschkis). Inwieweit der Antikörper nun etwa als Abbauprodukt des Antigens in diesen Zellen entsteht (Manwaring) oder die Zelle die Immuns substanz selbständig unter dem antigenen Reiz sezerniert (Ehrlich), ist natürlich eine Frage, die auch durch diese Versuchsanordnung nicht beantwortet werden kann. Hier sind wir vorläufig noch vollständig auf Hypothesen angewiesen.

Die Antikörperbildung nach Immunisierung kann bekanntlich entweder *in vitro* gemessen werden mittels irgendeiner der verschiedenen Immunitätsreaktionen oder aber, in Sonderfällen, bestimmt werden durch direkte Prüfung des Tieres auf erworbenen Schutz gegen die spezifische Infektion. Der letztere Weg ist natürlich nur gangbar, falls wir es mit virulenten Infektionen bei unseren Versuchstieren und der Möglichkeit der Erzielung eines regelmäßigen und wirksamen Schutzes bei den voll immunisierten Kontrollen zu tun haben. Hierher gehören die Versuche von Neufeld und Meyer und Meyer, denen es gelang, die Ausbildung einer antiinfektiösen Immunität gegen Pneumokokken bei Mäusen zu verhindern, wenn die Tiere vorher mit Eisenzucker injiziert, entmilzt, oder beiden Eingriffen kombiniert unterworfen waren. Ferner berichtet Bieling über analoge Versuche mit Rotlaufimmunisierung entmilzter und eisenzucker-

behandelter Mäuse, in denen die Schädigung des Retikuloendothels ebenfalls die Immunisierung verhinderte oder hemmte. Die Mehrzahl aller Versuche baut sich jedoch auf der Antikörpertitration *in vitro* auf. Wir unterscheiden hier absichtlich nicht im einzelnen zwischen Fahndung auf die verschiedenen Wirkungen der koagulierenden (Agglutinine, Präcipitine), lytischen (Bakteriolysine, Hämolysine) und opsonischen (Opsonine, Bakteriotropine) Antikörperwirkungen des Immunserums, da wir mit Zinsser von der essentiellen Identität der betreffenden Immunitätsreaktionen überzeugt sind. Hingegen dürfte es von Vorteil sein, die antitoxischen Antikörper (Antitoxine, Antifermente, virulizide Antikörper) gesondert zu betrachten, da ihre Wirkungsweise so grundverschieden ist und ihre Bildung möglicherweise durch Antigene besonderer Art (vgl. Schultz) verursacht wird.

Die Versuche, durch Anwendung der Blockademethode eine Inhibierung oder komplette Unterdrückung der Antikörperbildung zu erzielen, haben nicht immer die gleichen Resultate gezeigt. Ein Überblick über die Literatur zeigt, daß die Ergebnisse der einzelnen Autoren sich in drei Gruppen trennen lassen. Solche, die eindeutig mit großer Regelmäßigkeit einen mehr oder weniger vollständigen Ausfall der Antikörperbildung zeigen, andere, die unter bestimmten Bedingungen einen hemmenden Einfluß sahen, der weitgehend von dem Zeitintervall, der Wahl und Dosierung der blockierenden Substanz, sowie der individuellen Reaktionsart des einzelnen Tiers abhängt und schließlich eine Anzahl Beobachtungen, die vollkommen negativ verliefen, d. h. jeglichen schädigenden Einfluß auf die Antikörperbildung vermissen ließen oder sogar höhere Antikörpertiter bei den vorbehandelten Tieren als bei den Kontrollen vorfanden. So sind Bieling und Isaac, denen wir die erste bewußte Einführung der Blockade in dieses Gebiet verdanken — abgesehen von den früheren Versuchen Bardachs mit Holzkohleinjektionen und denen Muratas, der sich hauptsächlich der Fettstoffe bediente — von der überragenden und ausschließlichen Bedeutung des lienalen sowie speziell des extralienalen retikulo-endothelialen Systems für die Antikörperbildung gegen corpusculäre Antigene, wie Erythrocyten, überzeugt. Aus der großen Zahl späterer Untersucher, die mittels Blockade allein oder in Kombination mit Splenektomie eine Depression der Antikörperbildung gegen geformte Antigene (Blutzellen, Bakterien) gesehen haben, wären zu erwähnen: Vanucci, Gay und Clark, Siegmund, Kobayashi und Shiwotsu, Stewart und Parker, Isaacs, Cionini, Benassi, Cannon und Mitarbeiter, Roberts u. a. Diese Ergebnisse wurden unter Anwendung der verschiedensten blockierenden Substanzen (Tusche, Trypanblau, Wasserblau, Kollargol, Eisenzucker) und bei den verschiedensten Tierarten (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen) gewonnen, so daß man versucht ist, den positiven Resultaten mehr als eine nur zufällige Bedeutung zuzumessen. In umfassenden Versuchen sahen Jelin, Rosenblatt und Brinn stets eine Produktionshemmung aller Antikörper nach vorhergehender Tuscheblockade, während Trypanblau- oder Eisenzuckerblockade keine eindeutigen Resultate lieferten (siehe jedoch Standenath).

Andererseits verliefen analoge Versuche von Lewis und Loomis, Rosenthal und Fischer, Rosenthal, Moses und Petzal, Weiß und Kunze, Howell und Tower, Howell und Beverley, Standenath, Fraenkel und Gruneberg, Collon, Roß u. a. mehr oder weniger negativ, resp. führten in

einzelnen Fällen (Standenath, Lewis und Loomis) sogar zu einer gesteigerten Antikörperproduktion bei den blockierten Tieren. Was speziell die Präcipitinbildung nach Immunisierung mit gelösten artfremden Eiweißstoffen anbelangt, so stehen sich hier ebenfalls die positiven Ergebnisse von Gay und Clark und die negativen Resultate Standenaths gegenüber. Die negativen Versuche von Roß, der bei intraperitonealer Trypanblauspeicherung keine Verminderung der Hämolysinbildung beobachten konnte, finden vielleicht ihre Erklärung in der Feststellung Cioninis, nach der nur intravenöse Blockade die Antikörperbildung hindern soll.

Von der Überlegung ausgehend, daß die widersprechenden Beobachtungen sich zum Teil möglicherweise durch den entgegengesetzten Einfluß kleiner und großer Dosen des Blockademittels erklären ließen, haben wir in eigenen Untersuchungen (Jungeblut und Berlot) nebeneinander die Wirkung minimaler und maximaler Mengen von Tusche auf die Präcipitinbildung beim Kaninchen untersucht und dabei feststellen können, daß massive Tuschedosen eine Depression des Antikörperspiegels zur Folge haben, während kleinere Gaben eher zu einer Stimulierung der Präcipitinbildung führen. Uns will scheinen, daß die Widersprüche sich zum großen Teil durch diesen Mechanismus lösen, der ja nur die Gültigkeit des allgemein bekannten biologischen Grundgesetzes bestätigt, nämlich, daß ein starker Reiz lähmt, während ein schwacher Reiz stimuliert (vgl. auch Derman). Die Bedeutung einer optimalen Menge von Antigen andererseits wurde jüngst von Cannon und Mitarbeitern gebührend hervorgehoben. Ob dabei noch andere Faktoren im Spiel sind, wie Eigentümlichkeiten in der Stapelungsfähigkeit und der Ausbreitung des retikulo-endothelialen Systems bei den verschiedenen Tierklassen, wie Rosenthal und seine Mitarbeiter für den Fall des Kaninchens einerseits und der Maus andererseits betonen, läßt sich schwer mit Hilfe der bekannten Tatsachen eingehend experimentell begründen. Um der Situation vollauf gerecht zu werden, und nicht in schematische Doktrinen zu verfallen, wird man sich vor Augen halten müssen, daß selbst bei ein und derselben Tierklasse die Resultate bei den einzelnen Versuchstieren individuell oft in weiten Grenzen zwischen erniedrigten, normalen und erhöhten Werten schwanken. Die einzige Folgerung, die man hieraus ziehen kann, ist, daß die Blockade bei den verschiedenen Tieren ein retikulo-endotheliales System von verschiedener Aufnahmefähigkeit antrifft. Diese Schwankungen in der phagocytären Tätigkeit der retikulo-endothelialen Zellen variieren offenbar schon unter physiologischen Bedingungen, und es ist, am Einzelfall gemessen, fast Zufall, ob man mit der Injektion des Blockademittels zum gegebenen Zeitpunkt tatsächlich eine Sperrung für die nachträgliche Aufnahme des Antigens erreicht, oder die Absorption sogar begünstigt. Die Methode ist deshalb stets in größeren Serienversuchen anzuwenden, falls man berechtigt sein will, allgemein gültige Folgerungen zu ziehen. Noch eine Komplikation erschwert das Erreichen gleichmäßiger Resultate. Die Frage, wie lange ist ein auch nur mäßiger Blockadeeffekt anhaltend, d. h. wie schnell ist die blockierte Zelle wiederum fähig, erneut zu phagocytieren, und in welchem Umfang treten kompensatorische Zellwucherungen und Neubildungen für den Verlust des geschädigten Gewebes ein. Hierüber ist rein morphologisch viel gearbeitet worden, und es ist außer Zweifel, daß selbst Doppelspeicherungen gelegentlich beobachtet werden.

Wir selbst (Jungeblut und Berlot) untersuchten die Frage nach der Regeneration des Gewebes mit Hilfe physiologischer Methoden, und zwar bestimmten wir die Respiration des Leber- und Milzgewebes zu verschiedenen Intervallen nach intravenöser Tuscheinjektion beim Meerschweinchen. Durchaus bewährt haben sich in diesen Versuchen die von Bieling angegebenen Anthrakinon-indikatoren (Nitroanthrakinon, Aminoanthrakinon). Wir konnten mit dieser Methodik, wie auch mittels der Methylenblaufärbung zeigen, daß die Respiration des blockierten Organgewebes während der ersten 8 Stunden ein Minimum erreichte, um dann aber bald, im Laufe der nächsten 24 Stunden, wieder auf normale oder sogar hypernormale Werte zu steigen. Inwieweit hierdurch der Gasstoffwechsel der retikulo-endothelialen Zellen und nicht des Parenchyms gemessen wurde, geht allerdings aus dieser Versuchsanordnung nicht hervor. Man wird jedoch im allgemeinen mit einer sehr raschen Regeneration der nur temporär funktionell geschädigten Zellen rechnen müssen, wie auch mit einer baldigen vikariierenden Kompensation durch Hypertrophie anderer Zellelemente, vielleicht sogar des lymphatischen Systems. Hierdurch ist naturgemäß der Wert der Blockademethode weiter eingeschränkt und vorwiegend auf kurzfristige Versuche begrenzt, deren Ablauf sich noch zum großen Teil innerhalb der Lähmungsphase des retikulo-endothelialen Systems abspielt. Ob wiederholte blockierende Injektionen dieses Manko ausgleichen können, erscheint mir noch zweifelhaft (vgl. Wislocki). Es sind vielleicht zum Teil derartige Gründe, die es technisch erschweren, über den Verlauf der Antitoxinbildung unter Anwendung der Blockademethode zuverlässige und bedeutungsvolle Aufschlüsse zu erlangen. Daß bereits Metschnikoff den Ursprung der Antitoxine in den phagocytären Zellen gesucht hat, ist bekannt. Wir (Jungeblut und Berlot) haben die Antitoxinproduktion bei mit Diphtherie Toxin-Antitoxingemischen immunisierten Meerschweinchen, die vor Beginn der Immunisierung mit Tusche blockiert waren, mit Hilfe der intracutanen Toxininjektion verfolgt. Es ergab sich aus diesen Versuchen ein deutliches Zurückbleiben der vorbehandelten Tiere bis zur dritten Woche, verglichen mit den Kontrollen, während bereits in der vierten Woche ein vollkommener Ausgleich stattgefunden hatte. Zu absolut negativen Resultaten indes gelangten Collon, Fraser sowie Lacassagne und Paulin. Möglicherweise ist der Unterschied in der Wahl des Antigens (Anatoxin) oder der Methode der Antitoxinbestimmung (Titration des zirkulierenden Antitoxins im Blute) oder der Tierart (Kaninchen) begründet. Auf jeden Fall ist das Meerschweinchen, verglichen mit dem Kaninchen — im Gegensatz zu Collons Angabe —, das bessere Versuchstier für solche Experimente. So benutzt man mit großem Erfolge zur Bestimmung des antigenen Wertes der Toxin-Antitoxingemische und Anatoxine nach dem Vorgange Glennys und seiner Mitarbeiter das Meerschweinchen und nicht das Kaninchen. Diese Versuche haben somit gezeigt, daß der Immunisierungsprozeß mit flüssigen Antigenen sich prinzipiell nach dem gleichen Typus vollzieht wie die Immunisierung mit corpusculären Antigenen. Der physikalisch-chemische Unterschied zwischen den grobdispersen (Bakterien, Zellen) und feindispersen (Serum, Eiweißstoffe, Toxine) kolloiden Antigenen ist ja auch nur ein relativer und wahrscheinlich bedeutungslos für die Diskrimination der phagocytierenden Zelle.

Die angeführten Resultate machen es in hohem Grade wahrscheinlich,

daß jedes Antigen am retikulo-endothelialen System angreift und die spezifische humorale Antikörperbildung von der unversehrten Funktion der hierher gehörigen Zellen abhängt. Eine Schädigung der Zellen führt unter gewissen Bedingungen mit großer Regelmäßigkeit zu einer Depression des Antikörpertiters. Andererseits haben Siegmund u. a. tatsächlich eine Vermehrung der Retikuloendothelien beim Immuntier beobachtet. In welcher Weise die Blockade speziell die Antikörperbildung hemmt, darüber können wir einstweilen nur Spekulationen anstellen. Es erscheint jedoch durchaus angebracht, an eine verminderte Aufnahme von Antigen durch die in ihrer Phagozytose geschädigten Zellen zu denken, ein Standpunkt, der von vielen Autoren vertreten wird. Andere Forscher sind der Ansicht, daß speziell die Farbstoffblockade weitergehende spezifische funktionelle Schädigungen der Kernsubstanz der Zelle hervorruft, so daß die geringere Antikörpersekretion eine Teilerscheinung einer allgemeinen physiologischen Minderleistung im Stoffwechsel des retikulo-endothelialen Systems darstellen würde. Was zunächst die rein mechanistische Auffassung anbelangt, so sollte es zutreffendenfalls gelingen, durch quantitative Antigenbestimmungen in blockierten Organen eine geringere Speicherung festzustellen. Man müßte dann erwarten, den übrigen Teil des nicht gespeicherten und unversehrten Antigens in anderen Organen anzutreffen oder möglicherweise eine raschere Eliminierung des Antigens in seiner ursprünglichen Form im Harn und Faeces vorzufinden. Hierüber sind jedoch noch keine genaueren Versuche angestellt worden. Im Falle es sich um eine qualitativ veränderte Fähigkeit der Zellen zur Assimilierung und Denaturierung des parenteral injizierten Antigens handeln sollte (vgl. Boone), würde man sich der fast unlösbaren Aufgabe unterziehen müssen, die Vorgänge des normalen und pathologischen Stoffwechsels der Zelle in den subtilsten Einzelheiten zu analysieren, bevor man imstande wäre, eine ausreichende Antwort zu finden. Wir werden uns deshalb einstweilen mit der mehr empirischen Kenntnis begnügen müssen, daß die Gesamtsumme der experimentellen Forschung mit großer Wahrscheinlichkeit auf das retikulo-endotheliale System als den Sitz der Antikörperbildung hindeutet. In diesem Zusammenhang passen auch die Beobachtungen von Imai, Mera, Kovacs und Kraus, sowie Mera über einen geringeren Immunisierungseffekt der Simultaneinverleibung mehrerer Antigene. Die „Konkurrenz der Antigene“ würde dementsprechend hauptsächlich als partieller Blockadeeffekt imponieren (vgl. jedoch Huntoon und Craig, sowie Corrigan). Auch die jüngsten Mitteilungen von Schmidt und Scholz, sowie von Friedemann gehören in diesen Zusammenhang. Möglicherweise ist in solchen Fällen eine durch Absorption des primären Antigens hervorgerufene funktionelle Blockade des retikulo-endothelialen Systems zur Erklärung der Tatsachen heranzuziehen.

Ebenso fänden Beobachtungen über verstärkte Antikörperbildung im Verlaufe septischer Infektionen (Singer) oder leukämischer Zustände (Moreschi, Rotky, Howell) eine befriedigende Erklärung durch Einordnung in diesen Gedankenkreis. Was schließlich die vermehrte Antikörperbildung tuberkulöser Tiere anbelangt (Lewis und Loomis, Dienes und Schönheit, Andrei; vgl. jedoch Hektoën und Corper, Dold und Groß), so wäre solche durch die Tuberkulose verursachte Hypertrophie und Hyperplasie des lymphatischen Gewebes oder retikulo-endothelialen Systems erklärbar. Die Vorstellung vom

retikulo-endothelialen System als Sitz der Antikörperbildung erfüllt außerdem noch eine Forderung, die man theoretisch an solche Zellart stellen sollte. Wir müssen die Fähigkeit zur Eliminierung des Antigens wohl als eine der fundamentalsten Defensiväußerungen im Organismus betrachten (Stoffwechselproblem), zu deren Ausübung die Natur sich mit größtem Vorteil nicht etwa eines hochdifferenzierten, speziell lokalisierten Gewebes bedient, sondern vielmehr eines Zelltypus, der durch seine weite Verbreitung im Körper, seine relativ einfache Struktur und rapide Regenerationsfähigkeit charakterisiert ist. Somit wäre die Antikörperbildung quasi die letzte Funktion der lebendigen Zelle, die vor dem Tode erlöscht. Die im Blute frei zirkulierenden Antikörper würden den Überschuß des in der Zelle produzierten Immunkörpers darstellen, der wohl letzten Endes für die spezifische Umstimmung der phagocytären Tätigkeit im Immuntier maßgebend sein muß. Mit solchen Anschauungen wäre somit eine Aussöhnung der cellulären und humoralen Vorstellungen über das Wesen der akquirierten Immunität gegeben, insofern, als die nach Immunisierung spezifisch gesteigerte Speicherung der antigenen Substanzen in den retikulo-endothelialen Zellen, über deren Existenz kein Zweifel bestehen kann, und das Auftreten humoraler Antikörper nur verschiedene Gradstufen desselben Abwehrvorganges darstellen würden, der auf die schnelle Eliminierung und Denaturierung des parenteral eingeführten fremden Antigens abzielt. Es wäre vollkommen im Rahmen dieser Spekulation anzunehmen, daß sich das Schwergewicht dieser Abwehrvorgänge bei den verschiedenen Infektionen im einzelnen einmal nach der cellulären Seite und einmal nach der humoralen verschiebt, während bei anderen Infektionen wiederum fließende Übergänge, resp. eine Koordination beider Vorgänge besteht.

Was nun die Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems zur passiven Immunität anbelangt, so sollte man eigentlich erwarten, daß der Antikörper eine Fixierung durch diese Zellen eingeht, zum allerwenigsten in jenen Fällen, in denen die immunisierende Fähigkeit des antikörperhaltigen Serums auf dem Gehalt an bakteriotropen Schutzstoffen beruht. Schon 1908 hatte Tarotzky die cellulären Veränderungen in der Milz bei passiv immunisierten Tieren gegenüber bakterieller Infektion studiert. Wir fanden in von diesem Gesichtspunkt aus unternommenen eigenen Versuchen (Jungeblut), daß die Schutzwirkung des Antipneumokokkenserums bei der Maus wesentlich herabgemindert ist, wenn wir blockierte Mäuse für den Versuch verwenden. Bei nur splenektomierten Mäusen war der Effekt lange nicht so ausgesprochen. Diese Ergebnisse stellen eine Fortführung der Versuche Lippmans an aleukocytären Tieren dar, aus denen die Bedeutung der mobilen phagocytären Zellen für den Mechanismus der passiven Immunität bei Pneumokokken- und Streptokokkeninfektionen hervorging. Andererseits befinden wir uns mit unseren Beobachtungen im Gegensatz zu den Angaben Neufelds und Meyers, nach denen Entmilzung und Blockade keinerlei oder höchstens einen ganz geringfügigen Einfluß auf die Wirksamkeit der passiven Immunisierung gegen Pneumokokkeninfektion haben soll. Auch Bieling gibt an, daß die intravitale Immunhämolyse bei entmilzten und mit Eisenzucker beladenen Mäusen in genau der gleichen Weise stattfindet wie beim Normaltier. Weniger klar liegen die Verhältnisse bei der passiven antitoxischen Immunität. Hier haben wir es wohl vorwiegend mit einem ohne Mitwirkung der Körperzellen vor sich gehenden

Neutralisationsprozeß zwischen Toxin und Antitoxin zu tun. Dementsprechend fanden wir, daß die Titration von Tetanusantitoxin bei blockierten Mäusen die gleichen Werte ergab wie bei Normalkontrollen, im Falle, daß in vitro hergestellte und inkubierte Gemische injiziert wurden. Diese Befunde wurden auch von Bieling bestätigt. Bei prophylaktischer Einspritzung des Antitoxins jedoch und darauf folgender Prüfung mit Tetanustoxin konnten wir allerdings eine geringere Schutzwirkung bei den vorbehandelten Mäusen feststellen. Da in diesen Experimenten ein artfremdes antitoxisches Serum verwandt wurde, welches somit gleichzeitig als Antigen funktionierte, lassen sich aus diesem Versuche keine bindenden Schlüsse über eine eventuelle Verankerung des Antitoxins an die retikulo-endothelialen Zellen ziehen. Wir haben jedoch analoge Versuche im Gange mit Benutzung eines homologen Antitoxins, über deren Ausfall demnächst berichtet wird.

## 6. Versuche zur Antikörperbildung in Gewebekulturen.

Mit der technischen Vervollkommnung der Methoden zur Gewebezüchtung in vitro, deren Anwendung es nicht nur ermöglicht, gewisse Zellen am Leben zu erhalten, sondern tatsächlich zur Vermehrung zu bringen, setzte eine neue Bewegung ein, die Antikörperbildung durch bestimmte Organzellen oder spezielle Zellarten in Gewebekulturen zu studieren. Es liegt auf der Hand, daß solche Versuchsanordnung geeignet ist, wie keine andere, die Frage nach dem Ort der Antikörperbildung zu lösen. Man wird jedoch in Anbetracht der technischen Schwierigkeiten geneigt sein, den positiven Resultaten einseitigen mehr Bedeutung zuzuerkennen als den negativen.

Die ersten Versuche dieser Art stammen von Carrel und Ingebrigtsen, in denen es den Autoren gelang, die Bildung von Hämolyisin gegen Ziegenblutkörperchen in künstlich gezüchteten und in vitro inokulierten Stückchen von Milz und Lymphdrüsen nachzuweisen. Später wandten Lüdke und Przygode die gleiche Methode mit Erfolg auf die Bildung von Bakteriolyisinen, Agglutininen und Präcipitinen an. Ähnliche Ergebnisse erhielt Reiter, der Kaninchen erst mit dem Antigen vorbehandelte und dann Gewebekulturen von Milz, Knochenmark und Nieren anlegte. Schilf konnte zeigen, daß wachsende Kulturen von Milzstückchen bei Beimpfung mit sehr geringen Mengen abgetöteter Cholera vibriolen spezifische Vibriolyisine bilden können. Andererseits gelang Kuczynski, Tennenbaum und Werthemann, sowie Bloom nicht der Nachweis der Hämolyisinbildung in Milz- resp. Lungenkulturen. Smith, Willis und Lewis beobachteten Phagozytose von Tuberkelbacillen durch Clasmatozyten in Gewebekulturen von Hühnerembryonen. Was nun Versuche mit Reinkulturen spezieller Zellarten anbelangt, so konnte Fischer nachweisen, daß Immunisierung einer Kultur von Fibroblasten gegen antigene Substanzen möglich ist, und daß der Immunisierungseffekt abhängig ist von der Menge des Antigens. Die Immunisierungskurve, d. h. Zeit des Auftretens der Antikörper und ihre Persistenz ähnelte den bei Immunisierungsversuchen bei Tieren mit täglicher Injektion von Jörgensen und Madsen gemachten Beobachtungen. Die Versuche von Carrel und Ebeling machen es ferner wahrscheinlich, daß spezifische Antikörperbildung in Leukocytenkulturen zustande kommen kann. Was nun speziell Gewebe-

kulturen mit vorwiegend retikulo-endotheliale Typus betrifft, so liegen aus der jüngsten Zeit die Arbeiten Kurt Meyers und Löwenthals vor, in denen die Antikörperbildung speziell in den Milchflecken des Netzes beim Kaninchen, somit in einer annähernden Reinkultur eines retikulo-endothelialen Gewebeabschnitts nachgewiesen ist. Die Autoren schließen selbst aus dieser Beobachtung, daß diesen Zellen auch innerhalb der lymphoiden Organe die Hauptrolle bei der Antikörperbildung zukommen dürfte. Späterhin konnten Löwenthal und Micseh zeigen, daß, während Gewebekulturen von Milzmakrophagen normaler Kaninchen virulente Pneumokokken nur in Gegenwart von spezifischem Immuneserum phagozytieren, die Phagozytose bei Kultivierung von Immunorganen ohne Serumzusatz vor sich geht. Damit wäre die Existenz einer rein cellulären Form von Immunität bewiesen, bestände nicht der Einwand, daß bei Anlegung der Gewebekultur möglicherweise kleinste, jedoch opsonisch wirksame Mengen von Immuneserum in das künstliche Medium übertragen wurden. Dafür spricht auch die Beobachtung der Autoren, daß nach Umbettung der immunen Gewebestückchen die Kultur sich wie eine Normalkultur verhielt.

## 7. Mechanismus der lokalen oder Gewebeimmunität.

Finden wir unter den neueren Anschauungen über die Immunität ein stärkeres Dominieren der Bedeutung der Zellfunktion für die Abwehrreaktion, so hat diese Gedankenrichtung in exquisiter Weise beigetragen zum Aufbau der Lehre von der lokalen oder Gewebeimmunität. Wir wissen bereits aus den früheren Untersuchungen Wassermanns und Citrons, Römers und vieler anderer, daß das Antigen an der Stätte seines ersten Kontaktes mit dem Gewebe eine frühzeitige und intensive, oft lokal scharf begrenzte Immunisierung des betreffenden Zellabschnittes hervorzurufen imstande ist. Ob diese lokale Schutzwirkung auf lokaler Antikörperbildung oder einer „Umstimmung“ des Gewebes beruhte, ließ sich damals nicht entscheiden. Erneute Nahrung gewannen solche Vorstellungen über histogene oder zellständige Immunität aus dem Studium über die Immunitätsverhältnisse bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, bei denen wir entweder die Bildung humoraler Antikörper ganz vermissen oder doch der Grad und die Dauer der erworbenen Immunität in keinem Verhältnis zu dem Antikörperspiegel im Blute stehen. Es sind in diesem Zusammenhang besonders die Milzbrandinfektion, Vaccinia, Abdominaltyphus, sowie lokalisierte Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen zu erwähnen (vgl. jedoch Sobernheim).

Besondere Förderung, wenn auch in eigenartiger Weise, hat das Studium der lokalen Immunität durch die von Besredka in den letzten Jahren aufgestellten Thesen gefunden. Besredka leugnet bekanntlich vollkommen die Bedeutung der humoralen Antikörper für den durch die Immunisierung erworbenen Schutz gegen viele bakterielle Infektionen und verlegt das Hauptmoment auf eine Sperrung der spezifisch empfänglichen Eintrittspforte, welche in charakteristischer Weise die betreffende Infektion erst ermöglicht. Späterhin hat er diese Auffassung modifiziert, dahingehend, daß die empfänglichen Zellen eine Desensibilisierung erfahren durch die Wirkung eines hypothetischen „Antivirus“. Es gelang Besredka und seinen Anhängern (ausführliche Literatur

in Besredkas Monographie) bekanntlich durch lokale Vorbehandlung der Haut mit spezifischen Kulturprodukten bei Kaninchen und Meerschweinchen eine ausgesprochene Resistenzsteigerung gegenüber Infektionen mit Milzbrandbacillen, resp. Staphylokokken sowie Streptokokken zu erzielen. In ähnlicher Weise hat Oesterlin jüngst über die spezifische lokale Schutzwirkung von Pyocyaneuskulturfiltraten gegen intrapleurale Infektion mit dem gleichen Erreger berichtet. Nach den Feststellungen einer größeren Anzahl von Autoren, die die betreffenden Tatsachen nachprüften, ist es jedoch nicht angebracht, diese Resistenzsteigerung als den Ausdruck einer wahren lokalen Immunität aufzufassen; die Gründe, die gegen solche Annahme ins Feld geführt wurden, sind einmal die ungewöhnlich rasche Ausbildung und das schnelle Abklingen der Schutzwirkung, hauptsächlich jedoch die Tatsache, daß der gleiche Effekt mit unspezifischen Mitteln, wie sterile Bouillon, Strahlenwirkung usw. erreicht werden kann (Sobernheim und Murata, Gay und Mitarbeiter, Gratia, Mallory und Marble, Carnot, Camus und Benard, Le Fèvre de Arric, Rivers und Mitarbeiter, Miller, Freedlander und Toomey u. a.). Inzwischen haben die Besredkaschen Vorstellungen bereits ihre Auswirkung gefunden in Bestrebungen der Kliniker, speziell französischer Autoren, die therapeutischen Vorzüge des „Antivirus“ zur Behandlung lokaler Staphylo- und Streptokokkenkrankungen auszunutzen (Literatur bei Besredka).

Es ist schwer, sich über den eigentlichen Stand der Frage von der lokalen oder Gewebeimmunität ein klares Bild zu verschaffen. Die Schwierigkeit ist teilweise durch die vielfachen Widersprüche in der Literatur bedingt, vorwiegend jedoch durch die Unmöglichkeit, bei einer Analyse der Immunitätsvorgänge letzten Endes einen scharfen und entscheidenden Unterschied zu machen zwischen humoralen Wirkungen und cellulärer Tätigkeit. In gleicher Weise wie bei der allgemeinen Immunität harrt auch hier, selbst bei rein cellulärer Orientierung, die Frage nach dem eigentlichen Wesen der Spezifität noch einer aufschlußreichen Lösung. Eine meisterhafte Auseinandersetzung mit den mannigfachen Problemen sowie eine kritische Würdigung der einschlägigen Versuchsergebnisse in der Weltliteratur finden wir in den Übersichtsreferaten von Gay aus den Jahren 1923—1928.

Es ist hauptsächlich das Verdienst Gays und seiner Mitarbeiter, unsere Kenntnisse von dem Mechanismus der lokalen Resistenzsteigerung durch exakte experimentelle Forschung auf sicheren Boden gestellt zu haben. Zu gleicher Zeit haben die Arbeiten der Gayschen Schule wesentlich dazu beigetragen, die hervorragende Rolle der Clasmatozyten für die Defensivreaktion der Gewebe von neuen Gesichtspunkten aus zu beleuchten. So konnten Gay und Rhodes in ihren älteren Arbeiten zunächst bestimmte Anhaltspunkte gewinnen für die Existenz einer strikt lokalen Form von Immunität, d. h. des Schutzes spezieller Gewebe, bei den Streptokokkeninfektionen. Später verfolgten Gay und Morrison den Ausgang eines Streptokokkenempyems bei normalen Kaninchen und bei Tieren, bei denen sie durch entsprechende lokale Vorbehandlung der Pleurahöhle Exsudate von wechselnder cellulärer Zusammensetzung produziert hatten. Aus diesen Versuchen ging hervor, daß Kaninchen mit Pleuraexsudaten, die vorwiegend Clasmatozyten enthielten, die bei Kontrollen tödliche Streptokokkeninfektion überwinden (100 m. f. d.), während der Gehalt an polymorphkernigen Leukocyten keinerlei Schutzwirkung bedingte. Diese

Versuche wurden ermöglicht einmal durch die Ausbildung einer zuverlässigen standardisierten Technik, die gleichmäßige Infektionsresultate in großen Reihenversuchen garantierte, andererseits durch die Feststellung, daß die intrapleurale Injektion von Bouillon zu Clasmatoctenexsudaten führt, während z. B. die Vorbehandlung mit Aleuronat vorwiegend Exsudate leukocytären Typus hervorruft. In späteren Arbeiten betont Gay jedoch mehr den Zeitfaktor als die Wahl des Irritationsmittels, derart, daß in akut entzündlichen Exsudaten (18—24 Stunden) im allgemeinen die Leukocyten dominieren, während in späteren Stadien (72 Stunden) fast ausschließlich Clasmatocten angetroffen werden. Die Clasmatocten wurden entweder mittels vitaler Färbung (Trypanblau) oder supravitaler Färbung (Neutralrot) identifiziert und von anderen Exsudatzellen differenziert. In gleicher Weise fanden Gay und Morrison bei aktiver Immunisierung mit dem spezifischen Antigen (Streptokokkenvaccine) vorwiegend Clasmatocten in der Pleurahöhle; vergleichende Untersuchungen (Gay und Clark) zeigten jedoch, daß die auf unspezifischem Wege vorbehandelten Tiere öfters einen besseren Schutz gegen die Streptokokkeninfektion besaßen als die spezifisch immunisierten. Die Bedeutung der Clasmatocten für den Heilungsprozeß ging ferner aus dem kritischen Anstieg dieser Zellen nach Injektion der lebenden Kultur in die vorbehandelte Pleurahöhle hervor.

Was den Mechanismus der passiven Immunität anbelangt, so konnten Gay und Clark wiederum zeigen, daß auf die Injektion des Immunserums eine rasche Zunahme der Clasmatocten und Sterilisierung der Pleurahöhle innerhalb von drei Stunden erfolgte, während der Effekt von Normalserum für die Ausbildung des clasmatoctenreichen Exsudats sowohl wie für die Heilung viel mehr Zeit beanspruchte. Auch hier zeigte sich ebenfalls die Disproportion zwischen Leukocyten und Clasmatocten. Gay und Clark gelang es im allgemeinen nicht, *in vitro* wirksame, für Streptokokken bactericide Stoffe in den Vollexsudaten zu finden; gewisse streptokokkenzerstörende Substanzen, welche sie aus beiden Zelltypen extrahieren konnten, und welche offenbar zum Teil auch im zellfreien Exsudat vorhanden waren, wirkten nur sehr langsam *in vitro*, so daß der Abwehrvorgang *in vivo* offenbar an die Tätigkeit der lebenden Zelle geknüpft ist. Die histologischen Verhältnisse wurden dann von Gay, Clark und Linton ausführlicher untersucht, und die Autoren konnten feststellen, daß die parietale Pleura, in direktem Verhältnis zum Ausmaß der lokalen Immunität, eine charakteristische Bildung von Granulationsgewebe zeigt, welches hauptsächlich aus mononucleären Zellen besteht. Die Verdickung der Subserosa betrug in extremen Fällen ein 40faches vom Normalwert (30  $\mu$  gegen 1100  $\mu$ ). Die Autoren beschrieben ferner die erstaunliche Tatsache, daß nach Vorbehandlung der einen Pleurahöhle auch die andere Pleurahöhle einen ausgesprochenen Schutz gegen die Infektion erwarb durch das Übertreten von Clasmatocten von der vorbehandelten Seite auf die normale Seite. Späterhin konnte Linton bei Fortführung der Gayschen Versuche zeigen, daß die Ansammlung von Granulationsgewebe in einer Körperhöhle ganz allgemein zur Mobilisierung von Clasmatocten und Ausbildung eines relativen Schutzes in benachbarten Geweben führt. Diese Studien, sowie die analogen Befunde anderer Autoren auf ähnlichen Gebieten (Adami, Abbot und Nicholson, Bordet, Opie, Willis, Cobbett und Melsome,

Katsunuma und Sumi, Nakahara, Kanai, Stuppy, Cannon und Falk, Herzog, Ramon, Mackie u. a.) lassen wohl kaum Zweifel darüber, daß die Ausbildung einer Gewebeimmunität gegenüber bakteriellen Infektionserregern, speziell aber gegen Streptokokken, durch eine quantitative und wohl auch qualitative Reaktion der histiocytären Gewebselemente bedingt ist.

Hinsichtlich der peritonealen Coliinfektion stehen sich einstweilen die Angaben von Nakahara und Steinberg und Snyder gegenüber. Während der erste Autor bei Mäusen lokale Schutzwirkung mit Monocytenexsudaten gegen Colibacillen erhielt, beziehen Steinberg und Snyder die Heilungsvorgänge bei spezifisch immunisierten Hunden auf die leukocytäre Reaktion. Der Abwehrmechanismus gegenüber lokalisierten (Pleura) Pneumokokkeninfektionen scheint sich, wie aus einer jüngst veröffentlichten Arbeit von Clark hervorgeht, in einer prinzipiellen Hinsicht von den bei Streptokokkeninfektionen gefundenen Verhältnissen zu unterscheiden, insofern als Makrophagenexsudate die betreffende Infektion nur nach vorhergehender Sensibilisierung der Kokken mit Immuserum zu bewältigen imstande sind (vgl. auch Tudoranu). Die verwendete Menge Immuserum war an sich jedoch unzureichend, die tödliche Infektion bei Normalkontrollen oder bei Tieren mit leukocytären Exsudaten aufzuhalten. Da auch gegenüber Streptokokken die Schutzwirkung der Clasmatoocytenexsudate durch Zusatz geringfügiger Mengen von Immuserum sehr erheblich gesteigert werden kann, haben Gay und Clark neuerdings die Meinung vertreten, daß der therapeutische Effekt opsonischer, antibakterieller Heilsera im allgemeinen wohl eher durch die Anzahl und Besonderheiten der verfügbaren Clasmatoocyten bestimmt und zugleich limitiert ist, als durch die Menge des injizierten Antikörpers. Mit dieser Auffassung bliebe der opsonische Begriff als Immunitätsfaktor im Prinzip erhalten. Das Schwergewicht würde sich jedoch zugunsten der Zellen verschieben.

Von besonderem Interesse sind hier noch die jüngsten Mitteilungen von Kuschnarjew, nach denen Kaninchen mit lokaler Hautblockade nicht mehr auf eine Cutaninfektion mit Staphylokokken, Streptokokken und *B. pyocyaneus* reagieren. Bei diesen blockierten Tieren traten die Mikroben sehr rasch ins Blut über, während die Normalkontrollen bei sterilem Blutbefund örtliche Entzündungserscheinungen aufwiesen. Ebenso blieb die blockierte Meer-schweinchenhaut vollständig indifferent gegenüber der intracutanen Einwirkung von lebenden Diphtheriebacillen oder Diphtherietoxin (vgl. auch Ledingham, sowie eigene Versuche). Auch Kostyorko beobachtete die Einbuße des Vermögens der Leukocyten, im blockierten Organismus die pathogenen Mikroben zu phagocytieren.

In diesen Zusammenhang gehören schließlich noch die Feststellungen französischer Autoren, nach denen lokale Bestrahlung der Haut mit ultravioletten Strahlen diesen Hautbezirk unempfindlich für die intracutane Tuberkulinreaktion macht (Nasta, Nasta und Blechmann).

## 8. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Pathogenese des anaphylaktischen Shocks.

Es ist heutzutage wohl allgemein anerkannt, daß die allergischen Phänomene nur einen Spezialfall der parenteralen Antigenverdauung darstellen. Somit

sind wir wohl berechtigt, Analogien zu finden zwischen der Ausbildung der Immunität und der Pathogenese der Überempfindlichkeitserscheinungen. Warum jedoch der Abbau des Antigens im einen Fall zum Schutz des immunisierten Tieres führt, im anderen Falle aber im sensibilisierten Organismus in so abnormaler Weise vor sich geht, daß er sich unter gegebenen experimentellen Bedingungen bis zur Auslösung des tödlichen anaphylaktischen Shocks steigert, darüber haben wir vorläufig nur Theorien. Auf die verschiedenen Hypothesen, die zur Erklärung der Tatsachen aufgestellt worden sind, und ihre Beweiskraft näher einzugehen, ist nicht Zweck dieser Zeilen. Diese Aufgabe ist neuerdings in meisterhafter Weise von Dörr gelöst worden. Uns interessiert hier hauptsächlich die Frage, welche Zusammenhänge lassen sich rein empirisch eruieren zwischen der Funktion des retikulo-endothelialen Systems und den Bedingungen, unter denen die verschiedenen Äußerungen der Allergie, d. h. einer spezifischen Überempfindlichkeit gegen antigene Substanzen zustande kommen. Diese gesteigerte Empfindlichkeit manifestiert sich einmal in der lokalen Gewebereaktion nach Sensibilisierung mit Bakterienstoffwechselprodukten, wie wir sie in der Tuberkulinreaktion typisiert finden. Hieran schließt sich die veränderte celluläre Reaktionsweise des Organismus bei Reinfektion mit den spezifischen Erregern (Tuberkulose, Vaccinia). Andererseits gehört hierher das Bild der klassischen Eiweißanaphylaxie in Form des akuten anaphylaktischen Shocks und der lokal begrenzten hyperergischen Entzündung (Arthus-Phänomen). Schließlich umfaßt dieses Gebiet noch jene Formen der umgekehrten Anaphylaxie, wie wir sie z. B. in der toxischen Wirkung von Forssman-Sera auf Tiere der Meerschweinchengruppe beobachten können. Bei allen Versuchen, in denen wir den Einfluß von das retikulo-endotheliale System schädigenden Eingriffen auf den Ablauf der allergischen Reaktion untersuchen, werden wir zu unterscheiden haben zwischen der Bildungsstätte des anaphylaktischen Reaktionskörpers und dem endlichen Angriffspunkt des anaphylaktischen Giftes. Was immer die Natur der eigentlichen Noxe ist, so ist nicht ohne weiteres gesagt, daß die Ausbildung der Überempfindlichkeit und die zur Auslösung des Shocks führenden Momente notwendigerweise in den gleichen Zellkomplexen stattfinden. Wir sind zwar wohl im allgemeinen überzeugt, daß die typische Anaphylaxie eine Antigen-Antikörperreaktion darstellt, und so ist es nicht verwunderlich, daß man, von diesem Gesichtspunkt ausgehend, versucht hat, mit Hilfe der gleichen Methodik, die eine Depression der Immunkörperbildung veranlaßt, einen gleichen hemmenden Einfluß auf die Ausbildung der Sensibilisierung zu provozieren. Man wird jedoch im einzelnen Falle bei einer Inhibierung der Allergie nicht stets unterscheiden können zwischen einem Mindergehalt reagierender Antikörper im blockierten oder splenektomierten Tiere oder einer Herabsetzung der Empfindlichkeit der am Shock beteiligten Zellgebiete. Obwohl die experimentellen Tatsachen immer mehr auf die celluläre Natur des anaphylaktischen Shocks hindeuten — eine Auffassung, die auch durch den Ausfall der Blockadeversuche gestützt würde —, so ist doch ohne nähere spezielle Untersuchungen der mögliche Einwand nicht von der Hand zu weisen, daß eine Schädigung des retikulo-endothelialen Systems von gewissen Blutveränderungen physikalisch-chemischer Natur gefolgt wäre, die in kausaler Weise den Mechanismus, resp. das Ausbleiben des Shocks zu bestimmen geeignet sind.

Von Interesse sind hier die Versuche zur Verhütung des tödlichen Tuberkulinschocks bei mit  $MgCl_2$  (Walbum) oder Tusche (Jungeblut) vorbehandelten tuberkulösen Meerschweinchen und die gleichsinnige Feststellung Freund's, daß Blockade mit Trypanblau und Eisenzucker vereint mit Entmilzung, die Ausbildung der Tuberkulinhautüberempfindlichkeit (Intracutanreaktion) zu verhindern imstande ist. Diese Tatsachen beanspruchen deshalb besonderes Interesse, weil wir es bei der Tuberkulinallergie bekanntlich mit einer Form von Überempfindlichkeit zu tun haben, die nicht passiv übertragbar ist und daher nicht auf der Mitwirkung humoraler Antikörper im landläufigen Sinne beruhen kann. Hingegen ist Freund geneigt, seine Beobachtungen dennoch als Ausdruck einer verminderten Antikörperbildung in den vorbehandelten Tieren zu interpretieren, weil die einmal ausgebildete Tuberkulinüberempfindlichkeit durch nachträgliche Blockade nicht vermindert wurde.

Was die veränderte celluläre Reaktionsweise des Organismus bei der Reinfektion mit dem spezifischen Infektionserreger anbelangt, so ist diese Frage besonders gründlich bei der Tuberkulose von Töppich sowie von Grüneberg untersucht worden. Domagk fand bei sensibilisierten Tieren bei Infektionsversuchen mit Strepto- und Staphylokokken ebenfalls eine hochgradig gesteigerte Phagozytose von seiten sämtlicher Capillarendothelien, speziell auch der Lunge. Auf die enorme Schwellung der Endothelien der Lunge mit Verschluß größerer Capillargebiete will Domagk sogar den Tod im Shock zurückführen, eine Auffassung, die jedoch nicht unwidersprochen geblieben ist. Sehr schön kommt die gesteigerte phagocytäre Tätigkeit des sensibilisierten Tieres gegenüber der Wiedereinführung des spezifischen Antigens (Endothelaktivierung nach Siegmund), auch in den Versuchen Oellers sowie Gerlachs und seiner Mitarbeiter über die Verarbeitung artfremden Blutes zur Geltung.

Wenden wir uns nun zu der klassischen Eiweißanaphylaxie, so finden wir eine größere Anzahl von Beobachtungen, die intimere Zusammenhänge zwischen retikulo-endotheliale System und der Pathogenese des Shocks wahrscheinlich machen. Es handelt sich hier meistens um Versuche, durch Entmilzung resp. Blockade, die Auslösung des tödlichen Shocks zu verhindern. Nachdem die älteren Arbeiten von Mautner (bestätigt durch Luzzato und von Heinrich) bereits auf die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks beim Hunde resp. Meerschweinchen hingewiesen hatten, wurde die Frage nach der Rolle des retikulo-endothelialen Systems von einer Reihe Autoren bei den verschiedensten Tierarten (Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen) systematisch in Angriff genommen (Siegmund, Neufeld, Meyer, Fujioka, Simitsch, Isaacs, Jungeblut und Berlot, Pico, Klopstock, Moldovan und Zolog, Petersen, Jaffé, Levinson und Hughes, Schittenhelm und Ehrhard, Musante, Elmer und Hammerschmidt u. a.). Die Versuchsanordnung wie auch die Wahl der blockierenden Substanzen variiert so stark bei den einzelnen Autoren, daß es schwer ist, sich ein zusammenfassendes Bild zu machen. Während einzelne Autoren bei Ausführung der Blockade sowohl vor wie nach der Sensibilisierung eine shockverhindernde Wirkung sahen, gelang ein solcher Effekt anderen entweder gar nicht oder nur zu gewissen Zeitpunkten im Experiment. Wir selbst (Jungeblut und Berlot) sahen nur gelegentlich eine mehr oder weniger stark herabgesetzte Empfindlichkeit durch Tuscheblockade bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen gegenüber dem Antigen. In Kaninchenversuchen

konnten wir keine strikte Proportion zwischen der Blockadewirkung und dem Gehalt an anaphylaktischen Reaktionskörpern aufdecken (vgl. jedoch Musante). Ebenso gelang es uns nicht, im Gegensatz zu Meyer, durch Tuscheinjektion vor der passiven Sensibilisierung die Ausbildung des anaphylaktischen Zustandes zu verhindern. Hingegen konnten wir (Jungeblut) öfters durch kurz vorhergegangene intravenöse Injektion von Neosalvarsan den anaphylaktischen Shock beim sensibilisierten Meerschweinchen verhüten, resp. wir erhielten einen chronisch protrahierten Shock an Stelle der akut tödlichen Reaktion. Die gleiche Beobachtung wurde neuerdings von Suarez und Schaeffer gemacht. Die Beeinflussung der örtlichen Eiweißüberempfindlichkeit (Arthus-Phänomen) durch Eingriffe an den retikulo-endothelialen Zellen wurde in jüngster Zeit eingehend von Klinge studiert. Klinge fand, daß die lokale Speicherung von Trypanblau im Bindegewebe vor der Vorbehandlung wie nach vollendeter Sensibilisierung des Gewebes vor der hyperergischen Entzündung zu schützen imstande ist. Diesen Versuchen kommt nach unserer Ansicht eine große Bedeutung deswegen zu, weil hier unter kontrollierten Versuchsbedingungen gezeigt werden konnte, daß die retikulo-endothelialen Zellen normalerweise an der allergischen Reaktion teilnehmen, und daß die Aufnahme des Farbstoffes in gewisser optimaler Menge ihre Beteiligung an der hyperergischen Entzündung vereiteln kann. Insofern, als die lokale Überempfindlichkeitsreaktion als Analogie des systemischen Shocks gelten darf, ist man wohl berechtigt, eine prinzipielle Bedeutung der Retikuloendothelien auch für die allgemeine Anaphylaxie anzunehmen. Man wird sich vor Augen halten müssen, daß die Verhältnisse beim anaphylaktischen Shock sich experimentell nicht in der Weise kontrollieren lassen wie in den Versuchen Klinges, besonders, wenn man berücksichtigt, daß nach den Angaben von Nikolaeff und Tichomiroff Reaktionen, die unter dem Bilde der Anaphylaxie verlaufen, mit einer deutlich erhöhten Adsorptionsfähigkeit der Retikuloendothelien einhergehen, welche möglicherweise den Blockadeeffekt nur partiell zustande kommen läßt. Inwieweit dabei noch Veränderungen der Zellpermeabilität (Eastwood) mitspielen, ist eine andere Frage, die nicht ohne weiteres beantwortet werden kann. Andererseits lassen Meyer und Löwenthals Versuche über Anaphylaxie an Gewebekulturen keinerlei Anhaltspunkte erkennen über eine Beteiligung von Elementen des retikulo-endothelialen Systems am Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion.

Schließlich ist es noch von Interesse, zu erwähnen, daß man versucht hat, die Toxizität der Forssman-Sera für Tiere der Meerschweinchengruppe, die man als umgekehrte Anaphylaxie aufgefaßt hat, in Abhängigkeit von den Funktionen des retikulo-endothelialen Zellapparates zu bringen. So berichten Forssman und Skoog, daß die Tuscheinjektion zwar vor dem carotalen Symptomenkomplex schützt, während bei intravenöser Injektion des heterophilen Antiserums keine Schutzwirkung gegen die Toxizität nachweisbar ist. Wir haben in eigenen Versuchen (Jungeblut und Newnan) diese Frage nachgeprüft und sahen öfters eine Verminderung der toxischen Symptome nach Tuscheblockade bei intravenöser Injektion von Forssman-Seren beim Meerschweinchen, gelegentlich sogar, speziell bei 24stündigem Intervall zwischen Tusche und Seruminjektion, auch das Überleben eines Tieres von der einfach tödlichen Dose. Viel markanter äußerte sich jedoch der Schutzeffekt der Blockade bei lokaler

Ausführung der Reaktion unter Verwendung von Trypanblau nach dem Vorbilde Klinges. Hier konnten wir im lokal gespeicherten Gewebe keinerlei nekrotische Entzündungserscheinungen nach Intracutaninjektion des toxischen Serums wahrnehmen, während die Kontrollinjektion am gleichen Tier an der normalen Haut die typischen Veränderungen hervorrief. Daß es sich nicht etwa um eine Wirkung des Farbstoffs auf die toxische Komponente des Antiserums handelte, ging aus der Tatsache hervor, daß die Schutzwirkung des subcutan injizierten Trypanblaus bei Simultaninjektion ausblieb und erst mit zunehmendem Intervall sich voll ausbildete.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß unter experimentell günstigen Bedingungen sich intimere Beziehungen zwischen der Funktion des retikulo-endothelialen Systems und der Ausbildung der Überempfindlichkeit resp. Auslösung der allergischen Reaktion nachweisen lassen. Welcher Art diese Beziehungen jedoch sind, läßt sich vorläufig nicht näher präzisieren. Immerhin läßt sich aus dem Gesagten schließen, daß auch die allergischen Phänomene wie die Ausbildung der Immunität von der ungestörten Assimilationsfähigkeit der Retikuloendothelien abhängen, eine Tatsache, die sich gut mit der Auffassung vereinbaren läßt, nach der die Anaphylaxie nur eine spezielle Phase des parenteralen Antigenabbaus darstellt.

## **9. Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für den chemotherapeutischen Heilungsvorgang.**

Seit der Entdeckung des Salvarsans als spezifisches Heilmittel für Spirochäten und Trypanosomenerkrankungen wurde die Frage nach dem Mechanismus der chemotherapeutischen Heilungsvorgänge mit großer Lebhaftigkeit diskutiert. Bereits Ehrlich ist schon dafür eingetreten, daß neben der direkten parasitiziden Kraft des Salvarsans noch eine immunisierende Wirkung des spezifischen Antigens an der Heilwirkung beteiligt ist. Diese Überlegungen fußen einmal auf der Tatsache, daß im Gegensatz zu dem maximalen therapeutischen Effekt die meisten Arsenobenzolderivate nur geringe prophylaktische Wirkung entfalten. Andererseits ist bekannt, daß Salvarsan *in vitro* gar keine oder nur eine äußerst geringe Wirkung auf die betreffenden Erreger ausübt. Neuere Anschauungen (Kolle, Schloßberger, Uhlenhuth) vertreten die Ansicht, daß die beiden genannten Komponenten in Frage kommen und die Salvarsanwirkung nicht lediglich auf einer direkten Beeinflussung der Erreger durch das Arsenmolekül oder seine Abbauprodukte beruht, sondern, daß dabei auch eine indirekte Wirkung auf die Parasiten durch Bildung spezifischer Antistoffe durch den erkrankten Organismus von Bedeutung ist. Besteht also der Totaleffekt aus der Summe mehrerer Partialfunktionen, so sollte es möglicherweise gelingen, durch Ausschaltung des einen oder anderen Moments die Gesamtwirkung des chemotherapeutischen Agens zu beeinträchtigen. Von älteren Untersuchungen, die in diesem Zusammenhang erwähnenswert sind, seien genannt die Feststellung Lippmans, daß Trypanosomen im durch Thorium aleukocytär gemachten Tier durch Salvarsan ebenso restlos vernichtet werden wie beim Normaltier, während die Wirkung von Optochin auf Pneumokokken im Thoriumtier aufgehoben ist. Rosenthal und Spitzer fanden ferner eine prompte chemotherapeutische Wirksamkeit des Arsacetins in der milzlosen und eisen-

gespeicherten Maus. In letzter Zeit ist nun versucht worden, durch Eingriffe am retikulo-endothelialen System eine Implikation dieser Zellen am chemotherapeutischen Heilungsvorgang zu beweisen.

Das hier vorliegende Problem wurde zu annähernd gleicher Zeit unabhängig voneinander an drei verschiedenen Stellen untersucht<sup>1</sup>. So fanden Kritschewski und Meersohn, daß Splenektomie, resp. Blockade kombiniert mit Splenektomie, die sterilisierende Wirkung des Salvarsans auf die experimentelle Recurrensinfektion der Maus weitgehend herabsetzt. Kurz darauf wurden diese Angaben ergänzt durch Versuche Kolpikows über die Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen Splenektomie und Infektion auf den verminderten therapeutischen Effekt. In ähnlicher Weise berichteten Feldt und Schott über ausgedehnte Versuche, aus denen hervorgeht, daß die Heilwirkung des Salvarsans auf die Recurrens- und Trypanosomeninfektion der Maus durch funktionelle Ausschaltung des retikulo-endothelialen Systems abgeschwächt bis aufgehoben wird. Diese Autoren schlossen in ihre Untersuchungen außerdem eine Reihe anderer chemotherapeutischer Stoffe wie Solganol, Trypaflavin, Antimosan und Bayer 205 ein, und fanden in der Wirkung dieser Agenzien auf ihre spezifischen Infektionen analoge Verhältnisse. Schließlich konnten wir in eigenen Versuchen (Jungeblut) genau die gleiche Feststellung machen, nämlich, daß die volle Wirkung chemotherapeutischer Substanzen (Neosilbersalvarsan und Bayer 205) auf Protozoeninfektionen der Maus (Recurrensinfektion und Trypanosomeninfektion) im allgemeinen an das Vorhandensein eines intakten Retikuloendothels gebunden ist. Während die Beobachtungen der drei Autoren so weitgehende Übereinstimmung aufweisen, so verschiedene Interpretationen sind zur Erklärung der Tatsache herangezogen worden. Kritschewski, der anfänglich angenommen hatte, daß der therapeutische Effekt der chemotherapeutischen Präparate in der gemeinsamen Wirkung der chemischen Verbindung und der Schutzvorrichtung des Organismus beruht, hat auf Grund späterer Untersuchungen seine Meinung dahin revidiert, daß die das Salvarsan speichernden Retikuloendothelien normalerweise einen allmählichen Umlauf des Salvarsans bestimmen, so daß bei Ausschaltung des retikulo-endothelialen Systems die Präparate schneller vom Organismus ausgeschieden werden (vgl. auch Jimenez de Asua und Mitarbeiter). Feldt und Schott haben sich ursprünglich auf keine präzisere Interpretation festgelegt. Auch in einer späteren Mitteilung begnügen sich Feldt und Eisenmenger, Gründe gegen die Oxydtheorie des Salvarsans bei Spirochätenerkrankungen sowie gegen die Möglichkeit einer durch die Blockade beschleunigten Ausscheidung des Salvarsans anzuführen. Neuerdings führen Kikuth und Regendanz den herabgesetzten Heileffekt von Germanin bei entmilzten Mäusen und Ratten auf das Fehlen der natürlichen Abwehrkräfte zurück. Obwohl es sich mit der Abhängigkeit der chemotherapeutischen Wirkung von der normalen Funktion des retikulo-endothelialen Systems um ein allgemeingültiges Gesetz zu handeln scheint, so kommen doch Ausnahmen vor wie Seifferts Mitteilungen über die volle Wirkung von Bismutverbindungen auf die Spirochäten der Weilschen Krankheit bei geschädigtem Retikuloendothel beweisen. Von kollateralem

<sup>1</sup> Näheres über den von Kritschewski provozierten Prioritätsstreit siehe bei Kritschewski: Z. Immunforschg 59, H. 1/2 (1928); Feldt: Z. Immunforschg 60, H. 5/6 (1929); Jungeblut, Z. Immunforschg 60, H. 5/6 (1929).

Interesse sind hier noch die Angaben von Kligler und Weizmann, nach denen der nach Bayer 205-Behandlung normalerweise persistierende Schutz gegen Trypanosomeninfektion durch Blockade (Olivenöl) oder Leukocytenzerstörung (Benzol) durchbrochen wird.

Wir haben eine Anzahl Faktoren diskutiert, die an der Deutung der Versuchsergebnisse beteiligt sein könnten, wie Ausscheidungsverhältnisse des Salvarsans, Verteilung der chemotherapeutischen Substanz zwischen Blut und Geweben usw. Als plausibelste Erklärung erschien uns damals die Möglichkeit, daß die Umwandlung der in vitro auf Parasiten unwirksamen Substanz in die in vivo hochwirksame parasitizide Verbindung in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems vor sich geht. Diese Annahme erschien uns gestützt durch analoge Schlußfolgerungen Rosenthals und Spitzers, welche nachweisen konnten, daß die trypanozide Wirkung menschlichen Blutserums, welche bekanntlich nur in vivo und nicht in vitro in Erscheinung tritt, in blockierten und entmilzten Mäusen ausbleibt (vgl. hierzu auch Linton, S. 498). Nach den Versuchen von Feldt und Schott, sowie den späteren Arbeiten Kritschewskis und Mitarbeiter dürfte sich diese Auffassung in ihrer ursprünglichen Form wohl kaum mehr halten lassen, vorausgesetzt wenigstens, daß mit einer einfachen Oxydierung alle Umwandlungsmöglichkeiten des Salvarsans in den lebenden Geweben erschöpft sind. Wir vertreten heute einen Standpunkt, der sich demjenigen Kritschewskis nähert. Daß speziell das Salvarsan in die Histiocyten, besonders in die Kupffer-Zellen der Leber gelangt, darüber kann nach dem direkten histochemischen Nachweis durch von Jancso und Jimenez de Asua und Kuhn kein Zweifel mehr bestehen, nachdem bereits früher Schloßberger diese Ansicht geäußert hatte und auch die Versuche von Saxl und Donath, sowie von del Baere in diese Richtung gedeutet hatten. Von der Überlegung ausgehend, daß, im Falle die Affinität des Salvarsans zu den Geweben ausschlaggebend für seine chemotherapeutische Wirkung ist, sich quantitative Unterschiede der Salvarsankonzentration in normalen und blockierten Organen finden lassen sollten, haben wir (Jungeblut und Mc. Ginn) in größeren Serien genaue quantitative Bestimmungen über den Arsengehalt der Leber und Milz, sowie des Blutes bei normalen und blockierten Tieren nach intravenöser Salvarsaninjektion ausgeführt. Aus diesen Versuchen geht eindeutig hervor, daß die normale Leber innerhalb der ersten Stunde nach der Salvarsaninjektion ungefähr doppelt bis dreimal soviel Arsen speichert als das tuscheblockierte Organ. Andererseits ergaben mit Hilfe der Abelin-Reaktion ausgeführte Salvarsanbestimmungen im Blute eine deutliche Retention (1:2) in der Zirkulation bei blockierten Tieren. Die Blockade verschiebt also das Verteilungsverhältnis des Salvarsans zugunsten des Blutes und zungunsten der Gewebe; damit entfällt jedenfalls die von Schloßberger jüngst geäußerte Hypothese, nach welcher die Blockade, möglicherweise durch Reizwirkung auf die speichernden Retikuloendothelien, einen größeren Teil des chemotherapeutischen Agens aus der Zirkulation zu entfernen imstande wäre. Diejenigen Autoren, welche das an die Gewebe gebundene Salvarsan als für den chemotherapeutischen Effekt bedeutungslos erachten (v. Jancso, Schloßberger, Wechselmann, Lockemann und Ulrich), dürften jedoch Schwierigkeiten finden zu erklären, warum infizierte blockierte Mäuse mit größeren Salvarsanmengen im Blute an der Trypanosomen- und Spirochäteninfektion

sterben, während Normalkontrollen mit verschwindend kleinen Mengen von zirkulierendem Salvarsan geheilt werden. Bestehen andererseits direkte Beziehungen zwischen der histochemisch nachweisbaren Speicherung des Medikaments in den Geweben und der chemotherapeutischen Wirksamkeit, so ist es vorderhand nicht möglich, die neueren Angaben von v. Jancso in diesen Ideenkreis einzuordnen, nach denen der „Retikuloendotheliotropismus“ verschiedener Salvarsanderivate zwar bestimmend für die trypanozide Wirkung, jedoch belanglos für die Wirkung auf Spirochäten sein soll. Hier bestehen noch Widersprüche, welche erst weiteres experimentelles Eindringen lösen kann. Wir stehen jedoch schon heute nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht an, Kritschewski in seiner Ansicht beizupflichten, „daß der Organotropismus den Parasitotropismus nicht nur nicht ausschließt, wie Ehrlich annahm, sondern im Gegenteil eine notwendige Vorbedingung für den Parasitotropismus ist“. Aus dieser Erkenntnis ergeben sich möglicherweise neue Gesichtspunkte zur rationellen Suche nach neuen wirksamen chemotherapeutischen Substanzen, resp. zu Versuchen nach der Intensivierung der Heilwirkung bei den schon bekannten Präparaten. Während man früher z. B. bei der Behandlung septischer Erkrankungen mit intravenöser Injektion kolloidaler Metalle seine Hoffnungen auf eine durch die Oberflächenaktivität bedingte Adsorption toxischer Stoffe in der Zirkulation setzte, wird man den therapeutischen Effekt heute wohl eher als eine Reizwirkung auf das retikulo-endotheliale System auffassen, mit dadurch bedingter stärkerer Resorption der Gifte durch diese Zellen. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß die Sanocrysinwirkung beim Kaninchen nach Madsen und Moersch offenbar nicht so sehr auf einer direkten bactericiden Wirkung der Goldverbindung auf die Tuberkelbacillen beruht, sondern vielmehr eine indirekte ist, und das Vorhandensein tuberkulösen Granulationsgewebes voraussetzt, welches sich in einem gewissen Reizzustand befindet. (Vgl. auch Kuroso über die stärkere Speicherung von Goldthiosulfat in tuberkulösen Organen.)

Von Interesse sind hier noch die in jüngster Zeit aus dem Madsenschen Institut von Walbum veröffentlichten Versuche, nach denen optimale Mengen gewisser Metallsalze, speziell Manganchlorid und Berylliumchlorid imstande sind, eine wesentliche Erhöhung des Antikörpertiters im Blute von immunisierten Tieren zu bewirken, resp. gewisse Infektionen zur Ausheilung zu bringen. Walbum selbst erklärte diese Wirkung als katalysatorische Beeinflussung der Antikörpersekretion. In Anbetracht der Tatsache, daß diese Metalle vorwiegend in den Retikuloendothelien zur Ablagerung gelangen, und daß die sterilisierende Wirkung so strikt an eine enge quantitative Zone gebunden ist, werden wir wohl nicht fehlgehen, den Vorgang als eine durch Reizung des retikulo-endothelialen Systems hervorgerufene Ausschwemmung zellständiger Antikörper zu betrachten (vgl. auch Neufeld und Meyer, sowie Singer). Es war zu erwarten, daß das Prinzip dieser Entdeckung sich als wertvolles therapeutisches Hilfsmittel besonders bei solchen Infektionen bewähren würde, bei denen frühzeitig die Funktion des retikulo-endothelialen Systems darniederliegt, wie z. B. im Falle der Sepsis. So haben Louros und Scheyer letzthin in Monographieform über ein ausführliches, auf etwa 15000 Mäuseversuche fundiertes, Material berichtet, im Zusammenhang mit der therapeutischen Beeinflussbarkeit der Streptokokkeninfektionen auf dem Wege des retikulo-endothelialen Systems.

Die dort niedergelegten Erfahrungen berechtigen zu den schönsten Hoffnungen für die Therapie beim Menschen. Ob es allgemein gelingen dürfte, durch Einverleibung retikulo-endotheliotroper Substanzen in kleinen Mengen oder in anderer Weise eine Reizwirkung auf das retikulo-endotheliale System auszuüben und damit einen therapeutischen Effekt zu steigern (Heinz, Pfannenstiel, Schlack, Saxl und Donath) ist eine Frage, deren experimenteller Lösung man mit großem Interesse entgegensehen wird. (Vgl. Roskin und Romanowa.) Möglicherweise ergeben sich hier bei genauerer Prüfung bedeutungsvolle Zusammenhänge zwischen Funktion des retikulo-endothelialen Systems und unspezifischer Proteintherapie (Protoplasmaaktivierung von W. Weichhardt).

## 10. Funktionsprüfungen des retikulo-endothelialen Systems.

Nachdem die experimentellen Tatsachen die Zellen des retikulo-endothelialen Systems als die Hauptablagerungsstätte antigener Substanzen, vielleicht sogar als die alleinige erwiesen hatten, lag es nahe, die Fähigkeit des retikulo-endothelialen Systems zur Resorption im Verlaufe von Infektionskrankheiten als Index von prognostischer Bedeutung für den Ablauf der Infektion auszuwerten. Man ist hier von der Vorstellung ausgegangen, daß im Verlaufe von schweren Infektionskrankheiten sich ähnliche Funktionsstörungen in der phagocytären Fähigkeit der Retikuloendothelien ergeben, wie wir sie künstlich auf dem Wege der Blockade zu erzeugen imstande sind. So gibt Singer an, daß man bei septischer Infektion, speziell der Milzbrandinfektion des Kaninchens, in ganz ausgesprochenem Maße eine Verlangsamung der Resorption des intravenös injizierten Kongorots aus der Blutbahn wahrnimmt. Die Funktionsstörung des retikulo-endothelialen Systems ist nach seiner Meinung teilweise auf Stoffwechselprodukte der Bakterien, resp. des pathologisch veränderten Körpereiweißes, teilweise auf die Anhäufung von Blutpigment in den Retikuloendothelien zu beziehen. Eppinger und Stöhr injizierten moribunden Menschen Eisenzuckerlösung und betrachteten die Speicherungsdifferenzen als Ausdruck eines veränderten Funktionszustandes des retikulo-endothelialen Systems. Saxl und Donath, die den Effekt einer vorhergehenden intravenösen Kollargolinjektion auf die Elimination verschiedener, in die Blutbahn injizierter Farbstoffe untersuchten, fanden durchwegs eine längeres Verweilen dieser Substanzen in der Zirkulation als bei Normalkontrollen. Die Autoren haben dann die Verweildauer einer in die Blutbahn injizierten Ölemulsion als Kriterium für die Funktionsfähigkeit des retikulo-endothelialen Systems empfohlen (vgl. auch Wigand und Heitz). Für klinische Zwecke wurde die Kongorotmethode ausgebaut von Adler und Reimann (vgl. auch Memmesheimer). Auf neuartige Weise hat Kauffmann versucht, über die Funktionslage des retikulo-endothelialen Systems bei verschiedenen pathologischen Affektionen Aufschluß zu gewinnen durch eine Analyse der im entzündlichen Reizexsudat der Cantharidenblase vorhandenen Zellformen. In letzter Zeit hat ferner Wilensky wichtige Beiträge zur funktionellen Diagnostik des Retikuloendothelapparates geliefert durch Bestimmung der Kongorotausscheidung bei den verschiedensten Infektionen. Er fand die Verzögerung der Farbstoffausscheidung im direkten Verhältnis zur Schwere des Falles. Von besonderem Interesse ist ferner seine Feststellung, daß die gleiche Retention beim Kaninchen zu beobachten ist nach Einführung von Diphtherietoxin oder

Streptokokkenvaccine. Was die Dauer und Intensität der künstlichen Blockade anbelangt, so konnten Leites und Riabow zeigen, daß je nach Reizung oder Lähmung des retikulo-endothelialen Systems entweder eine Abnahme der Speichersfähigkeit beim Hunde für Eisenzucker oder das entgegengesetzte Phänomen, eine Aktivierung, stattfinden kann. (Kritik der Methodik zur Funktionsprüfung des retikulo-endothelialen Systems siehe bei Jaffé und Berman, sowie bei Jaffé.) Die Begrenzung des therapeutischen Effekts intravenös injizierten Heilserums bei schweren septischen Erkrankungen, wie Pneumokokken- und Streptokokkeninfektion, ist sicherlich zum Teil bedingt durch die intensive Blockadewirkung der betreffenden infektiösen Prozesse. Die Schädigung des retikulo-endothelialen Systems könnte sich einmal, ganz allgemein, in behinderter Phagocytose ausdrücken, dann aber auch speziell der Resorption und Verteilung des opsonischen Antikörpers entgegenwirken.

Über die Regulierung der Adsorptionsfähigkeit der Retikuloendothelien durch die Produkte der Drüsen mit innerer Sekretion ist inzwischen eine umfangreiche selbständige Literatur entstanden, die in diesem Zusammenhang nicht weiter berücksichtigt werden kann. Ebenso ist Näheres über die Wirkung der Pharmaka auf das retikulo-endotheliale System aus Spezialabhandlungen zu entnehmen.

## 11. Kritische Schlußbemerkungen.

Wenn wir versuchen, die bekannten Tatsachen zusammenfassend kritisch zu beleuchten, so wird sich selbst der Skeptiker nicht der Einsicht erwehren können, daß der Verlauf einer großen Anzahl Infektionskrankheiten bei den verschiedensten Tierarten in entscheidendem Sinne von den Funktionen des retikulo-endothelialen Systems bestimmt wird. Allerdings wird man den Begriff des retikulo-endothelialen Systems nicht allzu engherzig auffassen dürfen, um der Situation völlig gerecht zu werden. So steht zweifellos die Bedeutung der Gefäßendothelien bei den Problemen der Infektion und Immunität in keiner Weise der von dem retikulo-endothelialen System im engeren Sinne ausgeübten Funktion nach. Von den näher erforschten Funktionen ist hier hauptsächlich die phagocytäre Fähigkeit von Interesse. Inwieweit noch andere, vielleicht sehr bedeutungsvolle Arbeitsleistungen im Spiele sind, darüber können zur Zeit in Anbetracht des Fehlens experimenteller Tatsachen nur Spekulationen angestellt werden. Die Bedeutung der Retikuloendothelien für den Infektionsprozeß besteht wohl im wesentlichen in dem Versuch zur Fixierung der betreffenden Erreger, d. h. in dem Bestreben zur Lokalisation der Infektion. Man wird wohl annehmen müssen, daß außer der rein mechanischen Aufnahme ins Zellinnere der phagocytierenden Zelle noch eine Abtötung des Mikroorganismus und — was vielleicht noch wichtiger ist — eine Unschädlichmachung seiner spezifischen Toxinwirkung, hinzukommt. Beweisen läßt sich dieser Vorgang experimentell einstweilen nicht in seinen einzelnen Phasen. Wir vermuten jedoch aus dem Endergebnis, d. h. dem Überwinden der Infektion, resp. ihrer Lokalisierung, daß die phagocytären Kräfte der Retikuloendothelien hier die ausschlaggebende Rolle spielen. Die phagocytären Abwehrvorgänge sind teilweise, allerdings innerhalb gewisser Grenzen, der direkten Beobachtung zugänglich. Die verschiedensten Infektionserreger sind unter günstigen Bedingungen tatsächlich elektiv in den Retikuloendothelien der Leber, Milz und des Knochen-

marks gesehen worden. Die Schutzwirkung von Clasmatoocytenexsudaten gegen Lokalinfektion mit hochvirulenten Erregern geht deutlich aus den Arbeiten Gays und seiner Mitarbeiter hervor. Die Bildung spezifischen Granulationsgewebes aus histiocytären Elementen liefert weitere Anhaltspunkte. Der Reizzustand des gesamten Systems spiegelt sich bei vielen Infektionskrankheiten fernerhin in einer rapiden Zunahme der mononuclären Zellen des Blutes, einer Monocytose, wieder. Bei schweren septischen Infektionen läßt sich die Schädigung der resorptiven Fähigkeit der Retikuloendothelien mittels geeigneten Funktionsprüfungen nahezu quantitativ erfassen. Koch hat versucht, das infektiöse Fieber in Zusammenhang mit der Tätigkeit der Capillarendothelien zu bringen. Das weitaus wichtigste Beweismaterial hat jedoch die experimentelle Forschung geliefert, indem versucht wurde, durch partielle Entfernung (Splenektomie) oder systematische Lähmung (Blockade) des gesamten retikuloendothelialen Systems die entstandenen Ausfallerscheinungen in kausale Beziehung zu der normalen Funktion des genannten Zellapparates, speziell zur Antikörperbildung zu bringen. Wenn die hierbei erzielten Ergebnisse der einzelnen Autoren gelegentlich voneinander abweichen, so ist das nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, daß sich im gegebenen Falle schwer im voraus berechnen läßt, in welchem Zeitpunkte der Infektion und in welcher Dosierung des betreffenden blockierenden Mittels der Blockadeeffekt erreicht wird, ganz abgesehen von der naturgemäß zeitlich begrenzten Dauer der maximalen Blockade Wirkung und der Möglichkeit einer rasch einsetzenden kompensierenden Regeneration und exzessiven Proliferation der betreffenden Zellen. Die gegebene Übersicht läßt jedoch deutlich erkennen, daß trotz dieser Mängel der Methodik, die damit dem einzelnen Experimente gewissermaßen individuellen Charakter verleihen, sich doch gewisse allgemeine Grundsätze ableiten lassen. Es erscheint demnach, daß Schädigung des retikuloendothelialen Systems in den meisten Fällen zu einer Exacerbierung der betreffenden Infektion führt, bedingt durch ein Darniederliegen der cellulären Abwehrvorgänge im weitesten Sinne. Dies kommt mit gleicher Deutlichkeit bei bakteriellen wie Protozoeninfektionen zur Erscheinung. Andererseits muß man, wie Ash off bereits ausgeführt hat, auch die Kehrseite der retikuloendothelialen Reaktion bei chronischen Infektionen hervorheben, d. h. die Möglichkeit einer Verschleppung und Schutzes der Bacillen durch wandernde Histiocyten. Somit würde das retikuloendotheliale System unter gewissen Bedingungen zum Ansiedlungsort der Infektionserreger werden können (vgl. Rous und Jones, Kuczynski usw.). Im Falle der reinen Toxikosen, wie Diphtherie und Tetanus, liegen die Verhältnisse möglicherweise etwas anders, obwohl auch hier die Wahrscheinlichkeit für die Bindung der bakteriellen Toxine durch die Zellen des retikuloendothelialen Systems spricht. Probleme der Inkubationsdauer sowie der spezifischen Gewebeeaffinität gewisser Infektionserreger und ihrer Toxine würden interessantes Material zum Studium der Funktionen des retikuloendothelialen Systems liefern. Die skizzierte Auffassung reduziert das Infektionsproblem in seiner ersten Phase zu einer Frage des Stoffwechsels, welche in analogem Sinne sich mit der Resorption physiologischer und pathologischer Abbauprodukte beschäftigt. Dieser Vergleich gilt natürlich nur innerhalb gewisser Grenzen, erleichtert aber die Fragestellung wie auch den Versuch zur Lösung der hierher gehörigen Probleme ganz wesentlich. Bei dieser vorwiegend

cellulären Orientierung müssen wir jedoch noch der leukocytären Reaktion gedenken, die sich in wechselndem Maße bei den entzündlichen Erscheinungen der einzelnen Infektionen bemerkbar macht. Welche genetischen Beziehungen zwischen den polymorphkernigen Leukocyten und den anderen Exsudat- und Blutzellen resp. den Retikuloendothelien bestehen, ist Aufgabe der Morphologen zu ergründen und soll in diesem Rahmen nicht weiter diskutiert werden. Wir wollen hier nur betonen, daß die Rolle der Leukocyten bei einigen Erkrankungen, speziell gewissen akuten pyogenen Infektionen, offenbar von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist. Andererseits geht aus den Gayschen Versuchen deutlich hervor, daß die Leukocyten, bei Streptokokkeninfektionen wenigstens, nicht an dem eigentlichen antibakteriellen Defensivmechanismus aktiv beteiligt sind. Inwieweit sich eine qualitative und quantitative Arbeitsteilung zwischen Leukocyten und Histiocyten vollzieht, ist nicht im einzelnen näher bekannt. Die Mobilisierung von Leukocyten als Antwort auf einen spezifischen oder unspezifischen Reiz geht auf jeden Fall weit schneller vor sich als die Ansammlung von Clasmatoocyten. Jedoch scheint das Phagozytierungsvermögen der fixen und mobilen Makrophagen das der Mikrophenen um ein wesentliches zu übertreffen. Einige Autoren sehen die Hauptaufgabe der Makrophagen in der Beseitigung von degenerierten Leukocyten, welche bei ihrem Zerfall wieder virulente Bakterien freigeben können. Man wird vielleicht im gegebenen Einzelfalle mit verschiedenen Typen der cellulären Abwehrreaktion rechnen müssen.

Die Überleitung zu der Frage der Beziehungen zwischen retikulo-endotheliale System und Antikörperbildung ergibt sich zwanglos durch die Erkenntnis, daß beim immunisierten resp. sensibilisierten Organismus die phagozytäre Tätigkeit der Retikuloendothelien bedeutend verstärkt und beschleunigt ist im Vergleich zum Normaltier. Hinzu kommt, daß solche Zellen nun auch eine spezifische Abstimmung in ihrer resorptiven Tätigkeit gegenüber dem Antigen aufweisen. Diese Verhältnisse kommen besonders klar in den Gayschen Versuchen über lokale Immunität zur Geltung; die erhöhte Resistenz der Pleura gegen Streptokokkeninfektion beruhte in diesem Falle einzig und allein auf der Vermehrung der Clasmatoocyten und war offenbar im wesentlichen an die Tätigkeit der lebenden Zelle gebunden. Sehr aufschlußreich sind ferner die jüngsten Versuche von Meyer und Löwenthal über Antikörperbildung in künstlichen Gewebekulturen gewesen. Was die allgemeine Immunität bei der Mehrzahl der bakteriellen Infektionen anbelangt, so werden wir wohl auch hier die erworbene Infektionsfestigkeit zum großen Teile auf eine spezifische Umstimmung des retikulo-endothelialen Systems zurückführen können. Die im Verlaufe der Immunisierung entstehenden humoralen Antikörper dürfen wohl kaum mehr, wie man früher vielfach annahm, als verlässlicher Gradmesser des Infektionsschutzes gelten, sondern imponieren im wesentlichen als bei der Eliminierung des Antigens entstandene Nebenprodukte (vgl. Schneider, Ten Broeck, Delater u. v. a. Autoren). Eine Ausnahme machen nur die Antitoxine und die opsonischen resp. bakteriotropen Antikörper. Trotz gegenteiliger Beobachtungen, die sich vielfach durch unzweckmäßige Methodik erklären lassen, scheint es außer Zweifel, daß die Bildung praktisch aller Antikörper bei Tieren mit geschädigtem Retikuloendothel verlangsamt und wesentlich abgeschwächt ist, während andererseits Reizung der retikulo-endothelialen Zellen höhere Antikörper-

titer zur Folge hat. Die Antikörperbildung würde sich demnach als ein ausschließlich im retikulo-endothelialen System stattfindender Prozeß zellulärer Umstimmung darstellen. Die im Blute kreisenden spezifischen Antistoffe würden sekundärer von den Retikuloendothelien abgestoßen unter der Reizwirkung des aufgenommenen Antigens (vgl. auch Epstein). Hier sind natürlich noch viele Probleme zu lösen; speziell auch der Mechanismus der passiven Immunität (Verankerung des Antikörpers an die Gewebezellen?) bedarf weiterer Forschung, bevor wir in der Lage sind, allgemein gültige Grundsätze aufzustellen. Eins jedoch scheint aus dem Gesamtergebnis klar hervorzugehen: die Tatsache, daß wir unter dem Einfluß der serologischen Forschung unser Augenmerk zu ausschließlich auf die humoralen Vorgänge gerichtet haben, während die Entscheidung über das Schicksal des von der Infektion befallenen Organismus durch den Status der Gewebezellen, speziell des retikulo-endothelialen Systems bedingt sein dürfte. Die Richtigkeit solcher Vermutung hat sich bereits in der Ausarbeitung diagnostischer und therapeutischer Prinzipien über die immunbiologische Funktion des retikulo-endothelialen Systems ausgewirkt.

#### Literatur.

(Abgeschlossen im Frühjahr 1929.)

(Nur die jüngere Literatur konnte ausführlich berücksichtigt werden. Hinsichtlich der älteren Arbeiten sei auf die Monographien von Metschnikoff, Aschoff, sowie die betreffenden Abschnitte im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen verwiesen.)

- Adami, J. G., M. E. Abbott and F. J. Nicholson: On the diplococcoid form of the colon bacillus. *J. of exper. Med.* **4**, 349 (1899).
- Adler, H. und F. Reimann: Beitrag zur Funktionsprüfung des retikulo-endothelialen Systems. *Z. exper. Med.* **47**, 617 (1925).
- Andrei: Zitiert von Dold und Groß.
- Anitschkow, N.: Über experimentell erzeugte Ablagerungen von anisotropen Lipoidsubstanzen in der Milz und im Knochenmark. *Beitr. path. Anat.* **57**, 201 (1913).
- Aravantinos, A.: Le rôle de la rate dans la fièvre récurrente. *Ann. Inst. Pasteur* **33**, 425 (1919).
- Arima, R.: Das Schicksal der in die Blutbahn geschickten Bakterien. *Arch. f. Hyg.* **73**, 265 (1911).
- Aschoff, L. (1): Das retikulo-endotheliale System. *Erg. inn. Med.* **26**, 1 (1924).
- (2): Das retikulo-endotheliale System in Vorträgen über Pathologie. Jena: Gustav Fischer 1926.
- Bail, O.: Untersuchungen über Typhus und Choleraimmunität. *Arch. f. Hyg.* **52**, 272 (1905).
- und E. Singer: Versuch einer einheitlichen Auffassung der bakteriellen Infektionen. *Krkh.forschg* **1**, 227 (1925).
- Baldwin, W. M.: The increased absorption of x-rays by vitally stained white rats. *J. of exper. Med.* **37**, 357 (1923).
- Bardach, J.: Recherches sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses. *Ann. Inst. Pasteur* **3**, 577 (1889).
- Bartel, J. and Neumann (1): Leukocyt und Tuberkelbacillus. *Zbl. Bakter. Orig.* **40**, 723 (1906).
- (2): Lymphocyt und Tuberkelbacillus. *Zbl. Bakter. Orig.* **40**, 518 (1906).
- Bartlett, C. J. and Y. Ozaki: The fate of *Micrococcus aureus* introduced into the blood stream of dogs. *J. med. Res.* **35**, 465 (1916/17).
- Baskin, M. M.: Die Bedeutung des retikulo-endothelialen Apparates bei Infektionskrankheiten. III. *Z. Immun.forschg* **61**, 499 (1929).
- Baß, F.: Über den Mechanismus der Immunität gegen Streptokokken. *Z. Immun.forschg* **43**, 269 (1924).

- Beattie, J. M.: The cells of inflammatory exsudates. *J. of Path.* **8**, 129 (1903).
- Bechhold, H.: Tierexperimentelle Studien über Kolloidtherapie. *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 41, 1447.
- Becker, J. (1): Zur Ausbildung und Leistung des retikulo-endothelialen Systems im jugendlichen Körper. *Z. exper. Med.* **61**, 728 (1923).
- (2): Experimentelle Studien über die mesenchymalen Abwehrleistungen des jungen Organismus. *Krkh.forschg* **5**, 343 (1927).
- Bedson, S. P.: The role of the reticulo-endothelial system in the regulation of the number of platelets in the circulation. *Brit. J. exper. Path.* **7**, 317 (1926).
- Benario: Über den Einfluß der Milz auf die Immunität. *Dtsch. med. Wschr.* **20**, 8 (1894).
- Benassi: Sull' importanza degli organi ematopoietici e dell' apparato reticulo-endotheliale nella produzione di sostanze immuni. *Arch. Pat. e Clin. med.* **5**, 145 (1926).
- Benjamin und Sluka: Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämolytischen Systems durch Röntgenstrahlen. *Wien. klin. Wschr.* **1908**, Nr 10.
- Berry, F. and C. O. Melick: The site and rate of destruction of pneumococci following intraperitoneal injection. *J. of Immun.* **1**, 119 (1916).
- Berthold, G.: Milzbrandschutzimpfung und retikulo-endotheliales System. *Berl. tier-ärztl. Wschr.* **1928**, 575.
- Besredka, A. (1): Vaccination par voie cutanée. *Ann. Inst. Pasteur* **35**, 422 (1921).
- (2): Pansements spécifiques. Étude sur l'immunité locale. *Ann. Inst. Pasteur.* **38**, 565 (1924).
- (3): Immunisation locale. Pansements spécifiques. Paris: Masson et Cie. 1925.
- Bieling, R. (1): Die Bedeutung der Milz für die Wirkung der Antigene im Körper. *Z. Immun.forschg* **38**, 193 (1923).
- (2): Erzeugung der Antikörper. Kolle - Kraus - Uhlenhuth, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl., Bd. 2, S. 133. Jena-Berlin-Wien 1927.
- (3): Retikuloendothel und Immunität. Vortrag auf der 13. Tagg deutsch. Ver.igg für Mikrobiologie 1928. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 195 (1929).
- und A. Gottschalk (1): Die Verteilung der Toxine im Körper. *Z. Hyg.* **99**, 125 (1923).
- (2): Bindung, Ausscheidung und Vernichtung von Toxinen im Körper. *Z. Hyg.* **99**, 142 (1923).
- und S. Isaac (1): Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. I. *Z. exper. Med.* **25**, 1 (1921).
- (2): II. Verlauf der intravitale Hämolyse nach Milzexstirpation. *Z. exper. Med.* **26**, 251 (1922).
- (3) III. Der Mechanismus der Ausscheidung artfremder und vergifteter artgener Blutkörperchen. *Z. exper. Med.* **28**, 154 (1922).
- (4): IV. Die Bedeutung des Retikuloendothels. *Z. exper. Med.* **28**, 180 (1922).
- (5): V. Begleiterscheinungen der intravitale Hämolyse. *Z. exper. Med.* **35**, 181 (1923).
- Bloom, W.: Immune reactions in tissue cultures. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **3**, 608 (1927).
- Blumreich und Jacobi: Über die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infektionen. *Z. Hyg.* **29**, 419 (1898).
- Börner-Patzelt, D.: Zur Kenntnis der intravitale Speichervorgänge im retikulo-endothelialen Apparat. *Z. exper. Med.* **34**, 336 (1923).
- A. Gödel und F. Standenath: Das Retikuloendothel. Leipzig: Georg Thieme 1925.
- Boone, T. H.: Effect of endothelial blockade on the rate of intravenous denaturation of foreign proteins. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 206 (1929). *Zit. in J. amer. med. Assoc.* **93**, 1735 (1929).
- Bordet, J.: Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. *Ann. Inst. Pasteur* **11**, 177 (1897).
- Bouffard, M. G.: Injection des couleurs de Benzidine aux animaux normaux. *Ann. Inst. Pasteur* **20**, 539 (1906).
- Briscoe, J. G.: An experimental investigation of the phagocytic action of the alveolar cells of the lung. *J. of Path.* **12**, 66 (1907).
- Bruyhnoghe, R. et N. Collon: Le blocage du système réticulo-endothelial dans l'infection récurrente. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 213 (1927).
- Bufalini, M.: Influenza della splenectomia sulla distruzione dei batteri nell' organism. *Sperimentale* **75**, 437 (1921).

- Bull, C. G.: The fate of typhoid bacilli when injected intravenously into normal rabbits. *J. of exper. Med.* **22**, 475 (1915).
- an C. M. Mc Kee: Antipneumococcus protective substances in normal chicken serum. *Amer. J. Hyg.* **1**, 284 (1921).
- Buschke, N. und H. Kroó: Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei *Recurrans* und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 47.
- Buxton, B. H. und J. C. Torrey: Studies in absorption. *J. med. Res.* **15**, 1 (1906).
- Bykowa, O.: Experimentelle Untersuchungen der Wirkung einiger Bakterien und Toxine auf die blutbereitenden Organe. *Virchows Arch.* **265**, 226 (1927); c. f. *Allg. Path.* **40**, 171 (1927).
- Califano, L.: Untersuchungen über die Speicherung im retikulo-endothelialen System mit kolloidalem Wismut. *Krkh.forschg* **6**, 77 (1928).
- Cannon, P. R., R. B. Baer, F. L. Sullivan and J. R. Webster: The influence of blockade of the reticulo-endothelial system on the formation of antibodies. *J. of Immun.* **17**, 441 (1929).
- and P. H. Mc. Clelland: The reticulo-endothelial system in the infectious anemia of albino rats. *Arch. of Path.* **7**, 787 (1929).
- und P. H. Mc. Clelland: Transmission of Bartonella infection in white rats. *J. inf. Dis.* **44**, 56 (1929).
- Carnot, P., L. Camus et H. Benard: Action empêchante des radiations ultra-violettes sur la vaccine du lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 457 (1926).
- Cantacuzène, J.: Recherches sur l'origine des précipitines. *Ann. Inst. Pasteur* **22**, 54 (1908).
- Carrel, A. and A. H. Ebeling: Pure cultures of large mononuclear leucocytes. *J. of exper. Med.* **36**, 365 (1922).
- und A. Ingebrigtsen: The production of antibodies by tissues living outside the organism. *J. of exper. Med.* **15**, 287 (1912).
- Cary, W. E. (1): The relation of hemophages to antibody production. *J. med. Res.* **43**, 399 (1922).
- (2): The fate of foreign erythrocytes introduced into the blood stream of rabbits. *J. inf. Dis.* **27**, 432 (1915).
- Castellani: Zitiert von Bieling. *Z. Hyg.* **37**, 381 (1901).
- Chuma, M. und K. Gujo: Eine histologische Untersuchung über das Leprom mittels Vitalfärbung. *Virchows Arch.* **240**, 469 (1923).
- Cionini, A. (1): Sulla influenza esercitata dal bloccaggio del sistema reticolo-endoteliale nella produzione di anticorpi. *Giorn. Batter.* **2**, 65 (1927).
- (2): Sulla influenza esercitata dal bloccaggio del sistema reticolo-endoteliale nella produzione di agglutinine. *Giorn. Batter.* **10**, 657 (1927).
- Clark, A. R.: The role of clasmatocytes in protection against the pneumococcus. *Arch. of Path.* **8**, 464 (1929).
- Cobbett, L. und W. S. Melsome: *Zbl. Path.* Zitiert von Gay.
- Coca, A. F., E. A. Russel und W. H. Baughman: The reaction of the rat to diphtheria toxin. *J. of Immun.* **6**, 387 (1921).
- Cohn, H.: Erfolgt die Antikörperbildung als Reflex oder nach Resorption des Antigens? *Z. Hyg.* **106**, 209 (1926).
- Collon, N. G. (1): L'influence du blocage du système réticulo-endothélial sur l'élimination du sérum étranger et la formation des précipitines. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 427 (1927).
- (2): L'influence du blocage sur la formation des agglutinines. *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 724 (1927).
- (3): De l'effet du blocage du système réticulo-endothélial sur l'immunité naturelle et acquise. *Arch. internat. Méd, expér.* **3**, 273 (1927).
- Corelli: Zitiert nach Bieling.
- Corrigan, M.: Antibody response to large and small doses of multiple and single antigens, and restimulation of specific antibody formation by heterologous antigens. *J. inf. Dis.* **37**, 549 (1925).
- Cunningham, R. S.: (1) Studies on the spleen. *Anat. Rec.* **23**, 13 (1922).
- (2): The physiology of the endothelial cell, especially its permeability under normal and pathological conditons. *Am. Rev. Tbc.* **9**, 491 (1924).

- D'Agata, G.: Sporotrichotisches Granulom und vitale Färbung. *Virchows Arch.* **230**, 667 (1921).
- Delater: De l'immunisation locale à l'immunité générale. *Presse méd.* **1924**, No 1, 3.
- Del Baere, L. J.: Salvarsan und Retikuloendothelium. *Wien. klin. Wschr.* **38**, 1130 (1925).
- Derman, G. L.: Experimentell-morphologische Beiträge zur Frage über die sogenannte Blockade des retikulo-endothelialen Systems. *Virchows. Arch.* **267**, 73 (1928).
- Deutsch, L.: Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. *Ann. Inst. Pasteur* **13**, 689 (1899).
- Dienes, L. und E. W. Schönheit: Local hypersensitiveness in tuberculous guinea pigs. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 32 (1926).
- Doerr, R.: Allergie und Anaphylaxie. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* 3. Aufl., **1**, 759 (1929).
- Dold, H. und H. Groß: Zur Frage der Wirkung einer tuberkulösen Infektion auf die Bildung von Hämolytinen. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, 343 (1927).
- Domagk, G.: Über die Bedeutung der Endothelien für die Abwehr von Infektionserregern und über die Entstehung des Amyloids. *Klin. Wschr.* **3**, 1338 (1924). *Virchows Arch.* **253**, 594 (1924).
- Durham, H. E.: The mechanisms of reaction to peritoneal infection. *J. of Path.* **4**, 338 (1897).
- Dustin, A. P.: Quelques mots à propos du blocage du système réticulo-endothélial. *Arch. internat. Méd. expér.* **3**, 681 (1927).
- Eastwood, A.: The capillary endothelium in relation to antibodies. *J. of Hyg.* **22**, 355 (1924).
- Eguchi, Ch.: Über die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektion II. *Z. Hyg.* **104**, 241 (1925).
- Ehrlich, W.: Studies on the lymphatic tissue. IV. *J. of exper. Med.* **49**, 361 (1929).
- Elek, L.: Experimentelle Untersuchungen über das retikulo-endotheliale System. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 4, 143.
- Elmer, Th. und J. Hammerschmidt: Über den Sitz der anaphylaktischen Reaktion. *Klin. Wschr.* **7**, 931 (1928).
- Elridge, A. R.: Foreign particles as a cause of blood crises and anemia. *Amer. J. Path.* **2**, 189 (1926).
- Emden, J. E. G. v.: Über die Bildungsstätte der agglutinierenden Substanzen bei der Infektion mit *Bac. aerogenes*. *Z. Hyg.* **30**, 355 (1899).
- Eppinger, H.: Das retikulo-endotheliale System. *Wien. klin. Wschr.* **35**, 333 (1922).
- und F. Stöhr: Zur Pathologie des retikulo-endothelialen Systems. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 31, 1541.
- Epstein, E.: Veränderungen am Retikuloendothel der Leber, Milz und Lymphknoten des Immuntieres (Kaninchen). *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 223 (1929).
- Evans, F. A.: *Bull. Hopkins Hosp.* **27**, 356 (1916).
- Evans, H. M.: The macrophages of mammals. *Amer. J. Physiol.* **37**, 443 (1915).
- F. B. Bowman and M. C. Winternitz: An experimental study of the histiogenesis of the miliary tubercle in vitally stained rabbits. *J. of exper. Med.* **19**, 283 (1914).
- and W. Schulemann: The action of vital stains belonging to the benzidine group. *Science (N. Y.)*, **39**, 443 (1914).
- Faber, H.: Die typhösen Knötchen in Leber, Milz und Knochenmark. *Beitr. path. Anat.* **68**, 458 (1921).
- Feldt, A.: Beiträge zur Frage Retikuloendothel und Chemotherapie. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 228 (1929).
- und C. Eisenmenger: Die Rolle des Retikulo-Endothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgang. II. *Mitt. Z. Hyg.* **109**, 410 (1928).
- und A. Schott: Die Rolle des Retikuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgang. *Z. Hyg.* **107**, 453 (1927).
- Fialho, A. und G. Pascheco: Influence du système réticuloendothélial sur la virulence bactérienne. *C. r. Soc. Biol.* **98**, 1562 (1928).
- Fischer, A. (1—2): Action of antigen on fibroblasts in vitro. *J. of exper. Med.* **36**, 535; **35**, 661 (1922).

- Fodor, I. und E. Rigler: Das Blut mit Typhusbacillen infizierter Tiere. Zbl. Bakter. Orig. **23**, 930 (1898).
- Foot, N. Ch. (1): The macrophages of the loose connective tissue. J. med. Res. **40**, 353 (1919).
- (2): Studies on endothelial reactions. I—VII. J. of exper. Med. **32—37** (1920/23).
- Ford, W. W. and C. P. Eliot: The transfer of rat anemia to normal animals. J. of exp. Med. **48**, 475 (1928).
- Forssman, J. und Th. Skoog: The reverse anaphylaxis and the carotal complex of symptoms in their relation to China ink. Act. path. scand. (Københ.) **2**, 55 (1925).
- Forster, G. F.: A comparative study of precipitinogen and precipitin curves. J. inf. Dis **32**, 105 (1923).
- Fraenkel, E.: Experimentelle Beiträge zum Studium der Anaphylaxie und der parenteralen Eiweißzufuhr. Krkh.forschg **2**, 335 (1925).
- und K. Grüneberg: Experimentelle Untersuchungen über die Rolle der Leber und des retikulo-endothelialen Apparates bei der Agglutininbildung. Z. exper. Med. **41**, 581 (1924).
- France, E. H.: Hémohistioblastes et leurs dérivés monocytiques, lymphocytiques et granulocytiques, dans la rate et dans le sang circulant d'enfants affectés de leishmaniose. C. r. Soc. Biol. Paris **83** (1920).
- Fraser, D.: De l'influence des injections de Wasserblau sur le développement de l'immunité antitoxique chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. **99**, 561 (1928).
- Freedlander, S. O. and J. A. Toomey: The role of clasmatoocytes and connective tissue cells in non-specific local cutaneous immunity to staphylococcus. J. of exper. Med. **47**, 663 (1928).
- Freund, J. (1): On the role of the reticuloendothelial system in the tuberculin hypersensitiveness. J. of Immun. **11**, 383 (1926).
- (2): The sensitiveness of tuberculous guinea pigs one month old to the toxicity of tuberculin. J. of Immun. **17**, 465 (1929).
- Friedemann, U.: Schwächung der Resistenz gegen Infektionen durch die Serumkrankheit. Z. Hyg. **110**, 144 (1929).
- Fujoka: Abstracted in Jap. med. World **5**, 319 (1922).
- Gaskell, T. F. und W. L. Millar: Studies on malignant malaria in Macedonia. Quart. J. Med. **13**, 381 (1920).
- Gay, F. P. (1): On local and general immunity. J. of Immun. **8**, 1 (1923).
- (2): Local or tissue immunity. Arch. Path. a Labor. Med. **1**, 590 (1926).
- (3): Local and tissue immunity. Chapter 67, The newer knowledge of Bacteriology and Immunology. Univ. Chicago Press. **1928**.
- (4): Local resistance and local immunity to bacteria. Physiologic. Rev. **4**, 191 (1924).
- und A. Clark (1): Clasmatoocytes and passive immunity to streptococcus. J. inf. Dis. **36**, 233 (1925).
- (2): The reticulo-endothelial system in relation to antibody production. J. amer. med. Assoc. **83**, 1296 (1924).
- (3): The bactericidal action of pleural exudates. Arch. Path. a Labor. Med. **1**, 847 (1926).
- (4): A possible method of enhancing the therapeutic action of antibacterial serums. Science (N. Y.) **69**, 604 (1929).
- (5): A comparison of indifferent substances and specific antigen in production of local streptococcus immunity. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 20 (1926).
- und R. W. Linton: A histological basis for local resistance and immunity to streptococcus. Arch. Path. a. Labor. Med. **1**, 857 (1926).
- und L. F. Morrison: Clasmatoocytes and resistance to streptococcus infection. J. inf. Dis. **33**, 338 (1923).
- und B. Rhodes: Experimental erysipelas. Studies in streptococcus infection and immunity. IV. J. inf. Dis. **31**, 101 (1922).
- Gaza, W. v.: Vitalfärbung des Wundgewebes. Klin. Wschr. **3**, 870 (1924).
- Gerlach, W.: Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. IV. Krkh.forschg **6**, 279 (1928).
- und W. Finkeldey (1—2): Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. I. und II. Krkh.forschg **4—6**, 29 u. 131 (1927/28).

- Gerlach, W. und W. Haase: Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. III. *Krkh.forschg* **6**, 143 (1928).
- Gildemeister, E. und G. Heuer: Über den Nachweis des Vaccinevirus im Blute nach cutaner Infektion. *Zbl. Bakter. Orig.* **105**, 86 (1927).
- Giraud et Candièrre: Lésion histologique du Kala-Azar chez l'enfant. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 885 (1926).
- Goldmann (1): Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus. *Brun's Beitr.* **64**, 192 (1909).
- (2): Neuere Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus. Tübingen 1912.
- Goldmann, A.: Über die Bedeutung des Retikuloendothels für die Generalisierung des Vaccinevirus. *Zbl. Bakter. Orig.* **105**, 333 (1928).
- Gonder, R. und E. Rodenwaldt: Experimentelle Untersuchungen über Affenmalaria. *Zbl. Bakter. Orig.* **54**, 236 (1910).
- Graeff, S.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Pathogenese des Typhus abdominalis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **125**, 353 (1918).
- Gratia, A.: Phagocytose et immunité locale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 219 (1923).
- Gromelski, A.: Die cellulären Abwehrvorgänge des großen Netzes gegenüber Tuberkelbacillen und die Abhängigkeit der spezifischen Gewebsreaktion von der Zustandsänderung der Bacillen. *Krkh.forschg* **3**, 355 (1926).
- Grüneberg, T.: Die entzündlichen Reaktionen bei Erst- und Reinfektion mit schwach virulenten Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen. *Krkh.forschg* **5**, 329 (1927).
- Haan, J. de: Die Speicherung saurer Vitalfarbstoffe in den Zellen mit Beziehung auf die Probleme der Phagocytose und der Zellpermeabilität. *Arch. ges. Physiol.* **201**, 393 (1923).
- Hahn, M.: Natürliche Immunität (Resistenz). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Uhlenhuth*. 3. Aufl., Bd. 1, S. 663. Berlin-Jena-Wien 1928.
- und E. v. Skramlik: Serologische Versuche mit Antigenen und Antikörpern an der überlebenden, künstlich durchströmten Milz. *Biochem. Z.* **131**, 315 (1922).
- Halber, W., H. Hirzfeld und M. Mayzner: Beiträge zur Konstitutionsserologie II. *Z. f. Immun.forschg* **53**, 391 (1927).
- Halberstädter, L. und O. Wolfsberg: Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die vitale Färbbarkeit der Gewebe. *Fortschr. Röntgenstr.* **29**, 545 (1922).
- Hammerschmidt, J.: Die Rolle des Gefäßendothels bei septischen Prozessen. *Z. Immun.forschg* **54**, 205 (1928).
- Hartley, P.: The effect of radiation on the production of specific antibodies. *Brit. J. exper. Path.* **5**, 306 (1924).
- Heinrich, v.: Der anaphylaktische Shock nach der Bestrahlung des sensibilisierten Tieres. *Zbl. Bakter. Orig.* **70**, 421 (1913).
- Heinz: Über Reizmittel für die blutbildenden Organe. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 25, 674.
- Hektoen, L. (1): Phagocytosis of red corpuscles. *J. inf. Dis.* **3**, 721 (1906).
- (2): Opsonins distinct from other antibodies. *J. inf. Dis.* **6**, 78 (1909).
- (3): The influence of X-rays on the production of antibodies. *J. inf. Dis.* **17**, 415 (1915).
- (4): Further observations on the effects of Roentgenization and splenectomy on antibody production. *J. inf. Dis.* **27**, 23 (1920).
- (5): The effect of benzene on the production of antibodies. *J. inf. Dis.* **19**, 69 (1916).
- (6): Further studies on the effect of the roentgen ray on antibody formation. *J. inf. Dis.* **22**, 28 (1918).
- and H. J. Corper (1): The influence of thorium X on antibody formation. *J. inf. Dis.* **26**, 330 (1920).
- — (2): The formation of antibodies to sheep blood in experimental tuberculosis of rabbits. *J. inf. Dis.* **37**, 82 (1925).
- Herxheimer, G.: Über die Leprazellen. *Virchows Arch.* **245**, 403 (1923).
- Herzog, G.: Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. *Klin. Wschr.* **1923**, Nr. 15, 684; **3**, 535 (1924).
- Höber, R.: *Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe*. 6. Aufl. Leipzig 1926.
- Höhn, E., L. Tschertkow und W. Zipp: Der Nachweis des Vaccinevirus im Blute durch Blockade des Retikuloendothels. *Z. Hyg.* **106**, 624 (1926).

- Homuth, O.: Die Rolle der normalen und der vermehrten Gewebsflüssigkeit bei der Trypanblaufärbung. *Z. exper. Med.* **62**, 492 (1928).
- Howell, K. M. (1): The failure of antibody production in leukemia. *Arch. int. Med.* **26**, 706 (1920).
- (2): Origin of antibodies. *Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*, University Press. Chicago 1928.
- und P. A. Beverley: Effect of multiple injections of different materials on the R.E.S. and on the immunity response. *J. inf. Dis.* **44**, 298 (1929).
- und L. E. Tower: Effect of Reticulo-Endothelial blockade on agglutinin formation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 759 (1926).
- Hu, C. H. und J. R. Cash: Considerations on the relationship of the reticulo-endothelial system to Kala-azar. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 469 (1927).
- Huntoon, F. M. und S. H. Craig: Polyvalent antibody response to multiple antigens. *J. of Immun.* **6**, 234 (1921).
- Hussey, R. G.: General leucocytic response of the guinea pig during the reaction of artificial immunity in experimental tuberculous infection. *J. of exper. Med.* **33**, 337 (1921).
- Imai, K.: Studien über Beeinflussung der Antikörperbildung in Gemischen von Antigenen (Konkurrenz der Antigene). *Z. Immun.forsch* **43**, 312 (1925).
- Isaacs, M. L.: The effect of dye blockade on anaphylaxis and antibody formation in guinea pigs. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 185 (1925).
- Isaëf, B.: Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumococque. *Ann. Inst. Pasteur* **7**, 260 (1893).
- Ito, H.: The fate of staphylococcus pyogenes aureus introduced intravenously into actively immunized dogs; and of killed bacteria introduced intravenously into normal dogs. *J. med. Res.* **39**, 189 (1917).
- Jacob, G.: Experimentelle Veränderungen des retikulo-endothelialen Systems durch Infektionserreger. *Z. exper. Med.* **47**, 652 (1925).
- Jaffé, R. (1): Zur Histogenese der typhösen Leberveränderungen. *Virchows Arch.* **228**, 366 (1920).
- (2): Die Lehre von den Retikuloendothelien. *Wien. klin. Wschr.* **35**, 595 (1922).
- (3): The reticulo-endothelial system. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **4**, 45 (1927).
- (4): Begriff und Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems. *Dtsch. med. Wschr.* **55**, 215 (1929).
- und S. L. Berman: The relations between Kupffer cells and liver cells. *Arch. of Path.* **5**, 1020 (1928).
- Jakuschewitch: Über Hämolyse bei entmilzten Tieren. *Z. Hyg.* **47**, 407 (1904).
- Jancso, N. v. jr. (1): Eine neue histochemische Methode zur biologischen Untersuchung des Salvarsans und verwandter Arsenobenzolderivate. *Z. exper. Med.* **61**, 63 (1928).
- (2): Die Bedeutung der retikulo-endothelialen Speicherung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate vom Standpunkt der chemotherapeutischen Wirkung. *Z. exper. Med.* **65**, 98 (1929).
- Jarotzky, A.: Morphologische Veränderungen in der Milz nach der Infektion bei passiv immunisierten Tieren. *Virchows Arch.* **191**, 112 (1908).
- Jatta, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. *Z. Hyg.* **33**, 185 (1900).
- Jelin, W. (1—4): Studien über den Mechanismus der natürlichen Immunität. I.—IV. *Zbl. Bakter. Orig.* **96—98**, 227, 232, resp. 86 u. 411 (1925/26).
- (5—7): Zur Frage über den Mechanismus der abdominal typhösen Infektion und erworbenen Immunität. I.—III. *Zbl. Bakter. Orig.* **47**, 199, 462; **49**, 354 (1926).
- O. Rosenblatt und S. Brinn: Beiträge zum Studium der Beeinflussung der Antikörpererzeugung durch Blockade des retikulo-endothelialen Systems. *Z. Immun.forsch* **59**, 52 (1928).
- Jensen, J.: Zitiert von Gay. *Arch. klin. Chir.* **69**, 1134 (1903); **70**, 91.
- Jimenez de Asua, F., R. L. Dios, J. A. Zuccarini und M. J. Kuhn: Intervention du système réticulo-endothélial dans la tristeza. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1341 (1927).
- und M. J. Kuhn: Salvarsan et système réticulo-endothélial. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 242 et 1414 (1928).

- Jones, F. S.: The liver as a source of bacterial agglutinins. *J. of exper. Med.* **41**, 767 (1925).
- Jungeblut, C. W. (1—2): The role of the reticulo-endothelial system in immunity. *IV.—V. J. of exper. Med.* **46**, 609; **47**, 261 (1927/28).
- (3) The inhibition of anaphylactic shock by the intravenous injection of neoarsphenamine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 368 (1928).
- (4): Über die Beziehungen zwischen retikulo-endothelialelem System und chemotherapeutischer Wirkung. *Z. Hyg.* **107**, 357 (1927).
- (5): Erwiderung auf den Artikel von J. L. Kritschewski: Über noch unbekannte Funktion des retikulo-endothelialen Systems. *Z. Immun.forschg* **60**, 480 (1929).
- und J. A. Berlot (1—3): The role of the reticulo-endothelial system in immunity. *I.—III. J. of exper. Med.* **43**, 613, 797; **44**, 129 (1926).
- und B. Mc Ginn: The effect of endothelial blockade on the distribution and storage of neoarsphenamine. *J. of exper. Med.* **51**, 5 (1930).
- und G. Newnan: The effect of local and systemic blockade on the toxic action of Forssman sera in guinea pigs. *J. of exper. Med.* **51**, 15 (1930).
- Kagan, M.: Die Speicherung von Vitalfarbstoffen im retikulo-endothelialen System. *Z. exper. Med.* **57**, 111 (1927).
- Kanai, S.: Zitiert von Gay. *Verh. jap. path. Ges.* **9**, 126 (1919).
- Kartacheff, E. V.: Observations sur les globules blancs du sang dans la fièvre récurrente. *Ann. Inst. Pasteur* **39**, 969 (1925).
- Katsunuma, S. und K. Sumi: Cellules réticulo-endothéliales et immunité locale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1401 (1924).
- Kauffman, F.: Die örtlich-entzündliche Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände. *Krkh.forschg* **2**, 372 u. 448 (1926).
- Kellert: On the increased susceptibility of x-rayed guinea pigs to inoculation with tubercle bacilli. *J. med. Res.* **39**, 93 (1918).
- Kikuth, W. (1): Studien zur Bedeutung der Milz als Abwehrorgan bei Infektionskrankheiten. *Klin. Wschr.* **6**, 406 (1927).
- (2): Piroplasmose bei Affen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **31**, 37 (1927).
- und P. Regendanz: Über die Beziehungen der chemotherapeutischen Mittel zum Retikuloendothel. *Z. Immun.forschg* **61**, 422 (1929).
- Kiyono, K.: Die vitale Carminspeicherung. Jena: Gustav Fischer 1914.
- Kligler, I. J. und L. Olitzki: Antikörperbildung junger und erwachsener Tiere. *Z. Hyg.* **110**, 459 (1929).
- und I. Weizmann: The nature of immunity to a protozoan infection. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 355 (1926).
- Klinge, F. (1): Versuche über die Auslösbarkeit hyperergischer Entzündungserscheinungen an überlebenden Organen sensibilisierter Kaninchen. *Krkh.forschg* **3**, 174 (1926).
- (2): Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der lokalen Serumüberempfindlichkeit durch Eingriffe am aktiven Mesenchym. *Krkh.forschg* **5**, 308 u. 458 (1927).
- Klopstock, A.: Über den Einfluß des Manganchlorürs auf die Anaphylaxie. *Klin. Wschr.* **4**, 312 (1925).
- Kobayashi, K.: Recherches sur la formation des agglutinines. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 599 (1926).
- und T. Shiwotsu: A study on the location of the formation of agglutinins. *Jap. med. World* **5**, Nr 2 (1925).
- Kobzarenko: Recherches sur la fixation des toxines par les leucocytes. *Ann. Inst. Pasteur* **29**, 190 (1915).
- Koch, J.: Die Tätigkeit und die Bedeutung der Capillarendothelien bei der hämatogenen Allgemeininfektion. *Z. Bakter. Orig.* **89**, Beih. 243 (1922).
- Kolpikow, N. W.: Der Einfluß der zur Zeit der Infektion schon lang vollendeten Splenektomie auf den therapeutischen Effekt des Salvarsans. *Z. Immun.forschg* **48**, 182 (1926).
- Konrich: Beitrag zur Wirkung von Röntgen- und Ultraviolettstrahlen auf Antikörper in vivo und vitro. *Z. Bakter. Orig.* **95**, 237 (1925).
- Koster, H.: The relation of the reticulo-endothelial system to the blood platelet count. *J. of exper. Med.* **44**, 75 (1926).
- Kostyorko, D. S.: Der Einfluß der Blockade des retikulo-endothelialen Systems auf das phagozytäre Vermögen der Leukocyten. *Z. Immun.forschg* **59**, 73 (1928).

- Kraus, R. und J. Schiffman: Sur l'origine des anticorps, Précipitines et agglutinines. *Ann. Inst. Pasteur* **20**, 225 (1906).
- Kritschewski, J. L. (1): Das retikulo-endotheliale System und Chemotherapie. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, Beih., 214 (1927).
- (2): Über eine bisher noch unbekannte Funktion des retikulo-endothelialen Systems. I. und V. *Z. Immunforsch* **53**, 506 (1927); **59**, 1 (1928).
- und J. S. Meersohn: Über die Zusammenhänge zwischen dem therapeutischen Effekt und dem retikulo-endothelialen Apparat. *Z. Immunforsch* **47**, 407 (1926).
- und P. L. Rubinstein: Über die Natur der Immunität beim Rückfallfieber. *Z. Immunforsch* **51**, 27 (1927).
- und S. Schapiro: Über die Natur der Immunität bei Rückfallfieber III. *Z. Immunforsch* **56**, 308 (1928).
- und L. Schwarzmann: Die Bedeutung des retikulo-endothelialen Apparates bei Infektionskrankheiten. *Z. Immunforsch* **56**, 322 (1928).
- Krumbhaar, E. B. (1): Experimental Trypanosomiasis. T. equiperdum infection in the dog. *J. inf. Dis.* **22**, 34 (1918).
- (2): Functions of the spleen. *Physiologic. Rev.* **6**, 160 (1926).
- und T. H. Musser, jr.: The effect of splenectomy on the hemopoietic system of *Maccacus rhesus*. *Arch. int. Med.* **31**, 686 (1923).
- Kuczynski, M. (1): Versuche über die Änderung der Zelldurchlässigkeit während des Lebens. *Klin. Wschr.* **2**, 2130 (1923).
- (2): Leberbefunde bei Fleckfieberkranken. *Klin. Wschr.* **1**, 8 (1922).
- E. Tennenbaum und A. Werthe mann: Untersuchungen über Ernährung und Wachstum der Zellen erwachsener Säugetiere im Plasma unter Verwendung wohlcharakterisierter Zusätze an Stelle von Gewebsauszügen. *Virchows Arch.* **258**, 686 (1925).
- und E. K. Wolff: Untersuchungen über die experimentelle Streptokokkeninfektion der Maus. *Berl. klin. Wschr.* **777** u. **804** (1920).
- Kuczynski, M. H.: Edwin Goldmanns Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses auf Grund nachgelassener Präparate dargestellt und durch neue Versuche ergänzt. *Virchows Arch.* **239**, 185 (1922).
- Kudicke, R., A. Feldt und W. A. Collier: Untersuchungen über die Spirochäten aus Blut und Liquor von Recurrenkranken und über die Heilungsvorgänge beim Recurrens. *Z. Hyg.* **102**, 135 (1924).
- Kurlow: Über die Bedeutung der Milz im Kampf mit den ins Blut eingedrungenen Mikroorganismen. *Arch. f. Hyg.* **9**, 450 (1889).
- Kurosu, S.: Ein histochemischer Goldnachweis, zugleich ein Beitrag zur Frage nach der Verteilung und Ausscheidung des Sanocrysin in gesunden und tuberkulösen Körper. *Z. exper. Med.* **57**, 77 (1927).
- Kuschnarjew, M. A.: Infektion und Immunität der Haut unter Blockadebedingungen. *Z. Immunforsch* **60**, 205 (1929).
- Kusnetowsky, N.: Über vitale Färbung von Bindegewebszellen bei Fettresorption. *Arch. mikrosk. Anat.* **97**, 32 (1923).
- Kyes, P.: The natural resistance of the pigeon to the pneumococcus. *J. inf. Dis.* **18**, 277 (1916).
- Lacassagne, A. und J. Lattès: Localisation histologique du polonium à l'intérieur des organes hémapoietiques. *C. r. Soc. Biol.* **90**, 487 (1924).
- und A. Paulin: Influence des injections de corps radioactifs sur la formation des anticorps. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 327 (1926).
- Lang, F. J.: Reaction of living tissue to tuberculous infection in vitro. *J. inf. Dis.* **37**, 430 (1925).
- Lannoy, L. und M. Lévy-Bruhl: Sur la résistance des poules à l'infection, par le spirochaeta gallinarum après thyroïdectomie ou splenectomie. *Ann. Inst. Pasteur* **29**, 213 (1915).
- Lawless: Zit. von Aschoff.
- Ledingham, J. G. G.: The role of the reticulo-endothelial system of the cutis in experimental vaccinia and other infections. *Experiments with India Ink. Brit. J. exper. Path.* **8**, 12 (1927).

- Le Fèvre de Arrie, M.: Action empêchante des rayons X sur la vaccination expérimentale du lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 208 (1927).
- Leites, S. und A. Raibow: Zur Frage der Blockade des retikulo-endothelialen Systems und dessen funktioneller Prüfung. Z. exper. Med. **58**, 314 (1927).
- Lepehne, G.: Pathogenese des Ikterus. Erg. inn. Méd. **20**, 221 (1921).
- Levin, J.: The influence of the spleen on natural or acquired hemolytic properties of blood serum. J. med. Res. **8**, 116 (1902).
- Lewis, P. A. und D. Loomis (1): Allergic Irritability. The formation of anti-sheep hemolytic amboceptor in the normal and tuberculous guinea pig. J. of exper. Med. **40**, 503 (1924).
- (2): Allergic Irritability. III. The influence of chronic infections and of trypan blue on the formation of specific antibodies. J. of exper. Med. **43**, 263 (1926).
- und A. G. Margot: The function of the spleen in the experimental infection of albino mice with bacillus tuberculosis. J. of exper. Med. **19**, 187 (1914).
- Linton, R. W. (1): Mobilization and transfer of plasmatocytes. Arch. of Path. **5**, 787 (1928).
- (2): The reticulo-endothelial system in protozoan infections. Arch. of Path. **8**, 488 (1929).
- Lippman: Studien an aleukocytären Tieren. I. und II. Z. Immun.forschg **24**, 107 (1915/16).
- und Plesch: Sind die Leukocyten die Quelle der Komplemente? Z. Immun.forschg **17**, 548 (1913).
- Lisgunowa, A. W. (1): Über noch unbekannte Funktion des retikulo-endothelialen Systems. IV. Z. Immun.forschg **57**, 292 (1928).
- (2): Über die Natur der Immunität beim Rückfallfieber. IV. Z. Immun.forschg **58**, 93 (1928).
- und A. P. Butjagina: Über die Natur der Immunität beim Rückfallfieber. II. Z. Immun.forschg **51**, 56 (1927).
- Louros, N.: Die Bedeutung des Retikuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Klin. Wschr. **7**, 996 (1928).
- und H. E. Scheyer (1): Die Bedeutung des Retikuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Leipzig: Georg Thieme 1928.
- (2): Die Streptokokkeninfektion, das Retikuloendothelialsystem, ihre Beziehungen und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. I.—VII. Z. exper. Med. **52**, **53**, **55**, **57** (1927/28).
- Löwenthal, H. und G. Micseh: Phagocytoseversuche mit Milzmakrophagen in der Gewebekultur. Z. Hyg. **110**, 150 (1929).
- London: Zit. von Bieling.
- Lubarsch, O.: Zur Kenntnis des makrophagen (retikulo-endothelialen) Systems. Verh. dtsh. path. Ges. **1921**, 63.
- Luedke, H.: Über Antikörperbildung in Kulturen lebender Körperzellen. Berl. klin. Wschr. **1912**, 1034.
- Luckhardt, A. and F. C. Becht: The relation of the spleen to the fixation of antigens. Amer. J. Physiol. **28**, 257 (1911).
- Lurie, M. B.: The fate of tubercle bacilli in various organs of the rabbit. Sci. Proc. Amer. J. Path. **4**, 624 (1928).
- Luzzato: Zit. von Schittenhelm und Erhardt.
- Mc Junkin, F. A. (1): Origin of mononuclear phagocytes of peritoneal exudates. Amer. J. Path. **1**, 305 (1925).
- (2): Tuberculosis in guinea pigs with an experimentally produced endothelial leucocytosis. J. med. Res. **42**, 201 (1921).
- Mackie, T. J.: Nonspecific stimulation of a natural antibody. J. of Hyg. **24**, 176 (1925).
- Madsen, Th. und J. R. Moersch: Die Sanocrysinbehandlung bei experimenteller Tuberkulose. Z. Hyg. **107**, 167 (1927).
- Mallory, F. B.: A histological study of typhoid fever. J. of exper. Med. **3**, 611 (1898).
- Mallory, T. B. and A. Marble: Local immunization of rabbits to cutaneous infection with Staphylococcus aureus. J. of exper. Med. **42**, 465 (1925).
- Manwaring, W. H.: Parenteral denaturation of antigens. J. amer. med. Assoc. **90**, 2090 (1928).

- Manwaring, W. H., W. H. Boyd und R. C. Chilcote: Study of bacterial products by means of excised mammalian heart. II. *J. inf. Dis.* **32**, 309 (1923).
- — und S. Ikami: Study of bacterial products by means of excised mammalian heart. I. *J. inf. Dis.* **32**, 307 (1923).
- and J. Bronfenbrenner: Intraperitoneal lysis of tubercle bacilli. *J. of exper. Med.* **18**, 601 (1913).
- R. C. Chilcote und V. M. Hosepian: The endothelial factor in anaphylaxis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **20**, 273 (1923).
- und H. C. Coe: Endothelial opsonins. *J. of Immun.* **1**, 401 (1916).
- und W. Fritschen: Study of microbic tissue affinity by perfusion methods. *J. of Immun.* **8**, 83 (1923).
- F. I. O'Neill, K. W. Thompson und L. G. Dobson: Pulmonary immunization. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1729 (1925).
- Marchand, F.: Über Clasmatocyten, Mastzellen und Phagocyten des Netzes. *Verh. dtsh. path. Ges.* **4**, 124 (1901).
- Martland, H. S., P. Coulon und J. P. Knep: Storage of insoluble products of radium and mesothorium in the reticulo-endothelial system. *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1770 (1925).
- Mathes, M. E. und E. W. Schultz: Elimination of streptococci in the blood stream through the biliary system in the dog. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 155 (1925).
- Mautner, H.: Über die Bedeutung der Milz für den anaphylaktischen Shock beim Hunde. *Arch. f. exper. Path.* **82**, 116 (1917).
- Maximow, A. (1): Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. VIII. *Arch. mikrosk. Anat.* **97**, 283 (1923).
- (2): The morphology of the mesenchymal reaction. *Arch. of Path.* **4**, 557 (1927).
- Mayer, M., W. Borchhardt und W. Kikuth: Die durch Milzexstirpation auslösbare infektiöse Rattenanämie (Ätiologie, Pathologie und Chemotherapie). *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 13 u. 30; *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **31**, Beih., 291 (1927).
- Meersohn, J.: Die Streptokokkensepsis und das retikulo-endotheliale System. *Z. Immunforsch.* **54**, 313 (1928).
- Meleney, H. E.: Relapse phenomena of spironema recurrentis. *J. exper. Med.* **48**, 65 (1928).
- Memmesheimer, A.: Über die Funktionsprüfung der Abfangsorgane des retikulo-endothelialen Systems. *Klin. Wschr.* **5**, 1039 (1926).
- und G. H. Kloevekorn: Über die Funktionsprüfung der Abfangsorgane des retikulo-endothelialen Systems bei der Lues. *Klin. Wschr.* **4**, 2204 (1925).
- Mera, R.: Über hemmende und fördernde Faktoren auf die homogenetische und heterogenetische Antikörperbildung. *Z. Immunforsch.* **46**, 439 (1926).
- N. Kovacs und R. Kraus: Über antikörperhemmende Wirkungen normaler Sera bei Immunisierung mit homogenetischen Antigenen. II. *Z. Immunforsch.* **45**, 1 (1926).
- Mestiz, W.: Zur Frage der Leberveränderungen bei Typhus und Paratyphus. *Virchows Arch.* **244**, 498 (1923).
- Métalnikov, S.: Rôle des réaction de défense dans l'immunité. *Z. Immunforsch.* **61**, 27 (1929).
- und V. Secreteva: Phagocytose et destruction des bacilles tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, 300 (1927).
- Metschnikoff, E. (1): L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901.
- (2): Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentelle Grundlagen. *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann.* 2. Aufl., Bd. 2, S. 655. 1913.
- Meyer, H. (1): Versuche über den Einfluß vitaler Speicherung auf die Anaphylaxie. *Z. Hyg.* **106**, 587 (1926).
- (2): Weitere Untersuchungen über die Bedeutung des Retikuloendothels für die Immunität. *Z. Hyg.* **106**, 124 (1926).
- Meyer, K. und H. Löwenthal: Untersuchungen über Antikörperbildung in Gewebekulturen. *Z. Immunforsch.* **54**, 409 (1928).
- (2): Untersuchungen über Anaphylaxie an Gewebekulturen. *Z. Immunforsch.* **54**, 420 (1928).

- Meyer, K. F., N. M. Neilson und M. L. Feusier (1): A comparative study of the infections produced by intravenous injection of typhoid and paratyphoid A und B bacilli in normal and immunized rabbits. *J. inf. Dis.* **28**, 408 (1921).
- (2): The mechanism of gall bladder infections in laboratory animals. *J. inf. Dis.* **28**, 456 (1921).
- M'Gowan, J. P. (1): The fate of hen corpuscles when injected intravenously into rabbits with some considerations as to the seat of the formation of immune body. *J. of Path.* **14**, 379 (1910).
- (2): Some investigations into the problem of the origin of immune body. *J. of Path.* **15**, 262 (1911).
- Migay, F. J. und J. R. Petroff: Über experimentell erzeugte Eisenablagerungen und vitale Carminfärbung beim Kaninchen. *Arch. mikrosk. Anat.* **97**, 54 (1923).
- Miller, C. Ph., jr.: Untersuchungen über die sogenannte lokale Immunität bei experimenteller Staphylokokken- und Streptokokkeninfektion der Haut. *Z. Hyg.* **107**, 253 (1927).
- Moellendorff, W. v. (1): Die Speicherung saurer Farben im Tierkörper, ein physikalischer Vorgang. *Kolloid-Z.* **18**, 81 (1916).
- (2): Die Bedeutung von sauren Kolloiden und Lipoiden für die vitale Farbstoffbindung in den Zellen. *Arch. mikrosk. Anat.* **90**, 503 (1918).
- Moldovan, J. und M. Zolog: Réduction de l'hypersensibilité et modification du choc anaphylactique chez le cobaye. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 1242 (1923).
- Moreschi, C.: Über antigene und pyrogene Wirkung des Typhusbacillus bei leukämischen Kranken. *Z. Immunforsch.* **21**, 410 (1914).
- Morris und Bullock: Zit. von Krumbhaar. *Ann. Surg.* **70**, 573 (1919).
- Motahashi, S.: Fixed-tissue phagocytosis. *J. med. Res.* **43**, 419 (1922).
- Murata, M.: Zit. von Aschoff.
- Murphy, J. und Ellis: Experiments on the role of lymphoid tissue in the resistance to experimental tuberculosis in mice. *J. of exper. Med.* **20**, 397 (1914).
- Murphy, J. B. und E. Sturm: A comparison of the effects of x-ray and dry heat on antibody formation. *J. of exper. Med.* **41**, 245 (1925).
- Murray, E. G. D.: Some aspects of meningococcal virulence. *J. of Hyg.* **22**, 175 (1923).
- Musante, E.: Studio sui rapporti tra sistema reticulo-endoteliale e anafilassi. *Biochemica e Ter. sper.* **11**, 87 (1924).
- Mutermilch, S.: Sur l'origine des anticorps chez les cobayes trypanosomiés. *Ann. Inst. Pasteur* **25**, 776 (1911).
- Nagao, K. (1): The fate of killed nonhemolytic streptococci injected into the blood and the resulting cellular changes. *J. inf. Dis.* **27**, 327 (1920).
- (2): The fate of india ink injected into the blood. *J. inf. Dis.* **27**, 527 (1920).
- Nakahara, W.: The function of macrophages in local resistance to bacterial infections. *J. of exper. Med.* **42**, 203 (1925).
- Nasta, M. (1): Recherches sur le rapport entre la sensibilité à la tuberculine et l'immunité dans la tuberculose du cobaye. Action des rayons ultraviolets sur ces deux facteurs. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1462 (1928).
- (2): Influence du blocage du système réticulo-endothélial sur l'évolution de la tuberculose expérimentale par le bacille d'origine humaine chez le lapin. *C. r. Soc. Biol.* **99**, 1089 (1928).
- und M. Blechmann: Nombre des leucocytes et formule leucocytaire chez le cobaye tuberculeux soumis à l'action des rayons ultraviolets. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1635 (1928).
- Neufeld, F.: Über die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektionen und ihre Ursachen. *Z. Hyg.* **103**, 471 (1924).
- und H. Meyer: Über die Bedeutung des Retikuloendothels für die Immunität. *Z. Hyg.* **103**, 595 (1924).
- Nikolaëff, N. und D. Tichomir off: Immunität, Infektion und Anaphylaxie als Funktionsäußerungen des retikulo-endothelialen Systems.
- Nirenstein, E.: Über das Wesen der Vitalfärbung. *Pflügers Arch.* **179**, 233 (1920).
- Nissen, R. (1): Zur Frage der Wirkung von Schutzkolloiden bei kolloiden Metallösungen. *Z. exper. Med.* **28**, 193 (1922).

- Nissen, R. (2): Der Einfluß kolloidal gelöster Metalle auf die blutbereitenden Organe, mit besonderer Berücksichtigung des retikulo-endothelialen Systems. *Klin. Wschr.* **1**, 1986 (1922).
- Noetzel, W.: Zitiert von Gay. *Arch. klin. Chir.* **57**, 311 (1898); **80**, 679 (1906).
- Oberling, Ch.: Le système réticulo-endothélial. *Ann. d'Anat. path.* **1**, 87 (1924).
- Oeller, H. (1): Über die Bedeutung der Zellfunktion bei Immunitätsvorgängen. *Dtsch. med. Wschr.* **49**, 1287 (1923).
- (2): Über die Bedeutung reaktiver entzündlicher Vorgänge bei bakteriellen Allgemeininfektionen. *Münch. med. Wschr.* **71**, 218 (1924).
- (3) Experimentelle Studien zur pathologischen Physiologie des Mesenchyms und seiner Stoffwechselleistungen bei Infektionen. *Krkh.forschg* **1**, 28 (1925).
- Oerskov, J. (1): Recherches sur le sort des bacilles tuberculeux plus ou moins virulents chez des lapins après injection intraveineuse. *C. r. Soc. Biol.* **95**, 1215 (1926).
- (2): Observations sur la propriété phagocytaire des endothéliums capillaires. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 959 (1925).
- A. Jensen und K. Kobayashi: Studien über die Breslau-Infektion der Mäuse, speziell mit Rücksicht auf die Bedeutung des Retikuloendothelialgewebes. *Z. Immun.forschg* **55**, 34 (1928).
- und O. Moltke: Studien über den Infektionsmechanismus bei verschiedenen Paratyphusinfektionen an weißen Mäusen. *Z. Immun.forschg* **59**, 357 (1928).
- und A. Schmidt: Verlauf der experimentellen Ratininfektion bei Mäusen mit Versuchen einer Metallsalztherapie ad modum Walbum. *Z. Immun.forschg* **55**, 69 (1928).
- Oesterlin, E. J.: Experimental Studies with pyocyanus filtrates. *J. of Immun.* **16**, 359 (1929).
- Okuneff, N.: Untersuchungen über Funktion der Zellen des retikulo-endothelialen Apparates. Ein Beitrag zum Permeabilitätsproblem. *Biochem. Z.* **195**, 28 (1928).
- Oliver, J.: Origin of lepra cells. *J. of exper. Med.* **43**, 233 (1926).
- Opie, E. L.: The fate of antigen in an animal immunized against it. *J. exper. Med.* **39**, 659 (1924).
- Oshikawa, K.: Antikörperbildung durch Transplantate. *Z. Immun.forschg* **33**, 297 (1921).
- Ozaki, Y. (1): The spleen as a bacterial filter. *J. med. Res.* **36**, 413 (1917).
- (2): Phagocytosis of bacteria in the excised spleen after perfusion with Lockes solution. *J. med. Res.* **37**, 247 (1918).
- Pannisset, H.: L'influence du blocage de cellules de Kupffer sur la résistance du foie à l'égard d'une substance hépatotoxique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1520 (1928).
- Parker, J. T. und E. Franke: The fate of typhoid bacilli injected intravenously into normal and typhoid immune rabbits. *J. med. Res.* **39**, 30 (1919).
- Paschen, E.: Immunitätsverhältnisse bei entmilzten Kaninchen. *Sitzgsber. Klin. Wschr.* **7**, 285 (1928).
- Paschkis, K. (1): Zur Biologie des retikulo-endothelialen Apparates. *Z. exper. Med.* **43**, 175 (1924).
- (2): Immunbiologische Vorgänge am milzextirpierten Tier. *Z. exper. Med.* **49**, 673 (1926).
- Peterson, W. F., R. H. Jaffé, S. A. Levinson und T. P. Hughes: Studies on endothelial permeability. IV. *J. of Immun.* **8**, 367 (1923).
- Petroff, J. R. (1): Vitalfärbungsversuche an Hunden. *Z. exper. Med.* **62**, 308 (1928).
- (2): Untersuchungen über die Ablagerung kolloider Substanzen in der Leber. *Z. exper. Med.* **35**, 219 (1923).
- Petterson, A.: Études sur la fixation de la toxine tétanique par les leucocytes. *Z. Immun.forschg* **8**, 498 (1911).
- Pfannenstiel, W.: Die normale und durch unspezifische Mittel beeinflusste Serum-bactericidie gegenüber Typhusbacillen. *Z. Immun.forschg* **56**, 389 (1928).
- Pfeiffer, H. und F. Standenath: Über biologische Wirkungen und Folgen der Speicherung des Retikuloendothels. *Z. exper. Med.* **37**, 184 (1923).
- und Marx: Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. *Z. Hyg.* **27** (1898).
- Pico, C. E.: Influence du manganèse sur les phénomènes de l'immunité. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1049 (1924).

- Pittaluga, S.: Die Blockierung des retikulo-endothelialen Systems bei visceraler Leishmaniose (Kala-Azar). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, 340 (1927).
- Ponfick, E.: Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchows Arch. **48**, 1 (1869).
- Portis, B.: Role of omentum of rabbits, dogs and guinea pigs in antibody production. J. inf. Dis. **34**, 159 (1924).
- Prigge, R. und M. Rothermund: Experimentelle Untersuchungen über die Persistenz der Recurrensspirochäten im Gehirn der Mäuse. Z. Hyg. **108**, 398 (1928).
- Przygode, P.: Über die Bildung spezifischer Agglutinine in künstlichen Gewebskulturen. Wien. klin. Wschr. **1913**, 841.
- Ramon, G.: Procédés pour accroître la production des anticorps. Ann. Inst. Pasteur **40**, 1 (1926).
- Ranvier: Des clasmatocytes. Archives Anat. microsc. **3**, 122 (1900).
- Rath: Über den Einfluß der blutbildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine. Zbl. Bakter. Orig. **25**, 549 (1899).
- Rautmann, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Milz. Dtsch. med. Wschr. **48**, 1504 (1922).
- Recklinghausen, v.: Zit. von Aschoff.
- Regendanz, P. und W. Kikuth: Über die Bedeutung der Milz für die Bildung des vermehrungshindernden Reaktionsproduktes und dessen Wirkung auf den Infektionsverlauf der Rattentrypanosomiasis. Zbl. Bakter. Orig. **103**, 271 (1927).
- Reiter, H.: Studien über Antikörperbildung in vivo und in Gewebskulturen. Z. Immunforsch. **18**, 5 (1913).
- Renaut, J.: Les cellules connectives rhagioclines. Archives Anat. microsc. **9**, 495 (1907).
- Ribbert: Die Ausscheidung intravenös injizierten gelösten Carmins in den Geweben. Z. Physiol. **5**, 201 (1904).
- Rivers, T. M., H. Stevens and F. P. Gates: Ultra violet light and vaccine virus. I. J. of exper. Med. **47**, 37 (1928).
- und W. S. Tillet: Local passive immunity in the skin of rabbits to infection with a filterable virus and hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **41**, 185 (1925).
- Roberts, E. F.: The reticulo-endothelial system and antibody production. I., II. J. of Immun. **16**, 137 (1929); **17**, 273 (1929).
- Robertson, O. H. and R. H. Sia: Studies on pneumococcus growth inhibition. II; VII. J. of exper. Med. **39**, 219 (1924); **46**, 237 (1927).
- Roeßle, R.: Referat über Entzündung. Verh. dtsch. path. Ges. **19**, 114 (1923).
- Rogers, J. C.: The fate of human and avian tubercle bacilli in the liver of birds. Amer. Rev. Tbc. **17**, 192 (1928).
- Rosenthal, F. und M. Fischer: Über die Grundlagen der Lehre vom retikulo-endothelialen Ikterus. Klin. Wschr. **1**, 2265 (1922).
- A. Moses und E. Petzal: Weitere Untersuchungen zur Frage der Blockade des retikuloendothelialen Apparates. Klin. Wschr. **1924**, 482; Z. exper. Med. **41**, 405 (1924).
- und F. Spitzer: Weitere Untersuchungen über die trypanoziden Substanzen des menschlichen Bluteserums. Z. Immunforsch. **40**, 529 (1924).
- Rosenthal, W.: Phagocytose durch Endothelzellen. Z. Immunforsch. **31**, 372 (1921).
- Roskin, G. und K. Romanowa: Arzneimittel und ultraviolette Strahlen. II. Z. Immunforsch. **62**, 158 (1929).
- Roß, G. R.: The reticulo-endothelial system and hämolysin formation. Brit. J. exper. Path. **7**, 346 (1926).
- Rotky, H.: Über die Fähigkeit von Leukämikern, Antikörper zu erzeugen. Zbl. inn. Med. **35**, 953 (1914).
- Rous, P. und F. S. Jones: The protection of pathogenic microorganisms by living tissue cells. J. of exper. Med. **23**, 601 (1916).
- Rubinstein, P. L.: Über noch unbekannt Funktionen des retikulo-endothelialen Systems. II. und III. Z. Immunforsch. **55**, 107 (1928); **57**, 107 (1928).
- Rusk, G. Y.: Zit. von Gay.
- Ruß, V. und L. Kirschner: Experimentelle Studien über die Funktion der Milz bei der Agglutininproduktion. Z. Immunforsch. **32**, 113 (1921).

- Rybinsky, S. B.: The role of the reticulo-endothelial system in trichinellosis. *J. of Path.* **32**, 261 (1929).
- Sabin, F. R.: On the origin of the blood cells. *Physiologic. Rev.* **2**, 38 (1922).
- Sacks, B.: The reticulo-endothelial system. *Physiologic. Rev.* **6**, 504 (1926).
- Sawtchenko: Contribution à l'étude de l'immunité. *Ann. Inst. Pasteur* **11**, 865 (1897).
- Saxl, P. (1): Über die Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems zur Antikörperbildung und zu den Heilungsvorgängen bei Sepsis. *Seuchenbekämpfung* **4**, 159 u. 230 (1927).
- (2): Die therapeutische Beeinflussung des reticulo-endothelialen Systems. *Wien. med. Wschr.* **77**, 865 (1927).
- und F. Donath (1): Intravenöse Injektionen bei blockiertem retikulo-endotheliale System. *Wien. klin. Wschr.* **37**, 635 (1924).
- (2): Über Exsudationshemmung durch Pituitrin und einige andere auf das retikulo-endotheliale System wirkenden Substanzen. *Klin. Wschr.* **4**, 1866 (1925).
- (3): Eine Funktionsprüfung der Abfangorgane des retikulo-endothelialen Systems. *Wien. klin. Wschr.* **38**, 66 (1925).
- (4): Klinische, experimentelle und pharmakologische Studien über die Abfangorgane des retikulo-endothelialen Systems. *Wien. Arch. inn. Med.* **13**, 7 (1926).
- Scheurer, F.: Wirkung der Milzbestrahlung auf das reticulo-endotheliale System. *Wien. klin. Wschr.* **41**, 1581 (1928).
- Schibayama, A.: Einige Experimente über Hämolyse. *Zbl. Bakter. Orig.* **30**, 760 (1901).
- Schilf, F.: Die Bildung von Bakteriolyseinen in künstlichen Gewebekulturen. *Zbl. Bakter. Orig.* **97**, 219 (1926).
- Schilling, V.: Das Knochenmark als Organ. *Klin. Wschr.* **4**, 89 (1925).
- Schittenhelm, A.: Normale und pathologische Physiologie des retikulo-endothelialen Systems. *Handbuch der Krankheiten des Blutes*. Bd. 2, S. 492. Berlin: Julius Springer 1925.
- und W. Ehrhardt: Anaphylaxiestudien bei Mensch und Tier. *V. Z. exper. Med.* **45**, 75 (1925).
- Schlack, H.: Versuche unspezifischer Immunisierung durch Behandlung mit Extrakt aus Milzgewebe. *Z. Immun.forschg* **57**, 499 (1928).
- Schloßberger, H. (1): Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. *Handbuch der Salvarsantherapie von Kolle-Zieler*. Bd. 1, S. 19. 1924.
- (2): Retikuloendothel und Chemotherapie. Vortrag dtsh. mikrobiol. Ver.igg 1928. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 210 §1929).
- Schmidt, E. A.: Experimentelle und histologische Untersuchungen über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die vitale Färbbarkeit der Gewebe. *Strahlenther.* **12**, 517 (1921).
- Schmidt, H. und W. Scholz: Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxingemischen. *VII. Z. Immun.forschg* **58**, 98 (1928).
- Schneider, R.: Die bactericide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukocyten (Leukinen). *Arch. f. Hyg.* **70**, 41 (1909).
- Schroeder, M. L.: Modification of the capacity for antibody formation. *J. med. Res.* **44**, 507 (1924).
- Schulemann, W. (1): Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. *Biochem. Z.* **80**, 1 (1917).
- (2): Zur Biologie des Retikuloendothels. *Dtsch. med. Wschr.* **53**, 149 (1927).
- Schultz, E. W.: Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten. *Erg. Hyg.* **9**, 184 (1928).
- Schumacher, J.: Salvarsanwirkung und Retikuloendothel. *Dermat. Z.* **53**, 569 (1928).
- Seiffert, W. (1): Untersuchungen an per os mit Paratyphusbacillen infizierten Mäusen über das Wesen der Pathogenität und die Abwehr des Organismus. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, Beih., 160 (1927).
- (2): Untersuchungen über den Einfluß des retikulo-endothelialen Systems auf den Ablauf der Infektion, die Entstehung der Immunität und den chemotherapeutischen Effekt. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 232 (1929).

- Siegmund, H. (1): Speicherung durch Retikuloendothelien, celluläre Reaktion und Immunität. *Klin. Wschr.* **1**, 2566 (1922).
- (2): Über das Schicksal eingeschwemmter Retikuloendothelien (Bluthistiocyten) in den Lymphgefäßen. *Z. exper. Med.* **50**, 73 (1926).
- (3): Reizkörpertherapie und aktives mesenchymatisches Gewebe. *Münch. med. Wschr.* **70**, 5 (1923).
- (4): Zur Pathologie der chronischen Streptokokkensepsis. *Münch. med. Wschr.* **72**, 639 (1925).
- Silberberg, M.: Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. *Virchows Arch.* **267**, 483 (1928).
- Simitch, T. V.: Cellules réticulo-endothéliales et anaphylaxie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 23 (1926).
- Simonds, J. P. und H. M. Jones: The influence of exposure to X-rays upon the formation of antibodies. *J. med. Res.* **33**, 183 (1915).
- Sincke, G.: Über die Zugehörigkeit der Capillarendothelien des Hirnanhanges zum retikulo-endothelialen System. *Z. exper. Med.* **63**, 223 (1928).
- Singer, E. (1): Milzbrandstudien. *Z. Immun.forschg* **43**, 285 (1925).
- (2): Über den Einfluß des Mangans auf die Antikörperbildung bei der experimentellen Fleckfieberinfektion. *Z. Immun.forschg* **46**, 288 (1926).
- (3): Über septische Infektionen. *Seuchenbekämpfung* **5**, 274 (1928).
- und H. Adler (1): Zur Frage der Gewebimmunität. *Z. Immun.forschg* **41**, 71 (1924).
- (2): Zur Frage der Pneumokokkenimmunität. *Z. Immun.forschg* **41**, 468 (1924).
- und F. Hoder (1): Beeinflussung von Milz- und Blutexplantaten durch Gewebflüssigkeiten milzbrandinfizierter Tiere. *Z. Immun.forschg* **60**, 429 (1929).
- (2): Wachstum vitalgefärbter Meerschweinchenmilz im Explantat. *Z. exper. Med.* **68**, 408 (1929).
- Sklawunos, J. S.: Experimentell-pathologische Studien über Entzündung bei möglichst leukocytenfrei gemachten Kaninchen. *Krkh.forschg* **1**, 507 (1925).
- Smith, D. T., H. S. Willis and M. R. Lewis: The behaviour of cultures of chick embryo tissue containing avian tubercle bacilli. *Amer. Rev. Tbc.* **6**, 21 (1922).
- Smith, W.: The distribution of virus and neutralizing antibodies in the blood and pathological exudates of rabbits infected with vaccinia. *Brit. J. exper. Path.* **19**, 93 (1929).
- Sobernheim, G.: Gewebimmunität und humorale Immunität. *Schweiz. med. Wschr.* **56**, 588 (1926).
- und H. Murata: Vergleichende Untersuchungen über die Bedeutung des Infektionsmodus bei der experimentellen Milzbrandinfektion. *Z. Hyg.* **103**, 691 (1924).
- Soudakewitsch, M. J.: Recherches sur la fièvre récurrente. *Ann. Inst. Pasteur* **5**, 545 (1891).
- Standenath, F. (1): Untersuchungen über die Bildungsstätte der Präcipitine. *Z. Immun.forschg* **38**, 1 (1923).
- (2): Bemerkungen zu dem Aufsatz von Jelin, Rosenblatt und Brinn. *Z. Immun.forschg* **61**, 509 (1929).
- Steinberg, B. and D. A. Snyder: Immune cellular reactions in experimental acute peritonitis. *Arch. of Path.* **8**, 419 (1929).
- Stenström, O.: Über die Einwirkung der Exsudatleukocyten auf die Antikörperbildung. *Z. Immun.forschg* **8**, 483 (1911).
- Stephan, R. (1): Retikulo-endothelialer Zellapparat und Blutgerinnung. *Münch. med. Wschr.* **67**, 309 (1920).
- (2): Über Steigerung der Zellfunktion durch Röntgenenergie. *Strahlenther.* **2**, 517 (1920).
- Stewart, F. W. und F. Parker: So-called endothelial blockade with collargol. *Amer. J. Path.* **2**, 381 (1926).
- Stone, R. L.: The dissemination and destruction of typhoid bacilli injected intravenously in normal and immune rabbits. *J. inf. Dis.* **25**, 284 (1919).
- Strouse, S.: Experimental studies in pneumococcus infection. *J. of exper. Med.* **11**, 243 (1909).
- Stuppy, O. W., P. R. Cannon and I. S. Falk: Nature of local immunity in lungs of rabbits immunized against pneumococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 314 (1929).

- Suarez, E. und W. Schaeffer: Recherches sur l'anaphylaxie sérique. Troisième mémoire. Ann. Inst. Pasteur **42**, 1458 (1928).
- Sysojew, Th.: Der blutbildende Apparat bei der Dysenterie. Virchows Arch. **250**, 41 (1924).
- Szokalski: Zit. von Motahashi.
- Tarasewitch, L.: Sur les cytases. Ann. Inst. Pasteur **16**, 127 (1902).
- Tchistovitch, Th.: Études sur la phagocytose. Ann. Inst. Pasteur. **14**, 802 (1900).
- Ten Broeck, C.: The significance of agglutinins in the immunity of the rabbit to the hog cholera bacillus. J. of exper. Med. **26**, 441 (1917).
- Thompson, M. L.: The influence of tuberculin upon the production of antibodies. J. med. Res. **43**, 37 (1922).
- Thomsen, O. und E. Wulff: Septicémie méningococcique. Cultures prélevées des pétechies. Cause pathogénique des tâches pétechiales. C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 701 (1920).
- Tizzoni, G. und G. Cattani: Über die Wichtigkeit der Milz bei der experimentellen Immunisierung des Kaninchens gegen Tetanus. Zbl. Bakter. Orig. **11**, 325 (1892).
- Toeppich, G.: Der Abbau der Tuberkelbacillen in der Lunge durch Zellorgane und ihr Wiederauftreten in veränderter Form. Krkh.forschg **3**, 335 (1926).
- Tournade, A.: Role protecteur de la rate contre l'infection expérimentale de Mus decumanus par le spirille de Dutton. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 267 (1911).
- Tscherikower, R. S. und P. L. Rubinstein: Das retikulo-endotheliale System bei infektiösem Ikterus. Zbl. Bakter. Orig. **114**, 65 (1929).
- Tsuda: Experimentelle Untersuchungen über die Abwehrleistungen der Niere und ihre Kokkenauscheidung. Virchows Arch. **250**, 136 (1924).
- Tsurumi, M. und K. Kohda: Über die Bildungsstätte des komplementbindenden Antikörpers. Z. Immun.forschg **19**, 519 (1913).
- Tudoranu, G.: Le mécanisme de l'immunité contre le pneumococque type III. Ann. Inst. Pasteur **40**, 606 (1926).
- Vanucci, D. (1): Fisiologia e fisiopatologia dell' apparato reticulo-endotheliale. Riv. crit. Clin. Med. **24**, 443 (1923).
- (2): L'apparato reticulo-endotheliale e le produzione di agglutinine. Sperimentale **78**, 23 (1924).
- Velardi, F.: Riforma méd. **39**, 1161, (1923).
- Wadsworth, A. B. und E. N. Hoppe: The action of bacterial culture products on phagocytosis. J. of Immun. **6**, 399 (1921).
- und R. Vories: The action of leucocytes and brain tissue on diphtheria and tetanus toxins. J. of Immun. **6**, 413 (1921).
- Walbum, L. E. (1): Prophylaxie du choc tuberculinique chez les cobayes tuberculeux par injection de petites doses de chlorure de manganèse. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1106 (1926).
- (2): Metallsalztherapie. Z. Immun.forschg **47—49**, 213 resp. 538 (1926/27).
- Wallgren, A.: Experimentelle Untersuchungen über peritoneale Infektion mit Streptokokken. Beitr. path. Anat. **25**, 206 (1899).
- Waltherdt, B.: Die Züchtung des Vaccinevirus in nicht ektodermalen Geweben. Z. Hyg. **107**, 221 (1927).
- Wassermann und Citron: Über die Bildungsstätte der Typhusimmunkörper. Ein Beitrag zur Frage der lokalen Immunität der Gewebe. Z. Hyg. **50**, 331 (1905). Dtsch. med. Wschr. **31**, 573 (1905).
- Wechselmann, W. G. Lockemann und W. Ulrich: Arch. f. Dermat. **142**, 163 (1923).
- Weiß, S. und J. Kunze: Untersuchungen über den Zusammenhang der Funktion des retikulo-endothelialen Apparates und der Hämolysinbildung. Wien. Arch. inn. Med. **10**, 451 (1925).
- und E. Stern: Über Hämolysinbildung nach Milzexstirpation. Wien. klin. Wschr. **1922**, Nr 6.
- Werigo, M.: Développement du charbon chez le lapin. Ann. Inst. Pasteur **8**, 1 (1894).
- Widal, Ravant und Dopter: Zitiert von Gay. C. r. Soc. Biol. Paris **54**, 1005 (1902).
- Wigand, R. und E. Hertz: Zur Funktionsprüfung des retikulo-endothelialen Systems bei Tuberkulösen. Klin. Wschr. **7**, 388 (1928).

- Wilensky, L. J.: Zur Lehre von der funktionellen Diagnostik des Retikuloendothelapparates. *Z. exper. Med.* **54**, 257 (1927).
- Willis, H. S.: Studies on tuberculosis infection. *Amer. Rev. Tbc.* **11**, 427 (1925).
- Wislocki, G. B.: Experimental observations on bone marrow. *Hopkins Hosp. Bull.* **32**, 132 (1921).
- Wolbach, S. B., J. L. Todd und F. Palfrey: The etiology and pathology of typhus. Cambridge, Harvard University Press 1922.
- Wright, H. D.: Experimental pneumococcal septicemia and anti-pneumococcal immunity. *J. of Path.* **30**, 185 (1927).
- Wyssokowitch, W.: Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. *Z. Hyg.* **1**, 3 (1886).
- Zacherl, H.: Über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf die Funktion des retikulo-endothelialen Apparates. *Wien. klin. Wschr.* **41**, 1613 (1928).
- Zimmermann, E.: Aktive und passive Immunisierung gegen Weilsche Krankheit bei normalen und blockierten Meerschweinchen. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 235 (1929).
- Zinsser, H.: The more recent developments in the study of anaphylactic phenomena. *Arch. int. Med.* **16**, 223 (1915).
- Zurukzoglu, St. und N. Joffe: Über den Einfluß des Retikuloendothels auf die Infektion und Antikörperbildung bei Vaccinevirus. *Zbl. Bakter. Orig.* **110**, Beih., 220 (1929).

# II. Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander.

Von

Gerhard Elkeles-Berlin, Charlottenburg-Westend.

Mit einer Abbildung.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| Einleitung . . . . .   | 69    |
| Allgemeine Vorbemerkungen . . . . .  | 70    |
| Geschichtliches . . . . .  | 72    |
| Tabellarische Übersicht über die Paratyphusbacillengruppe . . . . .  | 75    |
| B. paratyphi A und B S. 75. — Hogcholerabacillus S. 75. — B. enteritidis Gärtner S. 76. — B. breslaviensis S. 76. — B. Aertrycke S. 77. — B. suipestifer S. 77. — B. typhi suis (Glässer) S. 77. — B. Voldagsen S. 78. — Salmonella-gruppe S. 78. — Bac. Bernhardt S. 78. — B. paratyphi C S. 78. — B. Erzindjan (Neukirch) S. 79. — B. paratyphi $\beta$ (Weil und Saxl) S. 79. — B. paratyphi N. S. 79. — Typus Freiburg (Uhlenhuth und Seiffert) S. 80. — Typus Berlin (Kauffmann) S. 80. — B. morbificans bovis (Basenau) S. 80. — B. paratyphosus vituli S. 81. — B. abortus equi S. 81. — B. abortus ovis S. 81. — B. typhi murium (Löffler) S. 81. — B. ratti (Danysz; Ratinbacillus) S. 81. — B. typhi gallinarum S. 82. — B. pullorum S. 82. — Psittakosebacillus (Nocard) S. 82. — B. paratyphi alvei (Bahr) S. 83. — Stamm „Risum Sohn“ (Oette) S. 83. — Type „G“ S. 83. — Typ „Mutton, Derby, Reading, Newport, Stanley, L, Binns“ S. 83/84. |       |
| I. Kulturmorphologie . . . . .   | 84    |
| a) Gelatine . . . . .  | 84    |
| b) Agar . . . . .  | 84    |
| $\alpha$ ) Profilbildung . . . . .   | 84    |
| $\beta$ ) Schleimwallbildung . . . . .   | 85    |
| $\gamma$ ) Verwurzelung . . . . .  | 88    |
| $\delta$ ) Knopfbildung . . . . .  | 90    |
| $\epsilon$ ) R- und S-Form . . . . .   | 90    |
| II. Biochemisches Verhalten . . . . .  | 92    |
| Anhang: a) Geruchbildung . . . . .   | 102   |
| b) Verwendungstoffwechsel . . . . .  | 103   |
| III. Bakteriophagenversuch . . . . .   | 104   |
| IV. Mäusefütterungsversuch . . . . .   | 105   |
| V. Giftbildung . . . . .   | 111   |
| VI. Krankheitsbild . . . . .   | 118   |
| a) Paratyphus B-, Breslau- und Gärtner-Infektion . . . . .   | 118   |
| b) andere Infektionen . . . . .  | 122   |
| $\alpha$ ) Voldagsenfälle . . . . .  | 122   |
| $\beta$ ) Suipestifer- und Paratyphus C-Fälle . . . . .  | 122   |
| $\gamma$ ) Andere Formen . . . . .   | 124   |
| VII. Serologie . . . . .   | 125   |

|  | Seite |
|--|-------|
| VIII. „Paratyphus“ im Tierreich und seine Beziehungen zu den menschlichen Erkrankungen . . . . . | 131   |
| Anhang: Paratyphus B-Infektionen beim Tiere . . . . .  | 138   |
| IX. Der Weg vom Bacterium zur Fleischvergiftung . . . . .  | 140   |
| a) Aufnahme und Verbreitung der Bakterien im tierischen Körper . . . . .                         | 140   |
| b) Das Zustandekommen der Fleischvergiftung . . . . .  | 148   |
| Anhang: Fleischbeschau . . . . .   | 152   |
| X. Variabilität . . . . .  | 153   |
| XI. Typentrennung . . . . .  | 161   |
| a) Allgemeines . . . . .   | 161   |
| b) Spezielle Typendifferenzierung . . . . .  | 165   |
| XII. Diagnostik . . . . .  | 172   |
| XIII. Namengebung . . . . .  | 177   |
| Schlußwort . . . . .   | 182   |
| Literatur . . . . .  | 183   |

## Einleitung.

Auf dem Gebiete der Forschung über „Paratyphus und Fleischvergiftung“ sind im letzten Jahrzehnt große Fortschritte erzielt worden. Genau besehen, stammen die Erkenntnisse, die zu den praktischen Fortschritten führten, zum Teil schon aus viel früherer Zeit. Sie konnten jedoch keine allgemeine Anerkennung finden. Hierin trat, besonders seit die Paratyphusfrage im Anschluß an einen Vortrag L. Bitters (2) auf der 8. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena im Jahre 1920 in erhöhtem Maße erörtert wurde, eine Wandlung ein. Zu dieser Darstellung ist jedoch zu bemerken, daß die geschichtliche Entwicklung in anderen Ländern, z. B. in England, einen davon abweichenden Verlauf genommen hat (s. Kap. „Geschichtliches“). Bei der Würdigung der Umstände, die die Erforschung des Paratyphusproblems gefördert haben, muß insbesondere auch der Verdienste der Veterinärmedizin gedacht werden. Viele hervorragende Vertreter dieses Faches und viele ausgezeichnete Darstellungen aus ihrer Feder, nicht zum wenigsten wohl auch der wissenschaftliche Ausbau der Veterinärmedizin als solcher haben die Klärung des Paratyphusproblems in maßgeblicher Weise gefördert.

Angesichts dieser hier in den Vordergrund gestellten Fortschritte erhebt sich die Frage, ob wir trotzdem auch heute noch von einem Paratyphusproblem, von einer Paratyphusfrage sprechen können. Es ist kein Zweifel — und das charakterisiert den Fortschritt am besten, — daß das heute entschieden in geringerem Maße der Fall ist als früher. Indessen unter den neuzeitigen Forschungsergebnissen auf diesem Gebiete finden sich auch solche, die mit der erbrachten Klärung neue Probleme aufgeworfen haben, wie etwa die Forschungen Arkwrights und Andrewes' (s. Kap. I und VII). Des weiteren ergibt das Studium des einschlägigen Schrifttums, daß verschiedene Fragen grundsätzlicher Natur noch umstritten sind, so die Systematik der hierher gehörigen Bakterientypen, die Grenzen und die Bedeutung der Typendifferenzierung, die Leistungsfähigkeit und Bewertung einzelner Differenzierungsverfahren, die Pathogenität der einzelnen Typen für Mensch und Tier, die Zusammenhänge zwischen menschlichen und tierischen Seuchen, die Bedeutung latenter Infektionen, Fragen der Fleischbeschau, die Anwendbarkeit und die Grenzen der „Kieler Lehre“, der Mechanismus der Giftbildung, die Fragen der Namengebung.

Fassen wir daher die „Paratyphusfrage“ in dem sich hieraus ergebenden Sinne auf, so dürfte sich damit eine Darstellung des heutigen Standes dieser Frage hinreichend rechtfertigen. Hierzu aber kommt, daß das Schrifttum dieses Gebiets in vielen Beziehungen verwirrend ist, verwirrend nicht nur durch die Fülle des Materials, sondern auch dadurch, daß die beteiligten Sonderdisziplinen in Inland und Ausland, Human- und Veterinärmedizin, Laboratorium, Klinik und Praxis vielfach eigene Wege gegangen sind und sich dabei einer jeweils eigenen Nomenklatur und der verschiedensten Publikationsorgane bedient haben. So ist es denn kein Wunder, wenn nicht nur die meisten Praktiker und Kliniker der Paratyphusforschung in ihrer heutigen Gestalt noch völlig fern stehen, sondern auch die Fachleute zu Leidtragenden insbesondere des bestehenden Namenwirrwarrs werden.

Bei dieser Sachlage erscheint es mir als eine Aufgabe der nachstehenden Abhandlung, dem Leser eine tabellarische Zusammenstellung der wichtigsten Paratyphustypen als Leitfaden durch das unübersichtliche Gebiet des Paratyphus an die Hand zu geben. Sie dient zur kurzen Orientierung über die Geschichte und über Besonderheiten der einzelnen Typen. Sie enthält ferner einige geschichtliche Richtigstellungen und gibt den Schlüssel für die in der Arbeit selbst gewählte Namengebung. Eine weitere Aufgabe der Arbeit habe ich darin gesehen, die Ergebnisse und neuesten Forschungsrichtungen der Veterinärmedizin stärker zu berücksichtigen, als es in den einschlägigen humanmedizinischen Abhandlungen sonst üblich ist. Die Notwendigkeit dessen wird sich, wie ich hoffe, aus der Darstellung selbst ergeben, und diese Erkenntnis soll dem Gedanken der unerläßlichen praktischen Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizin neue Freunde erwerben.

Was die Form der Darstellung anlangt, so leitete mich vor allem der Wunsch, über den Kreis der engsten Fachspezialisten hinaus Kollegen für den neuzeitigen Stand der Paratyphus- und Fleischvergiftungsfrage zu interessieren und durch Begrenzung des Umfangs im Dienste dieser Aufgabe die Übersichtlichkeit des Ganzen nicht in Frage zu stellen. Es ist ja bekannt, daß in absehbarer Zeit in der neuen Auflage des „Handbuchs der pathogenen Mikroorganismen“ von Kolle, Kraus und Uhlenhuth eine Neubearbeitung des Paratyphuskapitels aus der Feder L. Bitters zu erwarten ist. Eine weitgehende Beschränkung des Stoffes auf die großen Richtlinien und des Schrifttums auf ein angemessenes Maß schien mir daher zulässig und erwünscht. Dafür habe ich mich in der abschließenden alphabetischen Zusammenstellung des Schrifttums um größere Vollständigkeit bemüht.

## **Allgemeine Vorbemerkungen.**

Allen Ärzten ist bekannt, daß es außer dem, den Typhus abdominalis erzeugenden Typhusbacillus zwei andere, diesem sehr ähnliche und doch von ihm scharf abgrenzbare Bacillen gibt, die überdies auch ein dem Typhus sehr ähnliches Krankheitsbild verursachen. Bei dem einen dieser beiden, dem von Gwyn und Brion und Kayser gefundenen Paratyphus A-Bacillus erstreckt sich die Ähnlichkeit auch auf die für die Erhaltung und Vermehrung maßgeblichen Umweltbedingungen, so daß auch die Epidemiologie beider Krankheiten so gut wie völlig übereinstimmt. Anders steht es mit dem

zweiten Verwandten des Typhusbacillus, dem Paratyphus B-Bacillus. Seine epidemiologischen und pathogenen Eigenschaften gehen zwar mit denen der beiden erstgenannten Bakterienarten so weit parallel, daß vielen, unter dem klinischen Typhusbilde verlaufenden Paratyphus B-Erkrankungen eine Besonderheit des Erregers kaum anzusehen ist. Es bestehen indessen wichtige, wesentliche Abweichungen, und auf ihnen beruhen die Unterschiede im Vorkommen, in der Verbreitung und den pathogenen Fähigkeiten des Paratyphus B-Bacillus. Die beiden praktisch folgenreichsten Unterschiede sind: 1. Im Gegensatz zu der strengen Gebundenheit des Typhus- (und Paratyphus A-) Bacillus an den menschlichen Körper und seine Ausscheidungen findet sich der B-Bacillus auch in der Umwelt des Menschen. Auch wenn man den zahlreichen Befunden von Paratyphus B-Bacillen in der Außenwelt mit gebotenen Zweifel begegnet (s. Kap. IX), bleibt doch die Tatsache bestehen, daß in zahlreichen, durch Nahrungsmittel hervorgerufenen Epidemien der B-Bacillus als Erreger einwandfrei festgestellt worden ist. Dergleichen ist aber vom Typhus- (oder Paratyphus A-)Bacillus — mit Ausnahme von Wasser- und Milchepidemien — nicht bekannt. D. h. also: der Paratyphus B-Bacillus kann im Gegensatz zu diesen Arten allgemein auch Nahrungsmittel infizieren. 2. Der B-Bacillus ist dabei unter besonderen Umständen imstande, beim Menschen die Zeichen der akuten Gastroenteritis und damit das Kardinalsymptom der Nahrungsmittelvergiftung auszulösen. Dieses Krankheitsbild wird aber in der Regel von anderen, vom B-Bacillus unterscheidbaren Erregern hervorgerufen.

Die Schwierigkeit dieser Lage wird nun in vollem Umfang erst durch den Umstand in das rechte Licht gerückt, daß die letztgenannten anderen Erreger der meisten Nahrungsmittelvergiftungen so nahe Verwandte des B-Bacillus sind, daß noch heute der Streit darüber in vollem Gange ist, ob sie eigene Arten darstellen, oder ob alle diese Typen nur als Spielarten, Varianten einer und derselben Art anzusehen sind.

Die Doppeleigenschaft des B-Bacillus (auf der einen Seite das charakteristische Bild des Abdominaltyphus, auf der anderen das der Nahrungsmittelvergiftung auszulösen) und die nahe Verwandtschaft der B-Bacillen zu den Nahrungsmittelvergiftern im engeren Sinne sind die hauptsächlichen Hindernisse für die Einigung und Gewinnung der richtigen Erkenntnisse auf dem Gebiete des Paratyphus und der Nahrungsmittelvergiftungen gewesen.

Zeigt sich schon aus den genannten Gründen, wie nahe die Beziehungen des „Paratyphus“ zu den „Nahrungsmittelvergiftungen“ sind, so kommt, wie die weitere Darstellung ergeben wird, noch hinzu, daß unter den vom Tiere herstammenden sog. „Nahrungsmittelvergiftern“ sich Typen befinden, die ein der typhösen Form gleichendes oder sehr ähnliches Krankheitsbild erzeugen können (s. Kap. VI) und daß Nahrungsmittelinfektionen durch Paratyphus B-Bacillen abortiv und dann ganz unter dem Bilde der eigentlichen Nahrungsmittelvergiftung verlaufen können. Man dürfte daher nicht, ohne der Natur und der Praxis Gewalt anzutun, eine einfache Trennung zwischen Paratyphus und Nahrungsmittelvergiftung vornehmen.

Wenn bisher mehrfach von Nahrungsmittelvergiftungen die Rede war, so bedarf dieser Begriff nunmehr einer näheren Erläuterung. Häufiger als

„Nahrungsmittelvergiftung“ wird die Bezeichnung „Fleischvergiftung“ gebraucht. Darin kommt zum Ausdruck, daß die Infektion in der Mehrzahl der Fälle vom Fleisch des Schlachtviehs ausgeht. Seltener sind Epidemien durch Nahrungsmittel anderer Art wie Fischgerichte, Süßspeisen, Milchprodukte, Salate. Auch in diesen Fällen wird wohl öfter der Anteil an Fleisch die eigentliche *materia peccans* darstellen, in anderen Fällen die Milch. Zum Beweise der ursächlichen Bedeutung eines infizierten Nahrungsmittels für eine Epidemie gehört es, daß ein in allen Punkten übereinstimmender Erreger in dem Nahrungsmittel und bei den Erkrankten gefunden wird. Die charakteristischen klinischen Zeichen einer Nahrungsmittelvergiftung sind die nach einer kurzen, meist nur wenige Stunden währenden Inkubation mit (seltener ohne) Temperaturanstieg einsetzende Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfall. Diese Erscheinungen können in verschiedener Stärke bestehen und in schwersten Fällen sich bis zu dem voll ausgebildeten klinischen Bilde der Cholera asiatica steigern, weshalb die Krankheit früher auch als „Cholera nostras“ bezeichnet wurde. Wenn die Nahrungsmittelvergiftung durch einen, das typhöse Krankheitsbild auslösenden Erreger verursacht ist, dann fehlen oft oder meist alle diese initialen Erscheinungen. Näheres hierüber s. im Kapitel VI.

## Geschichtliches<sup>1</sup>.

Das Krankheitsbild der Fleischvergiftungen ist den Ärzten seit langem bekannt. Schon im Jahre 1839 beschrieb Griesinger eine Fleischvergiftungsepidemie in Andelfingen, die bei einem Feste nach Genuß von Kalbfleisch ausbrach und von 600 Festteilnehmern 550 ergriff. Während die damaligen Autoren das Wesen der Fleischvergiftungen noch beträchtlich mißdeuteten (vgl. auch Liebermeister), zeigt eine glänzende Darstellung K. Hubers aus dem Jahre 1880, also noch vor der Klärung der Ätiologie durch die bakteriologischen Forschungen August Gärtners, eine auch nach dem neuesten Stande vollkommen zutreffende Auffassung vom Wesen dieser Krankheit. Nach einer vortrefflichen Schilderung der Klinik der Fleischvergiftungen werden die Unterschiede in der Kontagiosität hervorgehoben, und es wird der Standpunkt vertreten, daß „das Krankheitsgift ein spezifisches sein müsse.“ Da beide Hauptformen (die typhöse und die gastroenteritische) der Fleischvergiftung Huber bekannt waren, so kommt er zu dem Schluß, „daß die Fleischvergiftungen von Mensch auf Mensch, ferner vom Thier auf den Menschen und umgekehrt vermittelt direkten Kontaktes übertragbar sind“. Wie weit in der richtigen Erkenntnis Hubers Scharfblick vordrang, geht schließlich aus seinem Satz hervor: „Nicht unmöglich sogar, daß die verschiedenen Fleischvergiftungen ganz bestimmten Bakterienformen entsprechen“(!).

Weiteres Licht über die Krankheiten der Schlachttiere, die beim Genuß des Fleisches dieser Tiere zu Infektionen und Vergiftungen des Menschen führen, brachten die verdienstvollen Forschungen Bollingers. Wenn wir auch

<sup>1</sup> In diesem Kapitel ist nicht eine lückenlose Darstellung der Geschichte — die Aufgabe der Handbücher ist — beabsichtigt. Hier kommt es nur darauf an, die großen Linien der Entwicklung zu zeichnen, weil sich aus ihnen am besten das Verständnis für den heutigen Stand der Paratyphuslehre und ihre heutigen Probleme erschließt.

heute wissen, daß die von Bollinger allein angeschuldigten septicämischen und pyämischen Erkrankungen der Schlachttiere nur einen Bruchteil der in Frage kommenden Krankheiten ausmachen, so haben Bollingers Untersuchungen doch die Forschung auf den richtigen und in der Folgezeit fruchtbareren Weg gewiesen. Einige Jahre später wurde in Amerika aus pestkranken Schweinen der sog. Hogcholerabacillus gezüchtet und als Erreger der Schweinepest angesehen. Diese Arbeiten knüpfen sich an die Namen von Th. Smith und Salmon an. Der Hogcholerabacillus ist, wie sich später herausstellte, nicht der Erreger, sondern ein sehr häufiges, wenn auch nicht obligates Begleitbakterium der Schweinepest. Th. Smith (2) konnte schon nach wenigen Jahren eine ganze Reihe verschiedener Typen erfolgreich voneinander abtrennen. Der eigentliche Ausgangspunkt der neueren Erforschung der Fleischvergiftungen aber wurde die Arbeit A. Gaertners über die Frankenhauser Fleischvergiftungsepidemie (1888), in der der Autor den lückenlosen Nachweis der Erregernatur des von ihm Bac. enteritidis genannten Stäbchens führte. Gärtners Befunde wurden bald, zuerst von Karlinski und van Ermengem, dann von vielen anderen bestätigt. Dabei stellte sich jedoch in den Befunden von anderen, z. B. Kaensche sowie den systematischen Untersuchungen von Durham (1, 2) und de Nobele (1, 2) heraus, daß außer dem Gärtnerschen Typus noch ein anderer vorkäme, wie er namentlich in den Epidemien 1893 in Breslau (Kaensche) und 1898 in Aertrycke (de Nobele) vorlag.

Inzwischen waren bei Erkrankungen des Menschen, die klinisch alle Zeichen des Abdominaltyphus boten, von verschiedenen Seiten Erreger gezüchtet worden, die sich bei aller Ähnlichkeit mit dem Typhusbacillus doch in wichtigen Punkten von diesem unterschieden und, wie man sich ausdrückte, zwischen dem Typhus- und dem Kolibacillus standen. Gleichzeitig mußte aber die große Ähnlichkeit oder Verwandtschaft dieser Stäbchen mit den damals schon bekannten Erregern der Fleischvergiftungsepidemien auffallen. Kurz — die Ärzte standen erstmalig vor der in den „Allgemeinen Vorbemerkungen“ geschilderten schwierigen Lage, ohne sich aus ihr so gut herausfinden zu können, wie uns das heute auf Grund der längeren Erfahrung und der Arbeiten verdienstvoller Forscher möglich ist. In den Ruhm, die Erregerbedeutung dieser Stäbchen für typhöse Erkrankungen gefunden zu haben, teilen sich Achard und Bensaude (1, 2), die sie zuerst zutreffend beschrieben und ihnen den Namen Paratyphusbacillen gaben, und Schottmüller (1,2) und Kurth, deren Arbeiten — namentlich diejenigen Schottmüllers — dem inzwischen auch noch von anderen Seiten gezüchteten Bacillus endgültig zur Anerkennung verhalfen. Eine klare Scheidung der Typen stieß aber noch auf große Schwierigkeiten; so erklärte Schottmüller (3) z. B. seinen „Paratyphusbacillus alcalificiens oder Typus B“ auf Grund besonderer Untersuchungen ausdrücklich als mit dem Gärtnerschen Bacillus identisch. Uhlenhuth und seine Mitarbeiter erkannten nur eine Trennung in den Paratyphus B- und Gärtnerotyp an.

Bei anderen Autoren bereitete sich dagegen bereits eine schärfere Trennung und Herausarbeitung vor. Hatten Durham, de Nobele, van Ermengem die Abgrenzung mehr auf serlogischem Wege versucht und sich besonders mit der Unterscheidung des Gärtnerschen vom Aertrycke-Typus beschäftigt, so stützte sich v. Drigalski auch auf kulturmorphologische und biochemische Unterschiede („Milchzuckeragar, Gelatinestrich [Schleimbildung]

und das Verhalten in Petruschkys Lackmusmolke“) und wies die grundsätzlichen Unterschiede nach, die „zwischen den Enteritisstämmen und den Paratyphusbacillen in der durch sie bedingten Pathologie bzw. den Wechselbeziehungen zwischen befallenem Organismus und Bakterienzellen“ bestehen. Damit dürfte v. Drigalski, der im Jahre vorher gemeinsam mit Conradi und Jürgens eine Paratyphus B-Epidemie beobachtet hatte und dem diese Krankheit also genau bekannt war, der erste sein, der eine bewußte Trennung der Fleischvergiftungen von dem engeren Paratyphus abdominalis und der zugehörigen Erreger vorgenommen hat. Diese Auffassung fand im allgemeinen wenig Beachtung und drang auch dann noch nicht genügend vor, als sie im Kieler Hygienischen Institut durch die entscheidenden Arbeiten R. Müllers in den Jahren 1908—1911 erstmalig in feste Formen gebracht und auf ein sicheres Fundament gestellt wurde. Erst die Arbeiten L. Bitters fanden die Zeit reif für die allgemeine Anerkennung dieser im Kern unantastbar richtigen Lehre, die wegen der Verdienste der Kieler Autoren, namentlich R. Müllers, L. Bitters und W. Gärtners, um sie als „Kieler Lehre“ bezeichnet wird.

Entschiedene Unterstützung fand die „Kieler Lehre“ besonders von seiten der Veterinärmedizin. Wir hatten gesehen, daß durch das Auffinden der Hogcholerabacillen das Vorkommen von Bakterien aus der großen Gruppe der Paratyphus-Enteritis-Bacillen im Tierreich nachgewiesen worden war und daß auch bei den Fleischvergiftungen Bakterien dieser Gruppe die Rolle der Krankheitserreger spielten.

Es erwies sich bei zunehmender Intensivierung und Verbesserung der bakteriologischen Untersuchung lebender Tiere sowie des Fleisches und der Organe geschlachteter Tiere, daß in die Gruppe gehörige Bakterien häufig als primäre Erreger von Einzelerkrankungen und seuchenhaften Krankheiten, als Mischinfektionserreger und Begleitbakterien, ja sogar bei klinisch gesunden Tieren vorkommen. Die nähere Prüfung dieser Stämme ergab nun gewisse, ziemlich konstante Unterschiede zwischen den bei verschiedenen Krankheitszuständen und bei verschiedenen Tieren gefundenen Typen. Freilich wuchsen zur Unterscheidung der Typen die biochemischen und serologischen Differenzierungsverfahren an Zahl und Feinheit immer mehr an, und so erweiterte sich die Kulturmorphologie, die einfache bunte Reihe, die Agglutination und der Fütterungsversuch um die regelmäßige Anwendung des Mannit-, Dulcit-, Arabinose-, Rhamnose-Vergärungsversuchs, der Glycerinbouillon, und oft trat noch der Bakteriophagenversuch, der Verwendungsstoffwechselversuch, die Anwendung der Rezeptorenanalyse und die Prüfung der gefundenen Stämme mit typspezifischen Seren im Sinne von Andrewes hinzu.

Wenn es auch kein Zweifel ist, daß sich in der Praxis der Humanmedizin die bakteriologische Diagnose in der Mehrzahl der Fälle auf einfacherem Wege mit hinreichender wissenschaftlicher Exaktheit stellen läßt, so kann doch einem Sichgenügenlassen mit dem älteren, einfacheren Verfahren nicht das Wort geredet werden. Gerade den feineren Untersuchungsverfahren ist es zu danken, daß wir in den letzten Jahren unsere Kenntnisse über das Vorkommen der Bakterien der Paratyphus-Enteritis-Gruppe im Tierreich und bei menschlichen Erkrankungen beträchtlich erweitert haben. Aus diesen Forschungen sind uns sehr wesentliche Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen tierischen und

menschlichen Erkrankungen und damit über die Epidemiologie des Paratyphus und der Nahrungsmittelvergiftungen geflossen. Tierische Paratyphusbacillen, um die wir uns kaum gekümmert, die wir zum mindesten für den Menschen als völlig apathogen angesehen hatten, erwiesen sich als Erreger großer Epidemien, und nur durch die verfeinerten Differenzierungsverfahren war dabei ihr Typus und ihre Herkunft erkennbar. Außerdem steht der Zahl der bakteriologisch nachgewiesenen Paratyphus-Enteritis-Erkrankungen die große Zahl der Fälle gegenüber, in denen der Nachweis nicht gelingt; und unter den letzteren nehmen jene einen breiten Raum ein, bei denen paratyphusähnliche Bakterien gefunden werden. Es ist kein Zweifel, daß ein Teil dieser Fälle durch die verfeinerten diagnostischen Verfahren als echte Bacillen der Paratyphusgruppe nachgewiesen werden kann.

Von seiten der Humanmedizin ging verständlicherweise das lebhafteste Bemühen namentlich dahin, unter allen bekannten Typen die menschenpathogenen herauszuerkennen und die Bedeutung der einzelnen Typen nach ihrer Pathogenität für den Menschen zu würdigen.

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, daß in anderen Ländern die Entwicklung der Lehre vom Paratyphus und von den Fleischvergiftungen von der vorstehend gezeichneten abweichend verlaufen ist. In England, das einen hervorragenden Anteil an der Erforschung dieses wissenschaftlichen Gebietes hat, wurde nach den Angaben von Andrewes, Savage, White allgemein von Anfang an die Unterscheidung zwischen Paratyphus- und Enteritisbacillen durchgeführt und an der Differenzierung der verschiedenen Unterarten gearbeitet. Diese Entwicklung ist namentlich auf die Arbeiten von Boycott, Bainbridge, O'Brien und Schütze zurückzuführen, zu denen sich aus den letzten Jahren das umfassende Werk von Schütze, Savage und P. B. White gesellt.

## Tabellarische Übersicht über die Paratyphusbacillen-Gruppe.

**Paratyphus A- und Paratyphus B-Bacillen.** S. Kapitel „Allgemeine Vorbemerkungen“ und „Geschichtliches“.

**Hogcholerabacillen.** (Hog = Schwein.) Das Krankheitsbild der amerikanischen „Hogcholera“ ist identisch mit dem unserer „Schweinepest“; der Hogcholerabacillus, ursprünglich von den Entdeckern *Bact. cholerae suis* genannt, ist identisch mit unserem *Bac. suipestifer* (s. diesen). Die Entdeckung des Hogcholerabacillus, die in der gesamten Literatur an die Namen Salmon und Smith geknüpft ist und der ganzen Gruppe den besonders im Ausland viel gebrauchten Namen „Salmonellagruppe“ gegeben hat, ist in ein gewisses Dunkel gehüllt. Die Erkennung und Reinzüchtung des Erregers scheint das Verdienst von Th. Smith zu sein, der auch die weiteren Studien durchgeführt (2) und zum ersten Male eine systematische „Hogcholera group of bacteria“ aufgestellt hat. Hierzu rechnete er die Rassen  $\alpha$ — $\eta$  seines *Bact. cholerae suis*, einen Stutenabortbacillus (der erste dieser Art gezüchtete!), das *Bact. enteritidis* Gärtner und das *Bact. typhi murium*. Salmons Technik der bakteriologischen Identifizierung und Differenzierung war nach den eigenen Angaben der amerikanischen Autoren (Smith [1], S. 507) noch recht unvollkommen im Vergleich

zu den Methoden der Kochschen Schule. Frosch, Kochs Mitarbeiter, greift in einer Polemik Smiths freimütiges Zugeständnis auf und kommt zu dem Schluß, aus Smiths Erklärung ergäbe sich nunmehr, „daß Salmon weder der Entdecker des Hogcholera-Bacteriums, noch desjenigen der Swine plague ist“. Der Hogcholerabacillus war außerdem von einem Forscher namens Billings gezüchtet worden; Smith selbst spricht in seiner Arbeit (l. c. S. 502) von dem „Billingschen (Hogcholera-) Bakterium“. Nach alledem erscheint es sehr zweifelhaft, ob es berechtigt ist, die ganze Gruppe der tierischen Paratyphusbacillen als „Salmonellagruppe“ zu kennzeichnen.

**Bacillus enteritidis (A. Gärtner), Gärtnerbacillen.** 1888 aus Fleisch einer notgeschlachteten Kuh sowie aus der Milz eines Verstorbenen gezüchtet. Seitdem ist die Bezeichnung „Enteritisbacillen“ gebräuchlich. Der erste Fall in der Geschichte der Medizin, wo der exakte Nachweis der Erreger natur eines Bacteriums für das Krankheitsbild der Fleischvergiftung erbracht wurde. Zu der Angabe, daß Gaffky und Paak diesen Bacillus schon vor Gärtner gezüchtet haben (B. Fischer, Uhlenhuth und Hübener) sei bemerkt, daß die Züchtung und Durchprüfung dieses Bacteriums in der Tat schon in den Jahren 1885 und 1886 erfolgt ist, daß die erste Veröffentlichung darüber aber erst im Jahre 1890 unter Bezug auf die Arbeiten Gärtners und Karlinskis erfolgte und daß Gaffky und Paak ihren Bacillus von dem Gärtners für verschieden hielten.

In vielen Literaturverzeichnissen findet man zu der Entdeckung Gärtners zwei Arbeiten angeführt: 1. „Korrespondenzblatt des allgemeinen ärztlichen Vereins Thüringens“, 2. „Breslauer ärztliche Zeitschrift“ 1888. Nirgends aber findet sich ein Hinweis darauf, daß die beiden Arbeiten wörtlich übereinstimmen. Die letztere nämlich ist ein Abdruck der ersteren und erfolgte sogar ohne Wissen Gärtners (nach einer frdl. brieflichen Mitteilung von Herrn Geheimrat Gärtner).

**Bac. breslaviensis „Breslaubacillen“.** Der Bacillus wurde 1896 von dem praktischen Arzt C. Kaensche (Raudten i. Schles.) in einer Arbeit aus dem Breslauer Hygienischen Institut beschrieben; er war im Jahre 1893 aus einer notgeschlachteten Kuh gezüchtet, deren Fleisch beschlagnahmt, aber gestohlen und verkauft wurde. 80 Personen erkrankten nach Genuß an akuter Fleischvergiftung. Über bakteriologische Untersuchungen erkrankter Personen finden sich keine Angaben. Daß Kaensche der erste ist, der diesen wichtigen Bakterientyp gezüchtet hat, ist nicht anzunehmen<sup>1</sup>; einen eigenen Namen hat er ihm nicht gegeben. Auf Grund seiner Arbeit sprach man aber in der Folgezeit von Breslaubacillen, Bac. breslaviensis oder Bact. breslaviense. Der Breslaubacillus ist später mit de Nobeles Aertryckebacillus (s. diesen) als identisch befunden worden. Wenn der Bacillus namentlich im Auslande ziemlich allgemein als Bac. aertrycke bezeichnet wird, so ist das anscheinend darauf zurückzuführen, daß in der Literatur als Jahr der Züchtung des Aertryckebacillus fast überall 1892 angegeben wird. Eine Nachfrage bei de Nobele hat authentisch ergeben, daß er den Bacillus erst 1898 isoliert und 1899 beschrieben hat<sup>2</sup>. Daher scheint

<sup>1</sup> Er scheint z. B. mit dem 1892 von van Ermengem beschriebenen Stamm Morseele identisch zu sein und stimmt ferner mit dem 1892 gezüchteten Nocard'schen Psittacosebacillus (s. diesen) überein.

<sup>2</sup> Ich habe dabei gleichzeitig die richtige Schreibweise des Namens des Autors und des Ortes festgestellt, die „de Nobele“ (ohne Accent grave) und „Aertrycke“ mit e am Ende lautet.

es richtiger, von Breslaubacillen als von Aertrycebacillen zu sprechen. Es ist mir nicht gelungen festzustellen, mit welchem Rechte der Bacillus allgemein als Autorenzusatz die Bezeichnung „Flügge-Kaensche“ führt. Die einzige Veröffentlichung darüber stammt von Kaensche, und in der Arbeit selbst wird der Bacillus in der Tabelle zur Vergleichung der bei Fleischvergiftungen gefundenen Krankheitserreger auch als „Bacillus Kaensche“ bezeichnet. Da die erste bewußte Zweiteilung der Fleischvergifter in Gärtner- und Breslaubacillen wohl de Nobele zu danken ist, so könnte man den Bacillus vielleicht *Bact. breslaviense* (Kaensche-de Nobele) nennen.

**Bac. Aertrycke, Aertrycebacillus.** Von de Nobele 1898 bei einer Fleischvergiftung aus dem Fleisch und dem Knochenmark eines Kalbes gezüchtet, 1899 erstmalig publiziert (1) und später mit dem *Bact. breslaviense* (s. dieses) als identisch befunden.

**Bac. suipestifer.** Nach einem Vorschlag Kruses der in den meisten Ländern übliche Name für den Hogcholerabacillus (s. diesen). Ursprünglich irrtümlich für den Erreger der später als „Virusseuche“ (de Schweinitz und Dorset) erkannten Schweinepest gehalten, wurde er dann als obligates Begleitbacterium der Schweinepest angesehen. Dem widersprechen die Beobachtungen von Uhlenhuth, Hübener, Xyländer und Bohtz, Mießner, Geiger, Baars, Karsten, Manninger, Beller und Henninger (in dieser Zusammenstellung zitiert nach Beller und Henninger). Joest machte die Suipestiferbacillen für die diphtheroiden Darmveränderungen bei Schweinepest verantwortlich. Auch diese Auffassung wird heute bestritten (Standfuß l. c. S. 39/40, Beller und Henninger). Doch sei hervorgehoben, daß nach Pfeiler (2) der *Bac. suipestifer* auch als selbständiger Krankheitserreger beim Schweine vorkommt. Uhlenhuth und seine Mitarbeiter konnten experimentell „bei intravenöser oder stomachaler Einverleibung eine der Schweinepest in klinischer und anatomisch-pathologischer Beziehung gleichende Krankheit erzeugen“ (Uhlenhuth und Haendel, S. 334). Auch Materna und Januschke (1, 2) gelang dies. Um innerhalb der vielen Suipestiferbacillenbefunde einen möglichst charakteristischen Vertreter als Standardtypus festzulegen, wünscht Pfeiler (2) die Bezeichnung *Bac. suipestifer* „Kunzendorf“, so genannt „nach dem Gute, wo er in besonders starker und epidemiologisch hervorstechender Weise gefunden worden ist“. Über die Morphologie und Biologie des *Suipestiferbacillus* s. u. a. Trawiński (3), Höß, Lütje (3), Standfuß (6).

**Bac. typhi suis (Glässer); Gläserbacillen; Ferkeltyphusbacillen.** Der Erreger einer von der Schweinepest nach Ansicht Glässers (1, 2, 3), Dammanns und Stedefeders (s. *Bac. Voldagsen*), Pfeilers, Pfeiler und Kohlstocks, Standfuß', Hurlers, Cominottis (Literatur nach Standfuß [6]) abgrenzbaren, wohl charakterisierten Krankheit der Schweine, namentlich der Ferkel, die sowohl in der Biologie des Erregers wie im Krankheitsbild und den pathologisch-anatomischen Veränderungen große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Typhus hat. Die Krankheit läßt sich nach den genannten Autoren sowie nach Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern (Uhlenhuth und Händel, S. 399) experimentell intravenös und namentlich per os am besten bei jüngeren Schweinen erzeugen. Die genannten Autoren sind sich darüber einig, daß der Bacillus die größte Ähnlichkeit hat, wenn nicht identisch ist mit dem *Bac.*

Voldagsen (s. diesen). Der Bacillus findet sich weder im Darm gesunder Schlachtschweine noch im Darm an Viruspest erkrankter Schweine als Sekundärbacterium (Tormann).

**Bac. Voldagsen (Dammann und Stedefeder).** 1910 bei einer Schweine-seuche auf der Domäne Voldagsen gezüchtet. Der ältere Name Bac. suipestifer Voldagsen erscheint nach dem unter „Bac. typhi suis“ Gesagten unvorteilhaft. Die Krankheit wird gelegentlich als Voldagsenpest bezeichnet. Unter den neueren Autoren treten die einen, wie z. B. Standfuß (6), mit Rücksicht auf „grundlegende Unterschiede“ für eine strenge Trennung vom Suipestifertyp ein, während z. B. Savage und White (1) die Glässer- und Voldagsenbacillen (ebenso wie die Paratyphus C-Bacillen) unter ihre „Hogcholera-Suipestifergruppe“ rechnen. Viel gebraucht ist heute die Bezeichnung Bac. Glässer-Voldagsen.

**Salmonellagruppe** s. unter Hogcholera-bacillen.

**Bac. Bernhardt.** Bei drei Gruppen von Erkrankungen an verschiedenen Stellen: in Westpreußen, in Brandenburg a. H., in Berlin, wurden im Sommer 1913 aus Stühlen von Kranken mit akuter Gastroenteritis Bacillen gezüchtet, die Bernhardt mit den Glässer-Voldagsenbacillen identifiziert. Wenn diese Identifizierung zu Recht besteht, würde sich daraus die Pathogenität der Glässer-Voldagsenbacillen für den Menschen ergeben. Auch für das Rind müßten die Stämme pathogen sein, da eine der befallenen Personen durch den Genuß des Fleisches einer notgeschlachteten Kuh erkrankt und gestorben ist. Näheres s. Kap. VI, b,  $\alpha$ .

**Paratyphus C-Bacillen.** Uhlenhuth und Hübener bezeichneten als „Paratyphus C-Bacterien“ die von ihnen „in den Organen von schweinepestkranken Ferkeln und in den Faeces von Menschen“ gefundenen Bakterien, „die in allen bekannten Reaktionen den Paratyphusbacillen gleichen, von Paratyphus- und Gärtnerserum nicht agglutiniert werden, deren Serum andererseits nur homologe Stämme, nicht die bekannten Vertreter der Paratyphus- oder Gärtnergruppe zur Agglutination bringt“.

Eine neue, davon ganz abweichende Bedeutung bekam der „Paratyphus C“ durch die Untersuchungen von Hirszfeld. „Bacille paratyphique C“ nannte Hirszfeld einen Blutstamm, den er aus einem typhös kranken serbischen Soldaten 1916 züchtete, und den er dann nach Todorovich von 1916—1918 noch 19 mal in Serbien und 10 mal in Polen, mit zwei Ausnahmen (Pneumonien) nur bei typhös Kranken, fand. Da die Anwendung der Bezeichnung „Paratyphus C“ auf den Hirszfeldschen Begriff folgerichtiger erschien als auf den Uhlenhuth-Hübenerschen, so ist die alte Anwendung ziemlich allgemein zugunsten der Hirszfeldschen Definition aufgegeben worden.

Später erweiterte sich der Begriff dadurch, daß die von Neukirch gefundenen Erzindjanstämme (s. diese), die von Weil und Saxl gefundenen  $\beta$ -Bacillen (s. diese), von Dienes und Wagner in Lemberg gefundene, die russischen Paratyphus N-Bacillen (s. diese) sowie andere, von englischen Forschern, zum Teil in Mesopotamien (Mc Adam, Mackie und Bourn) und Afrika gefundenen und untersuchten Stämme (Andrewes und Neave, Schütze [1], Scott), japanische Stämme wie der Stamm Maruyama (Hayashi [1]), desgleichen die Glässer-Voldagsen-Stämme (s. diese) mehr oder weniger vollständig mit den C-Bacillen identifiziert wurden und so die C-Gruppe aufgestellt wurde (Tодо-

rovich, Savage, White, Weigmann, Kauffmann u. a.). Weigmann (2) unterschied auf Grund systematischer serologischer Untersuchungen den Typus  $C_1$  und  $C_2$ , deren ersterer dem Gärtnerbacillus, letzterer dem Suipestiferbacillus nahe steht. In England prägte man (White) für diese Gruppe den Namen „Eastern Hogcholera“.

**Bac. Erzindjan (Neukirch).** In Erzindjan im Wilajet Erzerum (Anatolien) und in Konstantinopel aus Blut, Urin, Stuhl oder aus Leichenorganen bei 44 Patienten im Verlauf von etwa 2 Jahren (1915—1917) gezüchtet. Die Krankheitsbilder waren sehr verschieden: typhös, allgemein septisch mit großer Neigung zu Organmetastasen, enteritisch, dysenterisch. Vielfach trat die B. Erzindjan-Infektion in Gemeinschaft mit einer der dort sehr verbreiteten Malaria, Febris recurrens, Syphilis, Febris exanthematicus, Dysenterie auf. Die Stämme zeichneten sich durch ihre hohe Menschenpathogenität aus und schienen in der Türkei von allen Paratyphusstämmen die verbreitetste Art zu sein. Die Bacillenausscheidung erfolgt namentlich durch den Urin, seltener durch den Stuhl. Ansteckung von Mensch zu Mensch wahrscheinlich. Auf Grund Neukirchs eigener Untersuchungen sowie derjenigen von Schiemann (Institut „Robert Koch“), an den die Stämme im Jahre 1915 von Neukirch gesandt wurden, wird der Bacillus „zur Gruppe Glässer-Voldagsen der Fleischvergifter“ gerechnet.

**Paratyphus  $\beta$ -Bacillen (Weil und Saxl), Weil-Stämme „Wolhynien“ und „Albanien“.** Die von Weil und Saxl (1916) in Wolhynien und von Weil 1917 in Albanien aus Blut und Urin gezüchteten  $\beta$ -Bacillen wurden von Weil und Weil und Felix als identisch mit den Erzindjanstämmen Neukirchs (s. diese) erklärt, weshalb eine nähere Beschreibung hier unterbleiben kann. Die einzelnen Stämme wurden später mit Zahlen benannt:  $\beta_1$  bis  $\beta_5$ . Am genauesten untersucht sind die Stämme  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_5$ , so z. B. von Weil und Felix (3), Fürth (1), Aoki und Kuroda, P. Bruce White. Aoki und Kuroda fanden in Übereinstimmung mit P. Bruce White durch Absorption und Anwendung der Andrewessen Analyse, daß der Stamm  $\beta_2$  mit dem Newporttypus, der Stamm  $\beta_5$  mit dem der Eastern-Hogcholera identisch sei. In seiner zweiten Veröffentlichung bezeichnete Weil die  $\beta$ -Stämme direkt als „Suipestifer Voldagsen“.

**Paratyphus N-Bacillen.** Während der Hungerkatastrophe des Jahres 1921 in Rußland und des damit einhergehenden furchtbaren Seuchenanstiegs wurden an vielen Stellen bei typhösen und choleraartigen Krankheitszuständen, die im Gefolge von Rückfallfieber auftraten, paratyphusartige Bacillen gefunden, die von den bekannten Arten abwichen und für die Iwaschentzew (s. Klüchin [1]) auf dem 6. Allrussischen Bakteriologen- und Epidemiologenkongreß 1922 den Namen „Bac. N-paratyphi“ vorschlug; er unterschied zwei serologisch verschiedene Typen  $N_1$  und  $N_2$ . Wegen seiner Neigung zu septicämischen Prozessen nannte ihn Kulescha „Bac. septicopyaemicus“. Eine Bearbeitung des Paratyphus N in deutscher Sprache erfolgte aus dem Institut Barikins von Klüchin (1). Der Autor kommt zu dem Schluß, „daß es einen Mikroorganismus, den man als Paratyphus N-Erreger bezeichnen könnte, nicht gibt“, ebensowenig „einen Paratyphus N als selbständige Krankheit“. Nach Klüchin liegt in dem Paratyphus N-Bacillus nur eine Colivarietät vor, die nach Barikins Ansicht in den durch Hunger und Infektionskrankheit geschwächten Wirtsorganismen in mannigfacher Gestalt entstanden ist. Die von Klüchin aus verschiedenen

Laboratorien gesammelten N-Stämme bildeten größtenteils Indol, waren serologisch untereinander nicht einheitlich und zeigten keine serologischen Beziehungen zur Paratyphus- oder Typhusgruppe. Nicht für alle Stämme trifft das jedoch zu. Sütterlin hatte Paratyphus N-Stämme in der Hand, die dem Erzindjantypus ähnlich waren (an den sie ja auch nach ihrer Herkunft erinnern); auch der von uns geprüfte Paratyphus N-Stamm von Zeiß ist ein echter Paratyphusstamm. Doch lehnt auch Sütterlin eine eigene Benennung der russischen Stämme als Paratyphus N-Stämme und ebenso der Krankheit als „Paratyphus N-Bacillose“ ab. In der neuesten Arbeit aus dem Stutzerschen Laboratorium und der Trussewitschschen Klinik berichtet Dlugatsch über 3 Fälle von Paratyphus N<sub>1</sub> und 1 Fall von Paratyphus N<sub>2</sub>, die bakteriologisch und serologisch gesichert seien und zeigten, daß der Paratyphus N als selbständige Infektion auftreten könne. Zu demselben Ergebnis kam bereits vorher Ssokoloff.

**Typus Fleischvergifter Freiburg (Uhlenhuth und Seiffert).** Seiffert berichtete auf der 11. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Frankfurt a. M. 1925 über einen neuen Fleischvergiftertypus „Freiburg“, der „zuerst bei vier Stämmen festgestellt wurde, die aus einer Freiburger Fleischvergiftungsepidemie frisch herausgezüchtet worden waren“. Der Typus besitzt „den gleichen Receptor wie der Typus Breslau, außerdem aber noch einen zweiten eigenen (ebenfalls fein flockbaren) Sonderreceptor“. Andere Besonderheiten sind nicht genannt. Das Vorhandensein eines solchen Sonderstypus Freiburg erscheint bisher nicht bewiesen (Heim [2], Knorr und Braun, Kauffmann [2, 6], Standfuß [6], eigene Untersuchungen). Es handelt sich, wie die Zwiespältigkeit des Koloniebildes ergibt (Heim [2], Knorr und Braun, eigene Untersuchungen), anscheinend um in Variation befindliche Fleischvergifterstämme. Tey (1) (bei Uhlenhuth) sah zweimal Freiburgbacillen in Breslaubacillen und zweimal Freiburgbacillen in Paratyphus B-Bacillen übergehen.

**Typus „Berlin“ (Kauffmann).** In seinem am 13. Mai 1929 in der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag stellte Kauffmann einen neuen Typus auf, den er Typ „Berlin“ nennt. Es handele sich klinisch um einen Fleischvergifter, der vom Breslaubacillus durch fehlende Mäusepathogenität unterschieden sei, aber serologisch zur monophasischen unspezifischen C-Gruppe gehöre. Kulturell unterscheide er sich jedoch von den anderen vier C-Typen (Amerika, Konstantinopel, Glässer-Voldagsen, Orient), besonders durch die Spaltung von Inosit.

**Bac. morbificans bovis (Basenau).** Gezüchtet aus dem Fleisch einer nach dem Kalben notgeschlachteten Kuh. Er stellt einen bakteriologischen Einzelbefund beim Tiere dar und ist auch nie zur Wirkung beim Menschen gekommen, da das Fleisch nicht in den Verkehr gelangte. Er zeichnete sich in der Reihe der Paratyphus-Enteritistypen durch die pseudotuberkulösen Organveränderungen aus, die er bei der Kuh hervorgerufen hatte. Auch Savage und White konnten ihn in keine ihrer 10 Gruppen einfügen. Er gehört anscheinend zu den Keimarten oder vielleicht richtiger gesagt: Zustandsformen von Bacillen, die das Bild der Pseudotuberkulose erzeugen können (die viel gebrauchte Bezeichnung „Pseudotuberkelbacillen“ ist eine sprachliche Mißbildung. Es könnte allenfalls „Pseudotuberkulosebacillen“ heißen).

**B. paratyphosus vituli** (vitulus = Kalb) (syn. **Paracolibacillus Jensen**, **Pseudocolibacillus Poels**, **Bac. nodulifaciens Langer**), **Kälberparatyphusbacillus**. Das Krankheitsbild des Kälberparatyphus (Karsten [1, 6]) oder, wie Henninger neuerdings sagt: der Kälberparatyphosen, das von dem der Kälberruhr unterschieden wird, sowie die pathologische Anatomie, Epidemiologie und Bakteriologie der Krankheit sind besonders eingehend von Karsten studiert und beschrieben worden. Die ältere Literatur findet sich ausführlich bei Karsten (1) und Standfuß (6). Der Kälberparatyphus ist eine wohl charakterisierte, seuchenhaft vorkommende Erkrankung der Kälber, die auch auf Rinder übergreifen kann (Karsten [4], Preßler [1], Lütje [3]). Auch die „miliare Organnekrose“ (Haffner 1902) ist damit identisch. Der Erreger dieser Krankheit ist nach den Feststellungen von Karsten ein *Bact. enteritidis* Gärtner, doch können nach Ansicht verschiedener Autoren, z. B. Henningers, auch Breslaubakterien und unter Umständen beide nebeneinander (Henninger) gefunden werden, weshalb man von „Kälberparatyphosen“ spricht.

**B. abortus equi** (Smith-Kilborne) **Stutenabortbacillus**. Der erste, der den Bacillus isolierte, war Th. Smith (2); ihm folgten verschiedene ausländische Autoren wie de Jong, Heelsbergen, Lignières (zit. nach Lütje [4]). In Deutschland wurde der Bacillus als Erreger des seuchenhaften Verfohlens erst 1913 durch Mießner und Berge bekannt. Eine sehr eingehende Darstellung der Krankheit aus neuerer Zeit stammt von Lütje (4); über die Bakteriologie des Erregers als selbständigen Typus siehe besonders bei Lütje (l. c.), Standfuß (6), Wilhelm. Die Infektion geht auch auf Fohlen über.

**B. abortus ovis**, **Bact. paratyphi abortus ovis** (Schermer-Ehrlich). Der Erreger des seuchenhaften Verlammsens stellt nach Ansicht der neueren Autoren einen artspezifischen Typus dar (Lütje [3], Mießner und Baars, Karsten [4], Standfuß [6]). Die erste Mitteilung erfolgte nach Mießner und Baars „— abgesehen von einer kurzen Anmerkung von Zeh — im Jahre 1921 durch Schermer und Ehrlich“. Literatur siehe bei Mießner und Baars, denen auch eine ausführliche Darstellung des Erregers zu verdanken ist. Nach diesen Autoren „unterscheidet sich der Bacillus serologisch nicht vom *Bact. enteritidis* breslaviense und vom *Bact. abortus equi*, dokumentiert aber die Selbständigkeit des Typus durch sein kulturelles und biochemisches Verhalten“.

**B. typhi murium** (Löffler), **Mäusetyphusbacillen**. 1890 von Löffler bei einer Stallseuche der Mäuse im Hygienischen Institut in Greifswald entdeckt. Die Zugehörigkeit zur Hogcholeraenteritisgruppe fand Th. Smith (2). Die Entdeckung Löfflers wurde zum Ausgangspunkt einer neuen Methode der Schädlingsbekämpfung: durch Auslegen lebender Kulturen eine Schädlingsseuche hervorzurufen. Die Unschädlichkeit der Mäusetyphusbacillen für den Menschen ist nicht erwiesen, im Gegenteil, eine gelegentliche Übertragung muß angenommen werden (s. Kap. VIII).

Die Mäusetyphusbacillen gehören zu den Breslaubacillen (Bitter, Savage und White u. a.), sie scheinen nach zahlreichen Untersuchungen in den Kulturländern unter den wilden Mäusen sehr verbreitet und im Darm und den Organen der Tiere oft auffindbar zu sein (s. Kap. IXa).

**B. rattii** (Danysz, Issatschenko, Dunbar), **Ratinbacillus**. Von Danysz 1900 aus wilden Mäusen gezüchtet und wegen seiner besonderen Pathogenität für Ratten zur Rattenvertilgung benutzt (vgl. *B. typhi murium*). Andere Stämme

gleicher Eigenschaft züchteten 1901 Issatschenko, 1904 Dunbar, 1906 Trautmann (s. bei Uhlenhuth und Hübener). Der Bacillus ist ein Gärtnerbacterium, das unter wilden Ratten (ähnlich den Verhältnissen beim Mäusetyphus) sehr verbreitet zu sein scheint. Eine neue Bearbeitung der Beziehungen des Ratinbacillus zum Gärtnerbacillus siehe bei David. Lütje (5) sieht den Hauptunterschied zwischen Rattenschädlingen und Gärtnerbacillen in ihrem Verhalten zu Arabinose,  $\frac{1}{2}\%$ igem Traubenzucker und Rhamnose.

Das von der Ratingesellschaft in Kopenhagen vertriebene Präparat enthält einen von Neumann aus dem Urin eines an Cystitis leidenden Kindes gezüchteten Stamm.

**Bac. typhi gallinarum alcalifaciens (Pfeiler-Rehse), Hühnertyphusbacillen.** Von Pfeiler und Rehse 1913 und Pfeiler und Standfuß 1919 beschrieben. Die Bezeichnung „Hühnertyphus“ soll von Curtis stammen (nach W. J. Taylor). Erzeugt bei Hühnern und vielen anderen Vögeln (Pfeiler [2], Karsten [4]) eine seuchenhafte Krankheit, für die allerdings der Name „Typhus“ wenig zutrifft. Wegen des dysenterischen Charakters der Krankheit, wegen der Unbeweglichkeit und fehlenden Gasbildung des Erregers und da die Krankheit bereits 1889 von Klein beschrieben worden ist, schlug Mießner und Gressel die Bezeichnung *Bac. paradysenteriae gallinarum* (Klein) vor. In Übereinstimmung mit Pfeiler (2) und Standfuß (6) muß dieser Name als unglücklich bezeichnet werden, da der Bacillus aus biologischen und serologischen Gründen fraglos in die Paratyphusgruppe gehört (Schleimwallbildung, Agglutination besonders durch Gärtner Serum und Typhusserum, Fütterungspathogenität gegenüber der weißen Maus) und nach Standfuß (6) serologische Beziehungen zur Ruhrgruppe ganz fehlen. Das Gasbildungsvermögen aus Traubenzucker geht anscheinend im Hühnerorganismus verloren, tritt aber oft außerhalb des Körpers früher oder später auf (Karsten [4]). Das Bacterium ist vermutlich identisch mit dem *Bact. sanguinarum* (Moore). (Smith und Ten Broek, Kraus. Bei letzterem die zugehörige Literatur.).

**Kückeruhrbacillen *Bact. pullorum* (Rettger).** Pullus = Kücken. Kommt als Erreger von Einzel- und seuchenhaften Erkrankungen bei Kücken vor (Karsten [4]). Da nach dem unter „Hühnertyphusbacillen“ Gesagten auch der *Bac. typhi gallinarum* aus Traubenzucker Gas bilden kann, so fällt nach Karsten und Schmidt - Hoensdorf der einzige Unterschied zwischen diesem und dem *Bact. pullorum* weg. Die beiden Typen müßten grundsätzlich als identisch angesehen werden. Auch beim erwachsenen Huhn kann der Pullorumtyp isoliert werden. Doch bleibt im ganzen nach Beller und Latif der epidemiologische Unterschied bestehen, daß jeweils von dem bestimmten Typus oft nur die ausgewachsenen Hühner, im anderen Falle nur die Kücken befallen werden. Eine neuere Bearbeitung der Beziehungen der beiden Stämme zueinander findet sich bei May and Goodner sowie bei Klimmer und Haupt, Manninger, Magnusson, Lerche, Gressel, Beller und Latif.

**Psittakosebacillus (Nocard), Papageienpestbacillus.** Psittakos (griech.) = Papagei. 1892 von Nocard beim Abklingen der Pariser Psittakose-Epidemie aus den Humeri von Papageien gezüchtet und deshalb fälschlich für den Erreger der menschlichen Psittakosis gehalten. Der Bacillus ist nicht selten die Todesursache der durch den Transport und Klimawechsel geschädigten (Kap. VIII und IX), frisch importierten, jungen Papageien. Er ist

fütterungspathogen für Papageien, Mäuse usw. Diese septikämisch-enteritische Erkrankung der Papageien geht aber nicht auf den Menschen über und muß von der echten Psittakosis scharf geschieden werden (Elkeles [8]). Der Bacillus ist identisch mit dem Breslaubacillus (Savage und White [1], Elkeles [8]).

**B. paratyphi alvei (Bahr).** Bei einer seuchenhaften Erkrankung der Bienen im Blut und im Darm 1919 von L. Bahr gefunden. Die Krankheit „Paratyphus“ der Honigbienen ist nur nach dem Erreger so genannt; sie tritt milde oder sehr bösartig auf, vernichtet dann rasch das ganze Bienenvolk und geht bei Kontakt auf andere Bienenvölker über (L. Bahr [5]). Weitere Literatur bei Raebiger und Wiegert, Borchert. Borcherts Einwände gegen Bahrs Befunde erscheinen von diesem ausreichend widerlegt (Bahr [5]).

**Stamm „Risum-Sohn“ (Oette), „gasloser“ Paratyphus B-Bacillus.** Über „paratyphusähnliche, aber Traubenzucker nicht vergärende Stämme“ enthält der Handbuchartikel von Uhlenhuth und Hübener eine Zusammenstellung, auf Grund deren die Autoren zu dem Schluß kommen, „daß diese, nicht gasbildende Varietät gar nicht so selten vorzukommen scheint“. In allen diesen Fällen lagen, soweit es sich um echte Paratyphusbacillen gehandelt hat, Bakterien der Hogcholera-Gruppe vor. Oette beschrieb 1913 einen gaslosen Paratyphus B-Stamm, der aus dem Stuhle eines an klinischem Paratyphus abdominalis erkrankten Patienten gezüchtet wurde. Vier Wochen später erkrankte seine Mutter, offenbar durch Kontaktinfektion. Aus ihrem Urin und Stuhl wuchs ein aus Traubenzucker reichlich Gas bildender B-Stamm (Stamm „Risum-Mutter“), siehe Klieneberger (1). Spätere Befunde dieser Art wurden von Wagner und Ohno erhoben. Der Stamm „Risum-Sohn“, der künstlich 12 Jahre lang nicht zur Gasbildung gebracht werden konnte, spaltete von selbst im Jahre 1924 gasbildende Individuen ab (Klieneberger [1]). Es „handelt sich bei der gaslosen Form des Paratyphus B nicht um eine besondere Art, sondern um eine Modifikation besonders hartnäckiger Natur“. Neuerdings fand Herrmann bei Einzelfällen von Paratyphus in größerer Zahl gaslose Paratyphus B-Stämme.

Weniger bekannt geworden ist der von Loewenthal und Seligmann beschriebene, in Traubenzucker und Mannit nicht gasbildende Paratyphusstamm „Müggelsee“, der 1908 bei einer Fleischvergiftungsepidemie gezüchtet worden war und 1913 von den Autoren ausführlich beschrieben worden ist.

**Typ „G“.** In englischen Arbeiten begegnet man gelegentlich der Salmonella-„Type G“. Sie wurde 1917 im Listerinstitut aus der Mesenterialdrüse eines Affen isoliert, der im Verlauf eines Stoffwechselversuchs starb (Duncan [1]).

**Typ „Mutton“<sup>1</sup>** isoliert von Hutchens in Newcastle 1911. Im Jahre 1915 nahm Schütze eine Trennung in die beiden serologisch wohl charakterisierten Typen „Mutton“ und „Newport“ vor (Savage und White S. 11) — nach einer privaten Mitteilung. Literatur siehe bei Fletcher (1, 2), Perry and Tidy, Perry, Schütze (2). Der Muttontyp erwies sich später als identisch mit dem Aertryckety de Nobeles. Der uns zur Verfügung stehende Mutton-Stamm schien uns auf Grund der charakteristischen Koloniemorphologie als nahe verwandt oder identisch mit dem Typus abortus ovis.

<sup>1</sup> Herr Professor W. W. C. Topley unterzog sich auf meine Bitte in liebenswürdigster Weise der Mühe, die zu den englischen Typen gehörenden Literaturangaben zu sammeln und mir zuzustellen, wofür ihm auch an dieser Stelle besonderer Dank ausgesprochen sei.

**Typ „Derby“** isoliert von Peckham aus einer Schweinefleischpastete, deren Genuß eine Nahrungsmittelvergiftung im Gefolge hatte (Peckham, Savage and White [1], S. 17).

**Typ „Reading“** isoliert von Schütze aus der Trinkwasseranlage 1916 in Reading. Erste Mitteilung durch Schütze 1920.

**Typ „Newport“** isoliert von Schütze bei einem tödlichen Fall von Nahrungsmittelvergiftung 1915 in Newport. Abgetrennt vom Muttontyp 1915 durch Schütze (nach einer privaten Mitteilung). Literatur bei Fletcher, Perry und Tidy, Perry, Schütze.

**Typ „Stanley“** isoliert 1917 von Hutchens bei einem Fall von Nahrungsmittelvergiftung beim Menschen. Als selbständiger Typ von Schütze aufgestellt.

**Typ „L“** durch P. Bruce White 1926 bei einem Fall von Nahrungsmittelvergiftung isoliert.

**Typ „Binns“** bei einer Nahrungsmittelvergiftung von Mc. Nee 1917 in Frankreich isoliert. Als besonderer Typ von Schütze 1920 aufgestellt; später von Savage and White als beständige unspezifische Phase eines Aertryckestammes gekennzeichnet.

## I. Kulturmorphologie.

### a) Gelatine.

Von einer Anzahl Autoren wird auf die Beurteilung der Gelatinekultur großer Wert gelegt (Heim [1, 2], Knorr [1], Barth [2], Leonhardt [2], Schlirf). In entschiedenster Form und mit ausführlicher Begründung tritt Heim für ihre Anwendung ein: „da durch diese die Entscheidung wesentlich sicherer wird, ohne daß mit ihr eine nennenswerte Mühe oder eine Verzögerung der Abgabe des Befundes verbunden ist“. Er fordert daher, daß das Gelatineplattenverfahren noch nachträglich in den ministeriellen Runderlaß vom 23. 5. 1927, Reichsgesundheitsblatt 1927 S. 564, insbesondere in das Formblatt V und in die Erlasse der übrigen Bundesstaaten aufgenommen und damit amtlich verlangt wird.

Voraussetzung für die Zuverlässigkeit des Verfahrens ist jedoch eine einwandfreie Herstellung und Beimpfung der Gelatine, worüber eine genaue Anweisung bei Heim (2, S. 227) zu finden ist. Im Gegensatz zu der kuppenförmigen, schleimigen B-Kolonie mit ihrer flammenförmigen Zeichnung (Heim) wächst die Breslaukolonie flach und in Weinblattform (Knorr). Die Unterscheidung wird als ebenso charakteristisch bezeichnet wie diejenige auf Agar (Schleimwall-, Radspeichen- oder Rosettenform; Abbildungen u. a. bei Heim und Weichardt). Knorr und Muka wa halten die Gelatineplatte für besonders geeignet zur feineren Differenzierung frisch isolierter Sondertypen. Für die praktische Diagnostik aus den Originalmaterialien (Blut, Stuhl, Urin, Nahrungsmittel) kommt das Gelatineverfahren nicht in Frage. Hier muß mit Agar gearbeitet werden. Da die charakteristischen Unterschiede auf diesem unentbehrlichen Nährboden meist einwandfrei in Erscheinung treten, erscheint die Anlegung der Gelatinekultur als obligatorische Maßnahme (Heim) nicht ausreichend begründet.

### b) Agar.

#### a) Profilbildung.

Eine eigene Betrachtungsweise des Koloniebildes haben Felsenreich und Trawiński ausgearbeitet. Indem sie die Kolonien auf Drigalski-Conradiagar

„bei 8–10facher Lupenvergrößerung sowohl im auffallenden wie im schräg-einfallenden Lichte“ betrachten, unterscheiden sie drei Grundformen (Kuppe, Kegel, Platte), die sich zu einer größeren Zahl anderer Bilder variieren und kombinieren können. Mit Hilfe dieser Bilder glauben sie die Typen voneinander unterscheiden zu können. Praktische Bedeutung hat die Methode bisher nicht gewonnen.

### β) Schleimwallbildung.

Das Phänomen des Schleimwalls ist von Conradi, v. Drigalski und Jürgens beschrieben worden. B. Fischer hatte nur das schleimige Wachstum der Paratyphusbacillenkultur als Ganzes beobachtet, das nach einigen Tagen zum Herabrutschen der Kulturmasse auf der schräg erstarrten Gelatine führt. Die Bedeutung des Schleimwalls für die Differentialdiagnose zwischen den B- und Breslaustämmen fiel zuerst v. Drigalski auf. Den Beweis dafür erbrachte jedoch erst R. Müller (1 bis 4), dem außerdem die Kenntnis der wichtigsten Voraussetzungen für die Entstehung des Schleimwalls zu danken ist (1 bis 6): Frisch gezüchtete Kultur, Wechsel der Brut- zu Zimmertemperatur, richtig zusammengesetzter Nährboden, Einzelstehen der Kolonie bei genügender Agarschichtdicke. Die Radiärstreifung des Schleimwalles (mit Lupe oder schwachem Trockenobjektiv zu erkennen) erwähnen bereits Felsenreich und Trawiński; ihre wichtige praktische Bedeutung zur Unterscheidung gegen andere Arten von Randbildung kennen wir jedoch erst seit den Arbeiten von Bitter. Zu einer Wallbildung der ganzen Circumferenz kommt es meist nur bei günstiger, isolierter Stellung der Kolonie oder am Rande eines Rasens, doch können z. B. auf Originalstuhlausstrichplatten alle Kolonien, auch wenn sie dicht und mit Colikolonien gemischt stehen, einen kreisrunden Wall bilden. Vielfach erscheint der Wall nur sektorenförmig. Ganz besonders ist das der Fall, wenn es sich um schwache Wallbildung handelt. Dann findet man oft nur einzelne Schleimknospen oder feinste Auflagerungen wie „Neuschnee auf den Bergen“ (Elkeles [3]), für deren richtige Erkennung und Beurteilung die radiäre Streifung von großer Wichtigkeit ist (Elkeles). An Stelle der radiären Streifung kann der Schleim auch, namentlich wenn er breit die ganze Circumferenz der Kolonie bedeckt, eine feine, gleichmäßige Granulierung ohne erkennbare Radiärstreifung zeigen. Das bereitet keine diagnostischen Schwierigkeiten, da dies nur in Fällen starker, eindeutiger Schleimbildung auftritt. Daß die Schleimwallbildung auch bei anderen Bakterien vorkommt, z. B. bei *Bact. coli*, erwähnen schon Conradi, v. Drigalski und Jürgens (S. 152) und bestätigten später andere Untersucher. Ich selbst habe sie auch je einmal bei Streptokokken und Gonokokken beobachtet. Früher oder später geht der Schleimwall in eine glasige, vollkommen durchsichtige Masse über, wobei an Bakteriophagie erinnernde Bilder entstehen. Bakteriophagen sind jedoch nicht nachweisbar. Knorr (3) führt das Verschwinden des Walles auf den Mangel der zu seiner Erhaltung nötigen Nährstoffe zurück, der Schleim diene auch vielleicht den entstehenden Keimen als Nahrung, denn das Wachstum der Kolonie gehe dabei unter. Hohn und Becker fanden die Wallbildung am besten auf Endofleischwasserpeptonagar, Lütje (6) auf Drigalskiagar ohne Krystallviolett, Mießner auf der Gaßnerplatte, Leonhardt (2) auf der gewöhnlichen Agarplatte.

Die Schleimwallbildung kommt nach der Kieler Lehre den B-Bacillen in hohem Maße, den Gärtnerbacillen in geringem Grade zu und fehlt den Breslau-

bacillen. Bei den im Tierreich vorkommenden Paratyphustypen sowie bei den selteneren menschenpathogenen Stämmen wird sie vielfach angetroffen: so bei Suipestifer-, Abortus equi-, C-Stämmen, nach Lütje (6) bei allen Stämmen mit Ausnahme des Breslautypus und der spezifischen Schafstämme. In älteren Kulturen geht oft die Wallbildung verloren, wie schon A. Gärtner bei seinem *Bac. enteritidis* festgestellt hat. Diese Tatsache ist heute vollkommen anerkannt. Trawiński (4) empfiehlt zur Rückgewinnung des Schleimwalls mehrere Bouillonkulturen in Erlenmeyerkolben, die nur eine ganz niedrige Bouillonschicht enthalten.

Ältere Breslaustämme können spontan Wallbildungsvermögen gewinnen (Bitter [3], Olitzki [1], Hage [1], Elkeles [2, 3]). Elkeles fand seinen wallbildend gewordenen Breslaustamm der Görbersdorfer Epidemie (1923) unverändert tierpathogen, und der Stamm wuchs aus der verendeten Maus mit Wallbildung.

Zur Erforschung des Wesens der Wallbildung und der Systematik innerhalb der Paratyphusgruppe schlug Elkeles (2, 3) die Heranziehung des Kulturexperiments vor. Er konnte zeigen, daß bei Züchtung auf höherprozentigem Kochsalzagar (2–3%) auch Breslaustämme typischen Schleimwall bilden, daß mithin auch dieser, auf den üblichen Nährböden fast stets wallfrei wachsenden Paratyphusbacillenart das „potentielle Vermögen“ der Schleimwallbildung innewohnt. Ähnlich wirkte in flüssigen Nährböden die Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration<sup>1</sup>. Eine auf diese Weise künstlich zur Wallbildung gebrachte Kultur konnte diese Eigenschaft in Subkulturen auf normalem Agar festhalten (bestätigt von Knorr und Braun und Leonhardt [2]). Der Vergleich dieser Einflüsse mit der Bedeutung des Temperaturwechsels für die Bildung des Schleimwalls bei B-Bacillen veranlaßte Elkeles (6) zu dem Schluß, daß das Entscheidende für die Wallbildung das das Wachstum retardierende Moment sein müsse und daß die Wallbildung auf Reize verschiedener Art zustande käme (3), sofern sie in dieser Richtung, d. h. auf das Wachstum verlangsamend wirkten. Bezüglich des Wesens der Wallbildung vertritt er den Standpunkt, daß es sich dabei um „einen teleologischen, auf Erhaltung der Art gerichteten Vorgang“ handeln müsse. „Denn einmal tritt die Verschleimung nur unter allgemein für Bakterienwachstum günstigen Bedingungen auf und steigt parallel mit der weiteren Verbesserung dieser Wachstumsbedingungen. Ferner erfolgt sie nur dann und zwar prompt, wenn ein das Breitenwachstum der Kultur schädigendes Moment eintritt (Abkühlung, Kochsalz, Säuerung). Und zwar erfolgt sie hierbei zuerst bei den jüngsten und lebensfähigsten Individuen der Kolonie, nämlich in der äußersten Peripherie, schreitet nach innen fort und macht meist an bestimmter Stelle endgültig halt, so daß ein mehr oder weniger großer zentraler (ältester) Teil unverschleimt bleibt“ (6). Knorr, nach dessen Ansicht „das

<sup>1</sup> Der Zweck dieser Untersuchungen ist mehrfach mißverstanden worden (Bitter [6], Lütje [6]). Knorr fürchtet von der wissenschaftlich-experimentellen Erforschung des Wesens der Wallbildung — nur um diese handelt es sich — eine Erschütterung des Kieler Schemas (Knorr und Mukawa). Natürlich lassen sich der Forschung in dieser Form nicht Grenzen setzen; außerdem sei hierzu bemerkt, daß Knorr in eigenen, erfolgreichen Untersuchungen dieselben Wege gegangen und zu den gleichen Ergebnissen gelangt ist! Und überdies steht die Kieler Lehre im Kern viel zu fest, als daß ihre praktische Bedeutung so leicht erschüttert werden könnte.

Paratyphusproblem durch die Möglichkeit, künstlich Schleimwallbildung bei Breslaubacillen zu erzeugen, in eine neue Phase gedrängt worden ist“, hat zum Teil mit Braun und Mukawa ebenso wie Hohn und Becker, Kristianpoller, Brinck, Leonhardt (2) die Versuche von Elkeles bestätigt und fortgeführt. Während Carbonsäure als Zusatz zum Agar weniger geeignet als NaCl war, erwies sich Knorr und Braun Ammonium lacticum als Zusatz zu Wasseragar als in hohem Maße walltreibend, in geringerem Grade Traubenzucker, der im Nähragar die Wallbildung unterdrückte. Knorr betont besonders die Bedeutung der einseitigen Ernährung für die Förderung der Wallbildung. Hohn und Becker fanden im Kristallviolett einen wallhemmenden Stoff; sie fanden weiter, daß die vom B-Bacillus angegriffenen Zucker (Dextrose, Mannit, Maltose usw.) die Wallbildung hindern, die anderen — wie Lactose, Saccharose — dagegen nicht. Eine sehr geringe Bedeutung käme der  $p_H$  zu. Die Bedeutung der Agarschichtdicke für die Wallbildung, die schon R. Müller und Hage erwähnen, wurde von Knorr auch quantitativ näher studiert. Graetz wies auf die Bedeutung einer richtigen Alkalisierung des Nährbodens für die Schleimwallbildung hin.

Durch die genannten Einflüsse wird die Randverschleimung der Kolonien innerhalb dieser großen Bakteriengruppe ganz allgemein gefördert. B- und Gärtnerbacillen bilden auf solchen Nährböden in gesteigertem Maße Schleim und können (Knorr und Braun) eine verloren gegangene Wallbildung wieder gewinnen, was auch von Brinck bestätigt wird. Bei Zimmertemperatur von Anfang an wachsende B-Kolonien bilden im ganzen Schleimtropfen, ohne einen besonderen Wall zu zeigen; das ist nach R. Müller besonders schön auf der Gelatineplatte zu sehen. E. Löffler bezeichnet sie als Kapselbacillus, doch sind die Kapseln nach den üblichen Methoden nicht darstellbar, ihr Vorhandensein ergäbe sich aber aus dem Verhalten der Aufschwemmungen gegenüber verschiedenen Fällungsmitteln (Säure, Ammonsulfat, Aluminiumchlorid). Ähnliches fanden Fischer und Großmann.

In einer aufschlußreichen Studie weist L. Olitzki (3) auf die Beziehungen des Schleimwalls zum H-Antigen hin. Knorr (3) hatte gezeigt, daß die Keime des Schleimwalls auffallend geißelarm sind und daß die Wallbildung auf Grund derselben Faktoren erfolgt, die nach Braun und Salomon und Braun und Schäffer die Geißelbildung verhindern. Nach Olitzki sprechen diese sowie die anderen Faktoren, die Knorr als wallfördernd angibt (Trockenheit, höherer Agargehalt), dafür, daß die Wallbildung nur bei Unterdrückung der H-Antigenbildung erfolgt. Unter diesem Gesichtspunkt untersuchte Olitzki auch die Wallbildung bei Breslaubacillen. Er benutzte zur Zerstörung des H-Antigens sowohl die extrem saure wie extrem alkalische Reaktion des Nährbodens. Innerhalb einer Reihe von  $p_H = 4$  bis 8,4 fand er in der extrem sauren wie auch in der extrem alkalischen Zone bei B-Bacillen eine viel bessere, bei Breslaubacillen eine ausschließliche Wallbildung. Demgemäß war in der Neutralzone, in der das Optimum für die H-Antigenbildung liegt, die Wallbildung bei B-Bacillen am schwächsten, bei Breslaubacillen zwischen 6,2 und 7,8  $p_H$  ganz fehlend. Olitzki erklärt das Wallphänomen daher so, „daß an Stelle der als Antigen wirkenden H-Substanz vom Endoplasma aus die Schleimsubstanz gebildet wird, welcher keine antigenen Eigenschaften zukommen.“

Mit der Pathogenität hat die Wallbildung keinen Zusammenhang (Elkeles [3]). Wallbildner wie Gärtner- oder Supeptiferbacillen sind eben so pathogen wie die wallfreien Breslaubacillen, und die Pathogenität braucht keinerlei Einbuße zu erleiden, wenn die ersteren ihren Schleimwall verlieren, die letzteren ihn hinzu gewinnen.

Unabhängig von der Fähigkeit der Schleimwallbildung können Wallbildner ebenso wie Nichtwallbildner unter dem Einfluß des d'Herelleschen Lysins im ganzen in Schleimform wachsen (Sonnenscheins [3] Mucosusform).

### γ) Verwurzelung.

Elkeles (2, 3, 6) beschrieb eine für Breslaubacillen charakteristische Erscheinung: die „Verwurzelung“ der Kolonie im Nährboden. Am Tage nach Herausnahme der Kultur aus dem Brutschrank oder an einem der folgenden Tage beginnt die Kolonie bei Zimmertemperatur im Nährboden festzuwurzeln, so daß beim Abstreifen der Kulturmasse mit der Platinöse das Abbild der Kolonie oder des zusammenhängenden Rasens als Schattengebilde auf dem Nährboden zurückbleibt. Daß es sich nicht um eine Trübung des Nährbodens, etwa eine Eiweißfällung, handelt, ergibt die Mikroskopie: das Abbild besteht aus fest im Agar haftenden Bakterien.

Die Erkennung der Verwurzelung hat ähnlich wie die des Schleimwalls ihre Schwierigkeiten, die jeder Untersucher für seine Person erst kennen und überwinden lernen muß. Wer aber mit ihr zu arbeiten versteht, wird es nicht zu bereuen brauchen. Denn die Verwurzelung ist für Breslaubacillen ebenso charakteristisch wie der Schleimwall für B-Bacillen und übertrifft das Wallphänomen an Konstanz auch in den Subkulturen sowie an Anspruchslosigkeit gegenüber der Beschaffenheit des Nährbodens.

Auch die Verwurzelung hängt von bestimmten Voraussetzungen im Nährboden ab, ist darin aber weniger empfindlich als die Wallbildung. Große Bedeutung hat die Agarkonzentration. Wie sich voraussagen läßt, erleichtert geringere Agarkonzentration das Einwachsen der Bacillen in den Nährboden. Geht man mit der Konzentration entsprechend herunter, dann hört — wie ich in gemeinsamen Untersuchungen mit R. Fried fand — die Spezifität der Verwurzelung für Breslaubacillen auf, und man findet, daß die ganze Paratyphusgruppe in allen ihren Gliedern zur Verwurzelung gebracht werden kann, Typhus-Coli-Ruhrbacillen dagegen nicht. Man würde also auch hier von einem potentiellen Vermögen der ganzen Paratyphusgruppe zur Verwurzelung sprechen können. In die Zone der Unspezifität gelangt man jedoch erst von etwa 1 $\frac{1}{4}$ %igem Agar abwärts. Eine ausgespatelte Breslalkultur zeigt keineswegs immer an allen Stellen Verwurzelung. Man muß stets das Abstreifen der Kulturmasse sowohl bei mehreren, verschieden günstig stehenden Einzelkolonien als auch an den Rändern und innerhalb zusammenhängender Rasen prüfen. Dies geschieht nur unter leichtem Überstreifen der Öse und Wegstreifen der Kultur. Ein Geübter erkennt im richtigen auffallenden Lichte die ersten Anfänge einer Verwurzelung früher als ein Ungeübter, der erst das voll ausgebildete Phänomen wahrnimmt. Die Erscheinung ist immer ganz eindeutig, so daß Zweifel nicht entstehen, ob die Verwurzelung positiv oder negativ ist. Schwierigkeiten entstehen nur dann, wenn die Breslalkultur

beim Abstreifen sich als grützig-krümelige Masse erweist. In diesen seltenen, bei älteren Stämmen vorkommenden Fällen kann die Erkennung der Verwurzelung schwierig oder unmöglich sein, aber die Beschaffenheit der Kulturmasse ist dann im selben Sinne verwertbar. Im Brutschrank tritt die Verwurzelung nur sehr verspätet und vergleichsweise unvollkommen ein und verstärkt sich auch bei Zimmertemperatur nicht mehr, wenn die Kultur längere Zeit im Brutschrank gestanden hat. Nach der Herausnahme der frischen Kultur aus dem Brutschrank ist die Verwurzelung — gleich der Wallbildung — zunächst noch nicht erkennbar, tritt aber bei Zimmertemperatur vom Tage danach an auf, und zwar um so früher, je typischer der *Breslaubacillus* ist. Man muß also, namentlich bei nicht ganz typischen Breslaustämmen, unter Umständen mehrere Tage lang täglich auf etwa inzwischen eingetretene Verwurzelung prüfen.

Wallbildung und Verwurzelung schließen sich im allgemeinen aus und zeigen ein gegensätzliches Verhalten: ein Stamm bildet entweder Wall oder verwurzelt. So findet man, daß die aus Nahrungsmitteln oder aus Tieren gezüchteten Paratyphustypen, soweit sie nicht Wall bilden, verwurzeln. Wie aber im Kapitel X noch näher ausgeführt wird, kommen im Menschen und Tiere viele Übergangsstämme vor, deren kulturmorphologisches, biochemisches, serologisches, pathogenes Verhalten mehr oder weniger vom Regeltypus abweicht. Unter diesen Stämmen finden sich solche, die weder Wall noch Verwurzelung, und solche, die beides geben. Allein daran kann man bereits erkennen, daß man einen nicht regulären Typus vor sich hat, und bei näherer Prüfung wird man dann stets auch andere Abweichungen auf einem oder mehreren der genannten Gebiete finden. Es kann sogar vorkommen, daß ein und dieselbe Kolonie erst Wall bildet und dann verwurzelt, so wie bereits Mießner den allmählichen Übergang typischer schleimwallbildender Kolonien in typische Breslau-Rosettenformen bei *Abortus equi*-Stämmen beschrieben hat. Bei solchen geschädigten oder Übergangsformen treten auch oft in den Kulturen die R-Formen (s. Kap. I, b,  $\epsilon$ ) auf. Diese verwurzeln, im Gegensatz zur S-Form, gar nicht oder schlechter.

Während, wie erwähnt wurde, die Schleimwallbildung keinerlei erkennbaren Zusammenhang mit der Fütterungspathogenität hat, findet sich die Verwurzelung nur bei im Prinzip fütterungspathogenen Paratyphusarten, so daß auch in dieser Beziehung aus dem Verwurzelungsphänomen wichtige Schlüsse gezogen werden können.

Angesichts der großen praktischen Bedeutung dieser Erscheinung, verbunden mit der Einfachheit des Nachweises — ein zarter Strich mit der Platinöse an einigen Stellen der Kulturplatte — ist es erstaunlich, wie wenig anscheinend dieses Prüfungsverfahren Eingang in die Laboratoriumspraxis gefunden hat. Außer einer gelegentlichen Erwähnung bei Hohn und Becker, Brinck, Knorr und Mukawa, Henninger liegen keine Anzeichen dafür vor, daß es irgendwo systematisch zur Typenbestimmung angewandt wird, während wir uns seiner seit Jahren mit bestem Erfolge bedienen. Einfache Verfahren brauchen oft auffallend lange Zeit, um sich durchzusetzen, die komplizierteren Wege scheinen schnellere und allgemeinere Beachtung zu finden.

Die Verwurzelung ist im Bakterienreich ebensowenig wie die Schleimwallbildung auf Paratyphusbacillen beschränkt, sie kommt auch bei Kokken und

grampositiven Stäbchen vor. Innerhalb der Typhus-Paratyphus-Ruhr-Coli-gruppe wurde sie auf den gebräuchlichen Nährböden jedoch nur beim Breslautypus und den Übergangstypen der menschlichen und tierischen Stämme beobachtet.

#### δ) Knopfbildung auf Raffinoseagar.

R. Müller (1, 2, 3, 5) hat in mehreren Arbeiten die Eigenschaft der B-Bakterien beschrieben, auf 1%igem Raffinosenähragar nach 4–14tägiger Bebrütung bei 37° Knöpfe zu bilden. Die Knopfbildung sei ein Variationsvorgang, entsprechend der Knopfbildung bei *Bact. coli mutabile*. Impft man die Knöpfe erneut auf Raffinoseagar, dann tritt Knopfbildung nicht mehr auf. Brinck leistete die Verwendung des Raffinoseagars zur Typendifferenzierung nach seinen Angaben sehr wesentliche Dienste. Auch sonst wird von diesem Prüfungsverfahren viel Gebrauch gemacht. Seine Verwertbarkeit leidet etwas unter der langen Bebrütungsdauer, die manchmal erforderlich ist, ebenso unter den gleitenden Übergängen und mehr quantitativen als grundsätzlichen Unterschieden der einzelnen Typen, doch kann die Erscheinung in ausgesprochenen Fällen sehr charakteristisch sein.

#### ε) R- und S-Form.

Baerthlein (1, 2, 3) sah bei seinen Studien über Variabilität der Bakterien in Reinkulturen das Auftreten verschiedenartiger Koloniformen, die er eingehend beschrieben hat. Er bestätigte damit Befunde, die vor ihm schon Kossel und Kolle, Kruse, Gruber und Firtsch (zitiert nach Baerthlein [3]) und besonders auf dem Gebiete des Paratyphus Sobernheim und Seligmann (1–4) sowie Beniasch erhoben hatten. Er (3) unterschied 3 Gruppen von Kolonien: Kolonietypen, die bei der Weiterimpfung in Form und Aussehen konstant bleiben, gewisse Zwischenformen und regelrechte Mischkolonien. Löwenthal und Seligmann beschrieben bei ihrem gaslosen Paratyphusstamm zwei voneinander scharf unterschiedene Kolonietypen, ähnliches Bernhardt und Ornstein. Allen diesen Autoren sind die Veränderungen des Koloniebildes aufgefallen, doch sind sie erst 1920 von Arkwright genauer untersucht und mit der heute allgemein angenommenen Bezeichnung R- und S-Form gekennzeichnet worden, R von rough = rau, und S von smooth = glatt abgeleitet. Nach Arkwright bildet „die S-Form glatte, runde, gewölbte, glänzende, durchscheinende Kolonien; die R-Form hat einen zackigen Rand, ist flacher und hat oft eine unregelmäßige, rauhe, matte Oberfläche und erscheint opak“. Friedländer fand einen Unterschied im Wassergehalt beider Formen: die R-Form enthielt im Durchschnitt 85,8%, die S-Form 91,3% Wasser. Die S-Form trübt die Bouillon diffus, die R-Form wächst klar mit Bodensatz. In den üblichen biologischen Differenzierverfahren stimmten nach Arkwright beide Formen überein. Bei Subkultur in Bouillon könnten beide Formen getrennt erhalten werden, sie könnten aber auch wechseln. Häufige Subkultur schein das Entstehen der S-Form zu begünstigen, seltene Überimpfungen in größeren Pausen die R-Form. Während die Erzielung der R-Form aus der S-Form fast immer gelinge, sei das umgekehrte nicht so gleichmäßig der Fall. Die wichtigsten Unterschiede zwischen der R- und S-Form ergeben sich jedoch auf serologischem Gebiet (s. Kap. VII). Diese anfangs bei Shiga-Krusebacillen gefundenen Koloniedifferenzen konnten von Arkwright auch bei

Typhus-Paratyphus- und Pseudotuberkulose-Stämmen beobachtet werden. Seit sie vollends Cowan bei Streptokokken, Griffith sowie Reimann bei Pneumokokken, de Kruif bei der Pasteurellagruppe, Arkin beim Meningokokkus und Gonokokkus, Shousha bei Cholerabacillen wiedergefunden hat, weiß man, daß man es bei der Spaltung in die S- und R-Form mit einem in das Gebiet der Variabilität gehörenden, allgemein-bakteriologischen Phänomen zu tun hat. Mit den Fragen des Virulenzverlustes und der Typen- oder gar Artumwandlung ist die Bildung der R-Form anscheinend eng verknüpft (siehe Goyle [3], Savage und White [1, S. 57], Neufeld und Schnitzer), ein Problem, das zur Zeit in vielen Laboratorien eingehend studiert wird. Griffith konnte bei Pneumokokken Umwandlungen eines Typs in den anderen erzielen, und Neufeld und Levinthal haben dies bestätigt. Die R-Formen waren dabei als Zwischenstufen zur kompletten Typumwandlung notwendig. Aus den Arbeiten von Sobernheim und Seligmann, Löwenstein und Seligmann, Seligmann, Beniasch, in denen zum Teil über bestimmte Umwandlungen innerhalb der Paratyphus-Enteritisgruppe berichtet wird, scheint hervorzugehen, daß auch hier die R-Formen eine ähnliche Rolle gespielt haben, eine Ansicht, die auch Arkwright (4, S. 669) ausspricht. Bei frisch aus dem Körper isolierten Stämmen, in den originalen Kulturen, sind die R-Formen eine Seltenheit, kommen aber, auch nach eigenen Erfahrungen, vor und deuten auf eine Unregelmäßigkeit des Falles. Bei älteren Sammlungsstämmen sind die R-Formen oft zu sehen, oder ihr Auftreten ist durch bestimmte Provokationsmethoden (Wachstum in flüssigen, besonders hypertonschen Medien, bestimmter Überimpfturnus) zu erzielen.

Nutt versuchte das Verständnis für das Entstehen der so verschiedenen Kolonienformen dadurch zu erschließen, daß er, ausgehend von der Einzelzelle, das Wachstum mikroskopisch verfolgte. Dabei ergaben sich zwischen der R- und S-Form charakteristische Unterschiede. Bei der R-Kolonie sieht man, wie, nachdem die Einzelzelle sich ein oder einige Male geteilt hat, zwei zusammenhängende Zellen sich in einem scharfen Winkel gegeneinander stellen. Das kann auch schon von der ersten Teilung ab der Fall sein, meistens aber entsteht erst eine kleine Kette von vier oder mehr Zellen, die nun an einer oder mehreren Stellen scharf einknickt. Bei der S-Form dagegen gleiten die Zellen aneinander vorbei und bilden so parallele Glieder und Ketten. Da viele Kolonien eine Mischung aus R- und S-Einzelzellen darstellen, so findet man auch oft beide Wuchsarten nebeneinander (anschauliche Abbildungen bei Nutt).

Zur Fortführung reiner R- und S-Formen sind verschiedene Methoden angegeben worden (Kultur in 20%iger Peptonlösung, verdünntem Immunsérum, Carbonsäurenährboden: s. Goyle). Ich selbst fand mit Fried, daß niederprozentiger Agar das Entstehen der glatten, höherprozentiger Agar das Entstehen der rauhen Kolonien begünstigt. Doch sei betont, daß wir meist auch ohne besondere Methoden die R- und S-Form rein erhalten konnten. Auch bei meinen Fütterungsversuchen, die keinen Unterschied in der Pathogenität der R- und S-Form erkennen ließen, wurde fast stets die verfütterte Form aus den Organen des Tieres wieder rein herausgezüchtet. Die Ergebnisse hängen vermutlich von dem Grade der erreichten Festigkeit der R-Form ab.

## II. Biochemisches Verhalten.

Da bei vergleichenden Untersuchungen jeweils nur ein Faktor variieren darf, ist für die Beurteilung des Verhaltens der einzelnen Paratyphus-Enteritistypen gegenüber den verschiedenen KH und höheren Alkoholen Gleichmäßigkeit in der Herstellung und Beschaffenheit der Differenziernährböden sowie der Technik des Beimpfens eine unerläßliche Vorbedingung. Sollen nun gar die Ergebnisse verschiedener Untersucher verglichen werden, dann genügt nicht der Austausch der Rezepte, sondern die Arbeitsmethoden müssen in allen Einzelheiten bekannt gegeben werden. Dies geschieht z. B. seit Jahren in den Arbeiten des Hygienischen Instituts in Frankfurt a. M. und ist hinsichtlich des Sondergebietes des Paratyphus in eingehender Weise in der Inauguraldissertation von Höß (S. 21 ff.) erfolgt.

Hier wird die Art der Reinzüchtung der Kulturen, ihre „Normierung“ (M. Neisser), das Alter des Impfmaterials, die Impfmenge, die Impfmethode, die einwandfreie Herstellung des Nährbodens (Entzuckerung des Fleischwassers, Agar- und Peptonfragen,  $p_H$ , Abfüllung, Sterilisation), Bebrütungsdauer u. a. genau beschrieben. Lütje hat in seinen 1924/25 veröffentlichten Arbeiten das Verhalten der wichtigsten Paratyphus-Enteritistypen gegenüber den Kohle-

Tabelle 1. Abstufung der biochemischen Leistungsfähigkeit der Glieder der Koli-Typus-Gruppe.

(Nach R. Standfuß: Bakteriologische Fleischschau.)

|               | Coli | Breslau | Para-typh. B. | Gärtner | Para-typh. A. | Stuten-Abort | Hühner-Typh. | Suispestifer | Voldagsen | Typhus |
|---------------|------|---------|---------------|---------|---------------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------|
| Milch         | ■    |         |               |         |               |              |              |              |           |        |
| Rohrzucker    | ■    | 1)      |               |         |               |              |              |              |           |        |
| Milchzucker   | ■    |         |               |         |               |              |              |              |           |        |
| Glycerin      | ■    | ■       | ▨             | ▨       |               |              |              |              |           |        |
| Dulzit        |      | ■       | ▨             | ■       | ■             | ■            | ▨            |              |           |        |
| Arabinose     | ■    | ■       | ■             | ▨       | ■             | ■            | ▨            | ▨            | ■         |        |
| Mannit        | ■    | ■       | ■             | ■       | ■             | ■            | ■            | ■            |           | ▨      |
| Traubenzucker | ■    | ■       | ■             | ■       | ■             | ■            | ■            | ■            | ■         | ■      |
| Lackmus-Molke | ▨    | ▨       | ▨             | ▨       | ▨             | ▨            | ▨            | ▨            | ▨         | ▨      |

x = späte Reaktion    xx = verzögerte und schwächere Reaktion.

xxx = wird nicht von allen Typhusstämmen angegriffen.

■ = kräftige Reaktion.    ▨ = zeitlich wechselnde Reaktion.

▨▨▨▨ = kräftige dauernde Rötung.

▨▨▨▨▨▨ = langsam zunehmende dauernde Rötung.

▨▨▨▨ = schnelle Rötung, Umschlag in Blau.

▨▨▨▨▨ = schnelle Rötung, Umschlag in Blau kann ausbleiben.

1) Rohrzucker wird nicht von allen Colistämmen angegriffen.

hydraten des näheren beschrieben. In ähnlicher Weise geschah dies später durch Höß (1927) und Standfuß (1928). Eine anschauliche, etwas schematisierende Übersichtstafel des letzteren sei hier statt näherer Ausführungen abgedruckt. Sie leistet vielleicht manchen Laboratorien für die erste Orientierung wertvolle Dienste.

Geschichtliche und theoretische Einzelheiten über die verschiedenen Kohlehydratprüfungen sind am besten aus der Arbeit von Höß zu ersehen. Da die Gasbildung in Standfuß' Tabelle keine eigene Berücksichtigung findet, lasse ich die kleine Zusammenstellung von Höß (S. 38) noch folgen.

Tabelle 2.

(Nach Ferdinand Höß: Experimentelle Untersuchungen zur Systematik der Paratyphus-Bacillen-Arten. Dissertation 1927. Bernhard Wagner, München. S. 38.)

| Bakterienart       | Dextrose | Mannit | Dulcit | Arabinose |
|--------------------|----------|--------|--------|-----------|
| Ferkeltyphus . . . | □        | □      | □      | □         |
| Voldagsen . . .    | ■        | □      | □      | ▼         |
| Suipestifer . . .  | ■        | ■      | □      | □         |
| Gärtner . . .      | ■        | ■      | ■      | □         |
| Breslau . . .      | ■        | ■      | ■      | ■         |
| Schottmüller . . . | ■        | ■      | ■      | ■         |

Zeichenerklärung: ■ = Gasbildung, ▼ = schwache Gasbildung erst nach 48 Stunden Bebrütung, □ = keine Gasbildung.

Besondere Erfahrung in der Herstellung des Nährbodens und Beurteilung des Ergebnisses erfordert die Rhamnosereaktion nach Bitter, Weigmann und Habs und Sternbouillonreaktion. Wichtige, von Leonhardt stammende Einzelheiten über die Herstellung der Rhamnosemolke enthält die Arbeit von Hohn und Becker und über die Technik des Beimpfens die Arbeit von Knorr (2). Herrmann empfiehlt — namentlich zur Erfassung der rhamnosenegativen Stämme —, auch die Gasabspaltung aus Rhamnose mit zu prüfen. In der mit dem Prinzip des Endoschen Agars arbeitenden Glycerin-Fuchsinbouillon Sterns darf von einer positiven Reaktion nur gesprochen werden, wenn die dunkelrote Farbe in einen deutlichen purpur-violetten Ton übergeht. Die Sternbouillon ist beim Stehen außerhalb des Brutschrankes vor Licht zu schützen. Die Anwendung der Sternbouillon zur Typendifferenzierung in der Paratyphusgruppe erfolgte wohl zuerst durch Lütje.

Als besondere Eigentümlichkeit des Malachitgrünagars wird angegeben (Pesch [5]), daß bei einer Malachitgrünkonzentration, bei der Typhusbakterien gerade noch wachsen, Gläser-Voldagsen- und Ferkeltyphusstämmen nicht wachsen, während alle anderen Vertreter der Paratyphus-Enteritisgruppe sich darauf üppig vermehren.

Als Indicator benutzt Lütje (6) nicht Lackmustinktur, „da der bereits normal violette Ton der neutralen Lackmustinktur nicht so feine Nuancen wahrnehmen läßt als ein polychromer Indicator“. Als solchen verwendet er ein (stets frisch herzustellendes) Gemisch von 0,43 ccm einer 1%igen Wasserblaulösung und 0,31 ccm einer 2%igen Metachromgelblösung (auf 100 ccm). Der Nährboden ist waldmeisterfarben. Säurebildung äußert sich je nach dem Grade in Giftgrün-, Blaugrün-, Tiefblaufärbung. In der Veterinärmedizin wird nach Lütjes Vorschlag für die Prüfung der biochemischen Leistungen ein sehr zweckmäßig erscheinender, einfacher Nährboden verwandt. Es wird ein 1%iges Peptonwasser mit 0,5% NaCl hergestellt, das stets  $p_H = 7,2$  hat; hierzu kommt der Zucker zu je 0,5% und der Indicator.





Fortsetzung

| Typus<br>(Varietät)                 | nach  | Herkunft                        | Arabinose     | Dextrose | Dulcität       | Mannit |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|---------------|----------|----------------|--------|
| Breslau                             | HöB 5 Stämme  |                                 | + g           | + g      | + g            | + g    |
|                                     | HöB 2 Stämme  |                                 | + g           | + g      | + g            | + g    |
|                                     | Standfuß  |                                 | +             | +        | +              | +      |
|                                     | Mießner   |                                 | +             |          | +              | +      |
|                                     | Lütje 8 menschl.<br>Stämme                              |                                 |               |          |                |        |
|                                     | Lütje 39 tierische<br>Stämme                            |                                 |               |          |                |        |
|                                     |   | Inst. R. K. 1 St.               | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | Hyg. Inst. Frkf. aus Blut 1 St. | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | U. A. 5 alte Stämme             | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | „ 10 frische Stämme             | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | „ 1 frischer Stamm              | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | „ 1 „ „                         | +             | +        | — <sup>2</sup> | +      |
|                                     |   | „ 1 „ „                         | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | „ 1 „ „                         | +             | +        | +              | +      |
| Übergangsst.<br>Breslau/<br>Gärtner |   | „ 2 frische Stämme              | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   | „ 4 „ „                         | +             | +        | ±              | +      |
|                                     |   | „ 5 „ „                         | +             | +        | ±              | +      |
|                                     |   | „ 1 Rekonval.-St.               | +             | +        | ±              | +      |
|                                     |   | „ 1 frischer St. „J. S.“        | +             | +        | +              | +      |
|                                     |   |                                 | +             | +        | +              | +      |
| Mäusetyphus                         | HöB<br>Lütje  |                                 | + g           | + g      | + g            | + g    |
|                                     |   | Inst. R. K. „Löffler“-Orig.     | +             | +        | +              | +      |
| Suipestifer                         | HöB 15 Stämme<br>Standfuß<br>Mießner<br>Lütje 50 Stämme |                                 | —             | +        | —              | + g    |
|                                     |   |                                 | ±             | +        | —              | +      |
|                                     |   |                                 | —             |          | —              | +      |
|                                     |   |                                 | —             | +        | —              | +      |
|                                     |   |                                 | Inst. R. Koch | —        | +              | —      |
|                                     |   | R. G. A. („Kunzendorf“)         | —             | +        | —              | +      |
|                                     |   | U. A. „M. M.“                   | —             | +        | —              | +      |
|                                     |   | U. A. „K. P.“                   | —             | +        | —              | +      |
| Voldagsen                           | HöB 5 Stämme<br>Standfuß<br>Mießner<br>Lütje 25 Stämme  |                                 | ± g           | + g      | —              | —      |
|                                     |   |                                 | +             | +        | —              | —      |
|                                     |   |                                 | +             |          | —              | —      |
|                                     |   |                                 | +             |          | —              | —      |
|                                     |   |                                 | Inst. R. Koch | ±        | +              | —      |
|                                     | Inst. R. Koch „Land“ Orig.                              | ±                               | +             | —        | ±              |        |

<sup>1</sup> Agglut. nur mit Gärtnerserum bis zur Titergrenze. <sup>2</sup> Zweimal beimpft.



Fortsetzung

| Typus<br>(Varietät)       | nach                                     | Herkunft                     | Arabinose          | Dextrose | Dulcit | Mannit |     |
|---------------------------|--|------------------------------|--------------------|----------|--------|--------|-----|
| Ferkeltyphus              | HöB                                      |                              | —                  | —        | —      | —      |     |
| Paratyphus C<br>Hirszfeld |  | Krälsches Museum Wien        | +                  | +        | —      | +      |     |
| Paratyphus β<br>Albanien  |  | R. G. A.                     | +                  | +        | —      | +      |     |
| Paratyphus β<br>Wohynien  |  | R. G. A.                     | —                  | +        | —      | +      |     |
| Neukirch                  | HöB Stamm<br>„Mustafa“<br>Stamm „Erison“ |                              | + g                | + g      | + g    | + g    |     |
|                           |  |                              | ± g                | + g      | + g    | + g    |     |
| Paratyphus N              |  | Inst. R. K.<br>„Z. 319 Zeiß“ | Kol.-Typ<br>S<br>R | +        | +      | —      | +   |
|                           |  |                              |                    | +        | +      | —      | +   |
| Paratyphus<br>Freiburg    | HöB Nr. 12                               | R. G. A. „Seiffert“          | Kol. a)<br>Kol. b) |          |        |        |     |
|                           | HöB Nr. 13                               |                              |                    | +        | +      | —      | +   |
| Abortus equi              | HöB 8 Stämme<br>Standfuß<br>Mießner      | Vet. U. A. Potsdam           |                    | +        | +      | +      | +   |
|                           | Lütje 673 Stämme                         |                              |                    | +        | +      | ±      | +   |
| Abortus ovis              | HöB 2 Stämme<br>Mießner                  | Vet. U. A. Potsdam           |                    | —        | + g    | ± g    | + g |
|                           | Lütje 9 Stämme                           |                              |                    | —        | +      | —      | ±   |
| Hühner-<br>typhus         | Standfuß<br>Lütje 7 Stämme               | R. G. A. „Pfeiler“           | Kol. a)<br>Kol. b) | ±        | +      | ±      | +   |
|                           |  |                              |                    | —        | +      | +      | +   |
| Kückenruhr                |  | R. G. A. „B. K. 19“          |                    | +        | +      | +      |     |

von Tabelle 3.

| Rhamnose                | Maltose    | Galaktose  | Sorbit     | Isodulcit  | Trehalose  | Inosit | Stern-<br>bouillon | Lösung<br>durch<br>B-Bacterio-<br>phagen | Wallbildung | Ver-<br>wurzelung | Maus-<br>fütterungs-<br>versuch      |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------|--------------------|--|-------------|-------------------|--------------------------------------|
| gelb                    | —          | —          | —          | —          | —          | —      | ±                  | —  | —           | —                 | —                                    |
| gelb                    | —          | —          | —          | —          | —          | —      | —                  | —  | —           | —                 | —                                    |
| gelb<br>”               | —          | —          | —          | —          | —          | —      | —                  | —  | —           | —                 | —                                    |
| gelb<br>rot             | + g<br>+ g | + g<br>+ g | + g<br>+ g | ± g<br>+ g | ± g<br>+ g | —<br>— | ±<br>+             | —<br>—                                   | —<br>—      | —<br>—            | +<br>+                               |
| gelb<br>”               | —          | —          | —          | —          | —          | —      | ±<br>±             | —<br>—                                   | —<br>—      | —<br>—            | —<br>—                               |
| rot<br>”<br>gelb<br>rot | —          | —          | —          | —          | —          | —      | ±<br>±             | —<br>+                                   | —<br>+      | —<br>—            | +<br>+<br>—<br>+ 20 Tg. <sup>1</sup> |
| rot<br>gelb             | —          | —          | —          | —          | —          | —      | —<br>—             | —<br>—                                   | —<br>+      | —<br>—            | +<br>+<br>—                          |
| gelb<br>gelb            | + g<br>—   | + g<br>—   | + g<br>—   | —<br>—     | —<br>—     | —<br>— | ±<br>—             | —<br>+                                   | —<br>—      | —<br>—            | 1 mal —<br>—<br>+ 14 Tg.             |
| gelb<br>gelb            | —          | —          | —          | —          | —          | —      | —<br>—             | —<br>—                                   | —<br>+      | —<br>—            | + ?<br>—                             |
| gelb                    | —          | —          | —          | —          | —          | —      | —                  | —  | —           | —                 | —                                    |

<sup>1</sup> Die Rückzüchtung aus der Maus führte zu weiterer Aufspaltung in dichte und glasige Kolonien. Die dichten Kolonien waren in Rhamnose gelb und verwurzelten, die glasigen Kolonien waren rot und verwurzelten nicht.

Fortsetzung

| Typus<br>(Varietät) | nach | Herkunft  | Arabinose                        | Dextrose                  | Dulcitol                           | Mannit                    |
|---------------------|------|---|----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Psittakose          | HöB  | Inst. R. K.<br>U. A. Pap. III   | + <sub>og</sub><br>+<br>+        | + <sub>og</sub><br>+<br>+ | + <sub>g</sub><br>+<br>+           | + <sub>og</sub><br>+<br>+ |
| Danzs<br>Ratin      | HöB  | Ratin-Labor. Kopenhagen   | + <sub>g</sub><br>+ <sup>1</sup> | + <sub>g</sub><br>+       | + <sub>g</sub><br>+                | + <sub>g</sub><br>+       |
| Mutton              |      | Inst. R. K.<br>Kolonie-Typ { a) klein, dicht<br>b) groß, glasig<br>c) schleimig   | +<br>+<br>+                      | +<br>+<br>+               | —<br>—<br>—                        | +<br>+<br>+               |
| Newport             |      | St. „Orig.“ S<br>Inst. R. K. R<br>Spez. Phase<br>St. „982“ S<br>St. „1612“ S<br>R | +<br>+<br>+<br>+<br>+            | +<br>+<br>+<br>+<br>+     | +<br>+ <sup>1</sup><br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>+<br>+<br>+     |
| Reading             |      | Inst. R. K. Kol.-Typ. { glasig<br>dicht   | +<br>+ <sup>1</sup>              | +<br>+                    | +<br>+ <sup>1</sup>                | +<br>+                    |
| Stanley             |      | Inst. R. K. Kol.-Typ. { glasig<br>dicht (R)                                       | +<br>+                           | +<br>+                    | +<br>+                             | +<br>+                    |
| L                   |      | Inst. R. K. Kol.-Typ. { S<br>R  | +<br>+                           | +<br>+                    | —<br>—                             | +<br>+                    |

Einen wertvollen Nährboden, den de Graaff ursprünglich für Glucose, Lütje für den Rhamnoseversuch empfohlen hatte, sah ich bei Henninger (R.G.A.), der die Methode zur Differenzierung weiter ausgearbeitet hat. Ammoniumphosphat zweibasisch wird zu 0,65/100 mit warmem Aqua dest. steril in sterilen Gefäßen versetzt ( $p_H = 7,8$ ), danach genau  $\frac{1}{2}$  Minute gekocht ( $p_H = 7,6$ ). Hierzu kommt 0,5 Rhamnose und als Indicator 25 cem Bromthymolblaulösung 0,4/1000,0. Sterilisation  $2 \times 10$  oder 1mal 20 Minuten im Dampftopf. Mit diesem Nährboden lassen sich die wichtigsten Typen in folgender Weise trennen:

|                  | Breslau | Gärtner              | B                            | Suipestifer                       |
|------------------|---------|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| nach 24 Std.     | gelb    | blau                 | blaugrün<br>bis grün<br>gelb | blaugrün<br>bis grün<br>grün/gelb |
| „ 48 „           | „       | „                    | „                            | wird grüner                       |
| „ 72 „<br>danach | „       | allmählich<br>grüner | „                            | olivgrün                          |

<sup>1</sup> Rörchen klar, mit Bodensatz.

von Tabelle 3.

| Rhamnose       | Maltose | Galaktose | Sorbit | Isodulcit | Trehalose | Inosit | Stern-<br>bouillon | Lösung<br>durch<br>B-Bacterio-<br>phagen | Wallbildung        | Ver-<br>wurzelung | Maus-<br>fütterungs-<br>versuch |
|----------------|---------|-----------|--------|-----------|-----------|--------|--------------------|--|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| rot            | + g     | + g       | + g    | + g       | ± g       | + g    | +                  | —  | —                  | +                 | —                               |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | +                 | + 11 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | +                 |                                 |
| gelb           | + g     | + g       | + g    | —         | + g       | —      | ±                  | —  | — <sup>2</sup>     | +                 | + 5 Tg.                         |
| „              |         |           |        |           |           |        | —                  | —  | —                  | —                 |                                 |
| gelb           |         |           |        |           |           |        | ±                  | —  | —                  | —                 | + 11 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | —                 | + 1–2 Tg.                       |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | +                  | —                 | + 8 Wch.                        |
| rot            |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | +                  | +                 | + 44 Tg.                        |
| „ <sup>1</sup> |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | —                 | + 14 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | +                 | + 11 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | ±                  | —  | + u. —<br>Kolonien | —                 | + 18 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | +                  | +                 | + 11 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | +                 | + 31 Tg.                        |
| gelb           |         |           |        |           |           |        | ±                  | —  | —                  | —                 | —                               |
| „              |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | —                 | —                               |
| rot            |         |           |        |           |           |        | ±                  | —  | —                  | —                 | + 50 Tg.                        |
| „              |         |           |        |           |           |        | ±                  | —  | —                  | —                 | + 23 Tg.                        |
| rot            |         |           |        |           |           |        | +                  | —  | —                  | +                 | + 22 Tg.                        |
| „ <sup>1</sup> |         |           |        |           |           |        | +                  | +  | —                  | —                 | + 41 Tg.                        |

Von seltener gebrauchten Zuckerarten sei noch die zuerst von Koser gebrauchte Trehalose, die nur aus Amerika (Digestive Ferments Co. Detroit. Michig. U.S.A.) zu beziehen ist und von der 1 g 5,40 RM kostet (Pesch), und Inosit (Weiß und Rice; Weiß; Tenbroeck; Krumwiede, Kohn und Valentine; Jordan [1]; Höß) erwähnt.

Vielfach in England, seltener in anderen Ländern, wird zur Typendifferenzierung auch die Schwefelwasserstoffbildung auf flüssigen oder festen Bleiacetat-haltigen Nährböden geprüft.

Schließlich sei noch die Vorschrift für einige, in den letzten Jahren in zunehmendem Maße angewandte Nährböden wiedergegeben (nach Standfuß [6], S. 125–127).

**Wasserblau-Metachromgelbagar nach Gaßner.** Zu 1000 ccm heißem Nähragar 62,5 ccm einer 2%igen wäßrigen Metachromgelb- (II RD) Lösung, die 2 Minuten gekocht ist, zusetzen. In 87,5 ccm 1%iger wäßriger Wasserblau- (6 B extra P der Agfa) Lösung 50,0 Milchzucker unter 10 Minuten langem

<sup>2</sup> Auf dem Schrägagarröhrchen entstand Wallbildung.

Kochen auflösen und diese Lösung dem mit Metachromgelb versetzten heißen Nähragar zusetzen und gut mischen. Abfüllen in Erlenmeyerkolben zu 200,0, entkeimen. Getrenntes Aufkochen der Farblösungen zur Vermeidung von Niederschlägen notwendig (Näheres über den Nährboden siehe bei Hessen).

**Chinablau-Malachitgrünagar nach Bitter.** 1000 ccm Nähragar, 20,0 Milchsucker einige Minuten kochen. Zu je 100 ccm heißem Agar 9 Tropfen einer gesättigten, wäßrigen Chinablaulösung (Höchst), dann 2,5 ccm einer 0,1%igen Malachitgrünlösung (kryst. extra Höchst) zusetzen, abfüllen, entkeimen.

**Azolithminlösung nach Seitz (Ersatz für Lackmusmolke).** 20,0 Milchsucker, 0,4 Traubenzucker, 0,5 Dinatriumphosphat, 1,0 Ammoniumsulfat, 2,0 Natriumcitrat (3-basisch), 5,0 Kochsalz, 0,05 Pepton sicc. Witte, 0,25 Azolithmin Kahlbaum, 1000,0 Aqua destillata lösen, filtrieren, abfüllen, insgesamt höchstens  $\frac{1}{2}$  Stunde entkeimen.

**Chinablaumolke nach Bitter.** 20,0 Milchsucker, 0,4 Traubenzucker, 0,5 Dinatriumphosphat, 1,0 Ammoniumsulfat, 2,0 Natriumcitrat (3-basisch), 5,0 Kochsalz, 0,05 Pepton, 1000,0 Aqua dest. unter Kochen lösen, filtrieren, zu je 200 ccm heißer Lösung 1—2 Tropfen einer gesättigten wäßrigen Chinablaulösung zusetzen. Die Molke soll leicht blau sein. Abfüllen, entkeimen.

Um einen genaueren Einblick in die Ergebnisse der biochemischen Prüfung und Fütterungspathogenität zu ermöglichen, werden zum Schlusse eine größere Anzahl von uns selbst gezüchteter oder geprüfter Stämme tabellarisch zusammengestellt (Tabelle 3, Spalte 3, S. 94—101). Gleichzeitig sind die wichtigsten Ergebnisse derjenigen Untersucher wiedergegeben, die sich am eingehendsten mit diesen Prüfungen beschäftigt und darüber publiziert haben (Spalte 2). Die Angaben sind den Tabellen der Autoren entnommen.

Sämtlichen Herren Kollegen, die mich durch Übersendung von Stämmen unterstützt haben, sei auch an dieser Stelle mein verbindlichster Dank ausgesprochen.

#### A n h a n g :

##### a) Geruchbildung in den Kulturen.

Die in der Bakteriologie vielfach vernachlässigte Geruchprüfung leistet für die Unterscheidung echter Angehöriger der ganzen Paratyphusgruppe von den sog. paratyphusähnlichen Bakterien sehr wichtige Dienste. Die große Schar der letzteren (*B. coli intermedium*, *imperfectum* usw.), die also in der bunten Reihe mit dem Paratyphusbacillus übereinstimmen, aber keine Paratyphusagglutination und keine agglutinierenden Sera geben, nicht fütterungspathogen sind, keinen Wall bilden, nicht verwurzeln, kurz die C-Stämme der früheren, Uhlenhuth- und Hübenersehen Nomenklatur, bilden auf der Agarplattenkultur einen stechenden, unangenehmen Geruch, den echte Paratyphusstämme jeder Art immer vermissen lassen. Das Geruchphänomen kommt jedoch nicht auf jeder Art Nähragar gleichmäßig gut zustande; man muß das in jedem Laboratorium erst mit den dort gebräuchlichen Agarsorten ausprobieren. Das Geruchphänomen ist unabhängig vom Vermögen des Stammes, Indol zu bilden, hängt aber wohl in anderer Weise mit dem Eiweißabbau zusammen. Zur Geruchprüfung eignen sich Schrägagarkulturen nur sehr wenig. Es sollen Plattenkulturen verwendet werden, die zur Prüfung

nahe an die Nase gehalten und dann nur an einer Stelle leicht gelüftet werden, damit die angesammelten Geruchstoffe nicht verfliegen. Der Geruch ist deutlicher wahrzunehmen, wenn die aus dem Brutschrank genommene Platte sich abgekühlt hat.

### b) Verwendungsstoffwechsel.

Bietet man verschiedenen Bakterien einzelne, chemisch bestimmbare Stoffe als Nährquelle, so können sie bei der Verwendung dieser Stoffe zum Aufbau ihrer Leibessubstanz große qualitative oder quantitative Differenzen aufweisen. Die Lehre vom Verwendungsstoffwechsel geht auf die Arbeiten von A. Fischer, Kisch, Pesch (1), Braun und seinen Mitarbeitern (Cahn-Bronner, Wolff, Goldschmidt) zurück. Erwähnt sei aus den neueren Arbeiten der letzteren, daß sich Brutschrankluft als eine Fehlerquelle erwies, da im Brutschrank wachsende Bakterien die C- und N-haltigen Verunreinigungen der Brutschrankluft verwenden können (Braun und Goldschmidt). Es werden daher paraffinierte Wattestopfen benutzt. Die Glassachen sind aus Jenaer Glas oder Bergkrystall. Zum Zwecke der Typentrennung innerhalb der Paratyphusgruppe verwandte Kisch den Verwendungsstoffwechsel, später Pesch und seine Mitarbeiter. Durch Herrn Pesch über den neuesten Stand seiner Arbeiten unterrichtet, möchte ich, um mich kürzer fassen zu können, eine mir von ihm brieflich zugegangene Tabelle veröffentlichen (s. Tabelle 4).

Tabelle 4. Wachstum von Bakterien der Paratyphus-Gruppe auf synthetischen Nährböden nach Pesch.  
Gemeinsame N-Quelle: Ammonchlorid. Reaktion 7,8pH.

| Zahl der untersuchten Stämme | Bezeichnung der Stämme           | C-Quelle                               |           |                  |             |          |
|------------------------------|----------------------------------|--|-----------|------------------|-------------|----------|
|                              |                                  | Ara-binose                             | Rham-nose | Bern-stein-säure | Äpfel-säure | Glycerin |
| über 100                     | Paraty- (Schottmüller)-Bakt. . . | +                                      | —         | +                | +           | +        |
| über 100                     | B. enterit. Breslau . . . . .    | +                                      | +         | +                | +           | +        |
| 5                            | Neukirch-<br>stämme {            | Kiel C <sub>1</sub> -Stämme . . . . .  | +         | +                | +           | +        |
| 10                           |                                  | Kiel C <sub>2</sub> -Stämme . . . . .  | +         | —                | —           | +        |
| 12                           |                                  | Stämme Prof. Snijders <sup>1</sup> . . | +         | —                | —           | +        |
| 11                           |                                  | B. Suipestifer Kunzendorf . .          | —         | +                | +           | +        |
| 4                            | B. Suipestifer Glässer-Voldagsen | —                                      | —         | —                | —           | —        |

Als Nährboden diente in diesen Versuchen ein synthetischer Agarnährboden mit einer Ammonverbindung als N-Quelle (ob Ammonphosphat, -chlorid oder -sulfat, ist gleichgültig) und mit den in der Tabelle angegebenen fünf verschiedenen C-Quellen. Einzelheiten über die Herstellung und Beimpfung der Nährböden sowie die Beurteilung der Ergebnisse finden sich bei Pesch (6). Maternowska konnte auf den Pesch-Maschke-Nährböden eine befriedigende Trennung von B- und Breslaubacillen erzielen. Hofmeier kam bei Anwendung der Methode nicht zu befriedigenden Ergebnissen.

<sup>1</sup> Unter den Stämmen Prof. Snijders sind Neukirchstämme zu verstehen, die größtenteils aus N-O-Indien stammen und in ihrem Verhalten mit C<sub>2</sub>-Stämmen übereinstimmen.

Brown, Duncan und Henry ziehen den Zuckerarten die Natriumsalze bestimmter organischer Säuren vor. Sie untersuchen in 1%igem Peptonwasser, dem sie das Salz zu 1% hinzufügen und 48 Stunden bebrüten (für Fumarate doppelt so lange). Als Pepton verwenden sie „Bactopeptone“. Die Zerlegung des Salzes erkennen sie bei Zusatz von Bleiacetatlösung in bestimmten Mengenverhältnissen. Ist keine Zerlegung erfolgt, dann entstehen bei Acetatzusatz voluminöse Flocken, die eine hohe weißliche Säule bilden und nicht sedimentieren. War dagegen das Salz zerlegt worden, dann bildet sich ein körniges, grauweißes Präcipitat, das hauptsächlich aus Carbonaten besteht und schnell zu Boden sinkt. Photographische Abbildungen zeigen, daß der Unterschied sehr augenfällig ist. Auch hier bin ich nach brieflicher Mitteilung in der Lage, den neuesten Stand der Ergebnisse wiederzugeben. Schwierig sei in England nur der Bezug reiner Salze, besonders des l-Tartrats. Die Ergebnisse sollen nach den Autoren aufs beste mit den davon unabhängig erhobenen serologischen Differenzierungen von P. B. White übereinstimmen.

Tabelle 5. Differenzierung der Salmonellagruppe durch organische Salze.  
(Nach Brown, Duncan und Henry.)

|   | Citrate | d-Tartrate | l-Tartrate | m-Tartrate | Fumarate | Mucate |
|---|---------|------------|------------|------------|----------|--------|
| B. paratyphosus A . . . . .                   | —       | —          | —          | —          | —        | —      |
| „ B . . . . .                                 | +       | —          | +          | —          | +        | +      |
| „ C . . . . .                                 | +       | +          | —          | —          | —        | —      |
| B. suipestifer . . . }<br>Salmonella type G } | +       | +          | —          | — or ±     | +        | —      |
| „ „ Reading . . . . .                         | +       | +          | —          | —          | +        | +      |
| „ „ Mutton . . . . .                          | +       | +          | +          | +          | +        | +      |
| „ „ Newport . . . . .                         | +       | +          | +          | +          | +        | +      |
| „ „ Binns . . . . .                           | +       | +          | +          | +          | +        | +      |
| „ „ Stanley . . . . .                         | +       | +          | +          | —          | +        | +      |
| „ „ Derby . . . . .                           | +       | +          | +          | +          | —        | +      |
| „ Dar-es-Salaam (Bruce-White) . . . . .       | +       | —          | —          | —          | +        | +      |
| B. enteritidis (Gärtner) . . . . .            | +       | ±          | ±          | ±          | +        | +      |

Auch die von Lütje 1927 veröffentlichten Versuche stellen Verwendungsstoffwechselfersuche dar (briefliche Mitteilung). Fischer und Bunte gaben synthetische Nährböden zur Trennung von B- und Breslaustämmen an. Maternowska prüfte diese Angaben nach und erweiterte die Prüfung auf andere Bakterien aus der Paratyphusgruppe sowie auf Typhus-, Ruhr-Colibacillen. Ein sicher differenzierender Wert wurde für Typhus-, Paratyphus A- und Shiga-Krusebacillen festgestellt.

### III. Bacteriophagenversuch.

Seit dem Jahre 1926 werden zum Zwecke der Typendifferenzierung spezifische Bacteriophagen verwendet, die herzustellen Sonnenschein (1, 6, 9) durch systematische Untersuchungen gelang. Sonnenschein verfügt insbesondere über einen spezifischen Bacteriophagen gegen Paratyphus

B-Bacillen, ist also mit diesem in der Lage, B- von Breslau- und Gärtnerbacillen abzutrennen. Das Hygienische Institut in Köln liefert auf Anforderung diesen Bacteriophagen in Capillarröhrchen fertig abgefüllt. Die Anwendung ist überaus einfach. Die neueste Vorschrift Sonnenscheins lautet (nach brieflicher Mitteilung):

„1. Auf eine (gut trockene) Agar- oder Endoagarplatte wird eine große Öse steriler Bouillon (oder physiologischer NaCl) aufgebracht.

2. In diesen Flüssigkeitstropfen verreibt man eine Öse (es genügt aber auch eine verdünnte Kolonie!) der zu prüfenden Bakterienkultur.

3. Mit sterilem Glasspatel wird dann dieser Bakterienaufschwemmungstropfen auf die ganze Plattenoberfläche gründlich ausgespatelt.

4. Mit einer kleinen Feile (für jede Phagenart getrennt; Feile vorher durch Gasflamme ziehen!) wird eine Diagnostikphagencapillare an beiden Seiten geöffnet.

5. Dann läßt man unmittelbar aus der Capillare 1—2—3 Tropfen nebeneinander auf die bakterienbespatelte Platte auftropfen und durch Schräghalten der Platte, den, bzw. die Tropfen zu Streifen über die Platte auslaufen. Dann Brutschrank 37°. Der Versuch kann, je nach Wachstumsgeschwindigkeit des Stammes, schon nach 4—6 Stunden nachgesehen werden (aber auch nach 24 Stunden).

Der positive Ausfall gibt ein Bild, wie ich es (in anderem Zusammenhang) im C. f. B. I, Orig. 1926 (Bd. 100, S. 11, Abb. 17) veröffentlicht habe.“

Die Methode hat sich bereits an vielen Stellen und auch bei uns bewährt (Pesch, Lehr, Standfuß, Hoder und Heller, sowie eine Anzahl brieflicher Bestätigungen an Sonnenschein [nach Mitteilung von letzterem an mich]).

Da der Verbrauch von Lysin bei der Sonnenscheinschen Methode ziemlich groß ist, benutzen Hoder und Heller nur eine Öse Diagnostikphagen, den sie mit einer Öse Bakterien-Bouillonkultur mischen und das Gemisch auf die Agaroberfläche austreichen. Wir legen eine runde Rasenkultur des Stammes mit einem Durchmesser von 1,5—2 cm an und setzen in die Mitte eine große, volle Öse Lysin. Die Platte, auf der mehrere Versuche nebeneinander angesetzt werden können, kommt (Deckel nach oben) in den Brutschrank und wird nach 4—6 Stunden abgelesen, dann umgedreht und nach Stehen über Nacht zum zweiten Male abgelesen.

#### IV. Mäusefütterungsversuch.

Auf dem Gebiete der paratyphösen Nahrungsmittelinfektionen bietet sich die seltene Gelegenheit, am Tiere unter Bedingungen zu experimentieren, die den natürlichen Verhältnissen im Menschen- und Tierreich gleichen. Bei einfacher Verfütterung einer mit Bakterien dieser Art infizierten Speise entstehen Krankheitsbilder, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit menschlichen und tierischen Erkrankungen derselben Art haben und die wir so in ihrer Pathogenese, pathologischen Anatomie, Pathobiologie und Epidemiologie genau studieren können. So kommt es, daß diese Versuche in ihrer Bedeutung weit über das Spezialgebiet des Paratyphus hinausreichen und uns wichtige Einblicke in grundsätzliche Fragen der Bakteriologie, Infektionslehre, Immunität und Epidemiologie gestatten. Sie werden daher auch vielfach für diese Zwecke über den Rahmen des Sondergebietes hinaus angewandt.

Der Fütterungsversuch an der weißen Maus, der schon von Gärtner angewandt wurde, hat die heutige praktische Bedeutung erst gewonnen, seit R. Müller ihn bewußt zur Typendifferenzierung zwischen B-, Breslau- und Gärtnerbakterien anwandte. B-Stämme töten die Maus nicht, Breslau- und Gärtnerbacillen führen zum Fütterungstode nach etwa 3—7 Tagen. Bei der Fülle der Beschreibungen sei unter Verzicht auf Literaturangaben und unter Zugrundelegung der eigenen Erfahrungen über die Technik des Fütterungsversuchs das Folgende zusammenfassend mitgeteilt. Geeignet für den Versuch sind gesunde, männliche, völlig unbenutzte Tiere, die nicht zu jung und nicht zu alt sein dürfen, etwa mit einem Gewicht um 15—20 g. Vor der Fütterung sollen die Tiere zum letzten Male 24 Stunden vorher eine halbe Tagesration Futter bekommen haben, damit sie den infizierten Köder möglichst rasch und vollständig verzehren. Der Köder selbst soll als Unterlage für die spezifische Beigabe möglichst von der bisherigen Nahrung nicht abweichen; er besteht bei uns aus Brot, zu dem gelegentlich etwas Körnerfutter hinzukommt. Das tägliche Brot wird vorher mit Wasser aufgeweicht. Wird bei der Infektion von der üblichen Nahrung abgewichen, dann soll zur Gewöhnung und Kontrolle der Verträglichkeit das abweichende Grundfutter, z. B. Fleisch, einige Tage vorher verfüttert werden. Vor der Zubereitung und Verabfolgung des Futters muß die damit beauftragte Person die Hände waschen und desinfizieren. Die Tiere kommen einzeln in Mäusegläser mit Drahtdeckel. Die Deckel dürfen nur an dem festen Griff, nicht am Draht angefaßt werden, weil die innen am Draht herumkletternden Mäuse diesen infizieren können. Das Futter wird von oben hineingeworfen, die Hand darf nicht in den Käfig kommen. Auf die Gefahr der Einschleppung von Erregern durch Fliegen machte Marks (2) aufmerksam. Mäuse fangen Fliegen mit großem Geschick und fressen sie auf. Die Fütterung kann, namentlich für quantitative Untersuchungen, auch mit der Schlundsonde vorgenommen werden. Vor der Infektion kann der Stuhl ein- oder mehrere Male bakteriologisch untersucht werden, wozu jedoch Anreicherungsverfahren (Brillantgrün, Malachitgrün o. a.) unerlässlich sind. Der Boden des Mäuseglases wird zunächst nur mit einem den Boden knapp bedeckenden Stück Fließpapier zum Aufsaugen des Urins belegt. Die in einem kleinen Glasschälchen befindliche infizierte Speise wird mit Hilfe einer langen Pinzette zugesetzt und betrage nur so viel, wie das Tier in etwa 1—2 Stunden auffressen kann. Die Pinzette ist nach jedesmaligem Gebrauch abzuflammen<sup>1</sup>. Die Gläser bleiben bei Zimmertemperatur und im Arbeitsraum selbst stehen, damit das Tier von Anfang an fortlaufend beobachtet werden kann. Am nächsten Tage kann durch Einschütten von Streu, Torf, Holzspänen für eine bessere Unterlage gesorgt werden; das kann auch dann geschehen, wenn die Fütterung mit infizierter Speise noch weiter fortgesetzt werden soll. Solange das Tier im Versuch ist, wird es ständig beobachtet, ob es Krankheitszeichen aufweist (Durchfall, Freßunlust, verminderte Reaktionsfähigkeit bei Klopfen an das Mäuseglas, abnorme Haltung, veränderter Atemtypus, geschlossene oder verklebte Augen); Schwanzblut- und Stuhluntersuchungen können vorgenommen, Fieber kann gemessen werden. Auf

<sup>1</sup> Auf die Fütterung mit der Schlundsonde gehe ich nicht näher ein. Sie eignet sich besonders für das Verabfolgen von flüssigen Kulturen, reinen Bakterienaufschwemmungen, Toxinen. Für die Praxis der Paratyphusfütterungsversuche dürfte in der Regel der Weg der natürlichen Fütterung vorzuziehen sein.

die Lage, in der das Tier stirbt (aufrechte, zusammengekrümmte Stellung oder Rückenlage mit weggestreckten Beinen und eingezogenen Flanken und anderes), ist zu achten. Im Blute tritt nach Preßler (2) Aneosinophilie, Neutrophilie mit R.V., Lymphopenie und Monocytose auf. Ist das Tier gestorben, dann erfolgt die Sektion und Abimpfung verschiedener Organe, darunter stets des Herzbluts (es empfiehlt sich mit der Brusthöhlenöffnung zu beginnen), der Milz, Leber und großen Mesenterialdrüse, mindestens aus letzterer auch stets in flüssige Nährböden, besonders Galle. Das leer gewordene Mäuseglas wird sofort bis oben hin mit Desinfektionslösung gefüllt und der Deckel abgeflammt.

Über den Weg, den die Infektion bei fütterungspathogenen Keimen nimmt, sind wir durch eine Reihe ausführlicher Veröffentlichungen unterrichtet. M. Müller (1) infizierte systematisch Tierserien in gleicher Weise, tötete die Tiere nach verschiedener Zeit und untersuchte die Organe auf das Vorhandensein der verfütterten Bakterien. Er fand dabei folgenden Infektionsweg: Darmlumen / Darmwandfollikel / Mesenterial-, Kniefalten- und Achseldrüsen / Leber und Milz / Blut. In ähnlicher Weise gingen Zingle, Berndt Ørskov teils mit Jensen und Kobayashi, teils mit Moltke vor. Ørskov und seine Mitarbeiter, die die Frage aufs gründlichste studiert haben, fanden, daß die oral einverleibten Keime (Breslaubacillen) meist bis zum nächsten Tage aus dem Darm verschwinden (vgl. Alessandrini [2], W. Seiffert [4]), indem sie dort durch die Konkurrenz mit den anderen Darmkeimen vernichtet werden; nur einige würden von der Darmwand aufgenommen. Ob diese Vorstellung von der Ursache des Verschwindens richtig ist, möge dahingestellt bleiben (vgl. z. B. die Versuche Seifferts [4]); ein direkter Beweis dafür ist nicht erbracht. Sicherlich zutreffend aber ist die weitere tatsächliche Beobachtung, daß die Keime zunächst in den regionären Lymphdrüsen anzu treffen sind.

Das ist im Hinblick auf die auch beim Typhus viel besprochene Frage von Interesse, ob die erste Infektion nicht schon von dem lymphatischen Rachenring ausgeht. Diese Möglichkeit besteht nicht nur theoretisch, sondern aus den Protokollen von Ørskov und Moltke geht hervor, daß in vielen Fällen die verfütterten Bakterien gleichzeitig in den Submaxillar- und Mesenterialdrüsen gefunden werden. Das dürfte praktisch für die Pathogenese der stomachalen Infektionen nicht ohne Bedeutung sein. Die nächsten Fundorte sind ziemlich gleichzeitig die Milz, Leber und die übrigen Lymphdrüsen (gland. axillar., inguinal.). Obwohl ihre Versuchsprotokolle keine unmittelbaren Unterlagen dafür liefern, nehmen die Autoren doch wohl mit Recht an, daß die Erreger zur Milz und Leber nur auf dem Wege über das Blut kommen können, daß sie nämlich aus den Gland. mesent. durch den Ductus thoracicus ins Blut gelangt sind und aus diesem durch Milz und Leber abfiltriert werden; in den übrigen Lymphdrüsen (als den regionären Drüsen) sammeln sie sich aus den Organen, in die sie vom Blut verschleppt worden sind. Auf diese Weise wird das Blut zunächst wieder frei von Bakterien. Der Beweis für diesen ersten und vorübergehenden Keimeinbruch in die Blutbahn ergibt sich aus einer Reihe von Versuchsprotokollen (Tabelle VI, VII, VIII) M. Müllers (1) sowie aus sehr zahlreichen Schwanzblutuntersuchungen, die Elkeles (3) bei seinen gefütterten Mäusen vorgenommen hat. Einmal in die Milz und Leber gelangt, beginnen die Bakterien sich hier zu vermehren, und unter Erliegen der Abwehrkräfte erfolgt

jetzt erst der zweite endgültige Einbruch ins Blut und der Tod des Tieres unter allgemeiner Septicämie, Überschwemmung aller Organe und meist auch des Darminhalts mit den Erregern. Bei großer Virulenz oder Fütterungspathogenität des Stammes spielt sich dieser Prozeß in wenigen, etwa 3—5 Tagen ab. Der Tod kann auch, in sehr seltenen Fällen, schon innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgen, er kann auch erst nach 7—10 Tagen erfolgen. Ist die Fütterungspathogenität noch geringer, dann schiebt sich der Tod noch länger hinaus, und es entsteht das Bild der chronischen Infektion, die oft unter toxischem Marasmus (ständiger Übergang kleiner Toxinmengen aus den Restherden, Elkeles [3]) zum Tode führt. Sorgfältige bakteriologische Untersuchung (einschließlich flüssiger Kultur und evtl. Anreicherung) ergibt dann nur noch in der Mesenterialdrüse Keime, die abgeschwächt und abgewandelt sein können, die aber auch noch die volle Virulenz (Ørskov und seine Mitarbeiter, Berndt) zeigen können. Eingehende Studien über das Mäuseexperiment einschließlich histologischer Untersuchungen sind auch von Th. Smith und Hel. Tibbetts vorgenommen worden. Aus ihnen ergibt sich, daß subcutan verimpfte Enteritiscacillen sehr bald im Darminhalt gefunden werden und sich dort mehrere Wochen halten können. Das erscheint, verglichen mit dem raschen Verschwinden der Bakterien aus dem Darm nach oraler Einverleibung von pathogenetischem Interesse. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dieser Übertritt der Bakterien in den Darm sowie der bei natürlicher Infektion im letzten Stadium vor sich gehende Übertritt auf dem Wege über die geschädigte Leber-Gallengänge-Galle erfolgt. Auch in der Milz können nach Smith und Tibbetts die Bacillen sich monatelang halten. Für diese Fragen wichtige Einzelheiten enthalten ferner die großen und berühmt gewordenen Arbeiten von Topley, Webster und ihren Mitarbeitern.

Was nun das Verhalten der einzelnen Typen des Paratyphusbacillus im Fütterungsversuch anlangt, so ist die Frage der Fütterungspathogenität namentlich bei den Paratyphus B-Bacillen umstritten. Nach den Angaben der Kieler Lehre sind diese Bacillen für Mäuse nicht pathogen; stürbe ein B-gefüttertes Tier, so seien im Herzblut niemals B-Bacillen nachweisbar. Andere Autoren (Hage [1]), Olitzki [1], Schlirf) hatten nicht so regelmäßige Ergebnisse. In größerer Zahl — 23 von 96 gefütterten Mäusen — sah Knorr (1) den Tod der Tiere erfolgen; er vermutet, daß „nur frisch vom Körper weg gezüchtete Stämme diese Virulenz besitzen“ (Knorr und Mukawa). Uhlenhuth sah sogar von 47 mit B-Bacillen gefütterten Mäusen 22 nach 3—7 Tagen sterben; Seiffert gab später den Tod von 6 unter 60 mit B-Bacillen gefütterten Mäusen an. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren stimmt mit den Angaben der Kieler Autoren vollständig überein. Elkeles (2, 3) zeigte, daß es ungenau ist, von einer Apathogenität der B-Bacillen zu sprechen; denn bei fast allen gefütterten Tieren ließe sich die angegangene Infektion durch den Nachweis der Bacillen im strömenden Blut (Schwanzblutentnahmen) und in der Mesenterialdrüse nachweisen; der Tod sei unter gewöhnlichen Verhältnissen eine entschiedene Seltenheit, könne jedoch ohne erkennbare Ursache, vor allem aber bei besonderen Umständen z. B. unter Hunger, Kälte, bei Gravidität des Tieres in derselben Zeit und unter genau denselben Zeichen wie bei Breslauinfektion, also auch mit positivem Bacillenbefund im Blute, eintreten. Der ohne erkennbare besondere Ursache eintretende Tod erfolge gewöhnlich erst

nach mehreren Wochen, wobei alle Organe — meist mit Ausnahme der Mesenterialdrüse — frei von Bakterien getroffen werden, so daß auch hier an eine chronische Toxinschädigung gedacht werden müsse. Diese Feststellungen sind in vollem Umfange durch Ørskov und Moltke bestätigt worden. Die Autoren berichten: „Für Paratyphus B-Bacillen fanden wir, daß es mit großer Konstanz gelingt, weiße Mäuse mit diesen Bakterien zu infizieren. Gewöhnlich unterscheiden sich diese Infektionen von den oben genannten (mit Enteritiscacillen d. Verf.) jedoch durch ihre Lokalisierung auf den regionären Lymphapparat des Verdauungskanal . . . . In einzelnen Fällen haben wir gesehen, daß diese Bakterien durch Mäusepassage eine Virulenzänderung erreichen können, durch die sie instand gesetzt werden, generelle tödliche Infektionen bei den Mäusen zu bewirken. . . . Die Paratyphus B-Bacillen halten sich lange, bis zu mehreren Monaten, im regionären Lymphapparat.“ Wenn man also zur Abtrennung des B- vom Breslau- und Gärtnerstypus die fehlende Mäusepathogenität im Sinne des „Am-Leben-Bleibens“ der Tiere bei B-Fütterung benutzt, so muß das als praktisch durchaus zulässig angesehen werden, nur muß man sich dabei der erwiesenen pathogenen Fähigkeiten des B-Bacillus und der daraus sich ergebenden Möglichkeiten bewußt bleiben. Korrekter gesprochen, erkranken weiße Mäuse bei Breslau- und B-Fütterung, doch erfolgt bei voll virulenten Stämmen der Tod im ersten Falle fast immer, in letzterem Falle fast nie. Wie wichtig eine vorsichtige Formulierung ist, ergibt sich ja aus den ungünstigen Ergebnissen Einzelner, z. B. Knorr's, dessen Zahlen oben angeführt wurden.

Unter den anderen Paratyphustypen führen die meisten bei Verfütterung zum Tode der weißen Maus. Negativen oder schwankenden Ausfall findet man namentlich bei Voldagsen-, Ferkeltyphus-, Schafabortstämmen. Daß auch eine rectale Infektion der weißen Maus mit Enteritiscacillen möglich ist, habe ich, ebenso wie 1908 Marks, feststellen können.

Weit verbreitet ist die Ansicht, daß Bakterien der Enteritisgruppe nicht selten im Darm gesunder, zu Versuchen nicht benutzter weißer Mäuse vorkommen und zu manifesten Erkrankungen führen, wenn die Tiere Schädigungen anderer Art unterworfen würden (autogene Infektion). Derartiges nehmen Zwick und Weichel, Schellhorn, Pfeiler und Röpke, Standfuß (6, S. 43 mit Literaturangabe), Uhlenhuth und Händel, Bitter, Uhlenhuth und Seifert an (Trypanosomenimpfung, Tumorüberpflanzung, Fleischfütterung, Impfung von Staphylokokken-Vaccine oder d'Herelleschen Lysaten bei Mäusen, zum Teil bei Ratten, Thomas [2] bei Meerschweinchen). Dieser Frage kommt für die Beurteilung des Paratyphustierversuchs nicht geringe Bedeutung zu. Denn, wie Hage (1) sehr richtig sagt, „wenn das häufiger der Fall wäre, dürften an weißen Mäusen die differentialdiagnostischen Fütterungsversuche gar nicht angestellt werden“. Es besteht auch die Gefahr, daß bei Fütterung einer Maus mit einem bestimmten Paratyphusstamm unerwartete bakteriologische Befunde zu leicht mit einer supponierten Autoinfektion erklärt werden, worauf Elkeles (3) bereits früher aufmerksam gemacht hat. Hierzu kann ich in Bestätigung von Knorr (1) aus meiner Erfahrung berichten, daß bei Doppelfütterung mit B- und Breslaubacillen beide Arten nebeneinander aus dem Körper zurückgezüchtet werden können. Wenn also ein verfütterter Stamm hypothetische saprophytäre Darmkeime der Paratyphusgruppe anderer Art mobilisieren soll,

dann müßte man wenigstens beim Tode des Tieres den Nachweis beider Arten nebeneinander erwarten dürfen. Die große Mehrzahl aller Autoren hat in zusammen vielen Tausenden von Versuchen dergleichen Beobachtungen nicht gemacht, und ebenso wenig ist aus der Unzahl der Toxinversuche etwas darüber bekannt geworden. Wenn also im Verlaufe andersartiger Serienexperimente (s. o.) Sekundärinfektionen mit Enteritis-Paratyphusbakterien auftreten und das auch noch gehäuft und mit demselben Typus (!), dann spricht wohl sicher die größere Wahrscheinlichkeit dafür, daß dieser Mäusebestand einer gemeinsamen exogenen Infektion ausgesetzt war, so wie es z. B. Brinck bei einer im Frühjahr 1926 beobachteten Meerschweinchenseuche beschrieben hat. Rückschlüsse allgemeiner Art in Richtung eines häufigen Saprophytismus von Paratyphus-Enteritis-Keimen im Darm gesunder weißer Mäuse können daraus nicht gezogen werden.

Der Ausfall des Fütterungsversuchs scheint in weiten Grenzen von der verfütterten Bakterienmenge unabhängig zu sein. Das zeigt sich im zeitlichen Eintritt des Todes. In Serienversuchen mit abgestuften Mengen tritt die zeitliche Folge des Todes der Tiere ganz unregelmäßig ein. In einem eigenen Versuch an 6 Mäusen mit Abstufung von  $\frac{1}{1000000}$  bis zu 1 Öse starb die mit  $\frac{1}{1000000}$  Öse gefütterte Maus als erste. Es zeigt sich aber auch an der Gesamtmortalität. In einem Versuch von Topley und Ayrton (1) z. B., wo Mäuserien mit verschiedenen Bacillenmengen per os infiziert wurden, war die Mortalität bei den mit 0,01 Aufschwemmung gefütterten die gleiche (28,1%) wie bei den mit 0,0001 gefütterten. Man kann aber bei Stämmen von schwacher Virulenz auch beobachten, daß kleine Mengen unwirksam, große Mengen tödlich sind. Gesetzmäßigere Verhältnisse fand z. B. Barnewitz. Für die allgemeine Praxis empfiehlt es sich, um sicher zu gehen, bei Fütterungsversuchen größere Mengen von Bacillen zu verabfolgen, zumal immer nur ein Teil der Keime von der Maus aufgenommen wird. Nach vielfachen Variationen geben wir jetzt in der Regel zwei Ösen Bakterien, in einer möglichst kleinen Menge von Brot verteilt.

Die Fragen der Virulenz und Immunität sind im Zusammenhange mit den epidemiologischen Studien in den hervorragenden Arbeiten von Webster und seinen Mitarbeitern (Webster [6, 7, 8, 9], Webster und Burn, Webster und Pritchett [2], Topley und seinen Mitarbeitern (Greenwood, Wilson und Newbold; Lockhart) untersucht worden. Die Ergebnisse ihrer umfassenden Versuche sind für beide Fragen, Virulenz und Immunität, nicht ganz eindeutig und auch nicht ganz übereinstimmend. Nach Topley und seinen Mitarbeitern spielen z. B. Veränderungen der Virulenz eine größere Rolle als nach der Ansicht von Webster und seinen Mitarbeitern. Umfangreiche Untersuchungen auf diesem Gebiete liegen auch von Bahr (2) vor, aus denen sich die Rolle des Individuums für die Virulenz des Stammes ergibt. Dieselben Keime können in dem einen Individuum eine Virulenzsteigerung, in einem anderen derselben Art eine Abschwächung erfahren. Fragen der Immunität sind experimentell schon 1908 von Marks (2) geprüft worden. Es gelang dem Autor auf keine Weise (subcutan, intraperitoneal, per os mit abgetöteten oder sehr spärlichen lebenden Bakterien), einen dauernden spezifischen Schutz gegen Fütterung mit Enteritisbacillen zu erzielen. Das gleiche gilt auch von vielen späteren Untersuchungen (Richef fils et Hauduroy, Lange und Yoshioka,

Ecker und Wolpaw, Ornstein), einschließlich der genannten amerikanischen und englischen Arbeiten. Balteanu und Tudoran (1, 2), Kumagai und Motomura hatten anscheinend etwas günstigere Resultate, wobei die auf oralem Wege erzielte Immunität der subcutanen deutlich überlegen war (Kumagai und Motomura). Neri (1, 2) fand das Gegenteil. Alles in allem ist wohl mehr als ein vorübergehender relativer Schutz kaum zu erzielen und auch dieser sehr oft nicht.

Fütterungsversuche können auch an anderen Tieren vorgenommen werden. Namentlich Meerschweinchen scheinen nach den Versuchen der älteren Autoren ähnlich empfindlich wie Mäuse zu sein, Kaninchen dagegen fast ganz unempfindlich. Da heute fast ausschließlich an der Maus experimentiert wird, sei hierauf nicht näher eingegangen.

## V. Giftbildung.

Zu den häufigsten und bezeichnendsten Erscheinungen der akuten Nahrungsmittelinfektion gehören die Vergiftungszeichen, die nach dem Genuß der infizierten Speisen auftreten und nach denen die Krankheit den Namen Fleisch- und Nahrungsmittelvergiftung bekommen hat. Sie tragen alle Zeichen der akuten enteralen „Endotoxin“-Vergiftung: Übelsein, Brechreiz, kalter Schweiß, Erbrechen, Leibscherzen, Durchfall, Temperatursteigerung, die in schweren Fällen von Vergiftungserscheinungen des Gefäßsystems und des Zentralnervensystems gefolgt sind und sich in Kollapstemperatur und -puls, Austrocknung und Turgorverlust, Anurie, Muskelkrämpfen, Parästhesien äußern. Es ist daher nur selbstverständlich, daß die Frage des Giftbildungsvermögens der „Fleischvergifter“, angefangen mit dem ersten Vertreter seiner Art, dem Gärtnerbacillus, aufs eingehendste und seit 1888 bis in die neueste Zeit immer wieder untersucht worden ist. Schon diese letzte Tatsache läßt vermuten, daß eine befriedigende Klärung noch nicht erzielt worden ist, und dem ist in der Tat so. Wir wissen seit A. Gärtner, daß die Enteritiscbacillen in den flüssigen Kulturen ein Gift bilden, das gegen kurze Erhitzung (100° für 10 Minuten oder auch länger) widerstandsfähig ist, das bei parenteraler Einverleibung schwere Krankheit und den Tod des Tieres zur Folge haben kann und dessen Wirksamkeit wir gelegentlich durch charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen, besonders über den ganzen Körper verbreitete Hämorrhagien, nachweisen können. Doch was besagt das für den Mechanismus der enteralen Nahrungsmittelvergiftung? Was besagt die Wirkung injizierter Tuberkuline über ihre Wirkung per os und was die Wirkung des Genusses der Milch über ihre Wirkung bei parenteraler Injektion? Vor allem aber: der Mensch nimmt ja nicht Kulturfiltrate zu sich, sondern Speisen, die mit den Bacillen infiziert sind. Und so ergeben sich für die notwendige Klärung der Giftwirkung die weiteren Fragen: Werden auch in der zur Vergiftung der Menschen und Tiere führenden Speise Gifte gebildet, werden sie immer gebildet und sind sie eine unerläßliche Vorbedingung für die Entstehung der Vergiftungserscheinungen; welcher Art sind die Gifte und in welcher Abhängigkeit befinden sie sich von dem Substrat, in dem sie entstehen?

Wiederum war es bereits A. Gärtner, der auch diese Fragen anging. Unter anderem infizierte er künstlich frisches Fleisch, indem er Hackfleisch mit einer Maschine herstellte, dessen Messer er vorher mit Gärtnerkultur bestrichen

hatte. Er beließ das Hackfleisch 30 Stunden bei 37,5° oder 3 × 24 Stunden bei Zimmertemperatur, gab dann Wasser und etwas NaCl hinzu und kochte 1 Stunde. Diese Brühe wurde Tieren injiziert oder mit der Schlundsonde eingeführt. Kontrolltiere erhielten Brühe von ebenso, aber ohne Gärtnerbacillen behandeltem Fleisch. Hier sei nur auf die Fütterung der Meerschweine eingegangen, da diese Tiere in 8 Stunden bis 4 Tagen starben. Die verabfolgte Menge betrug 40—45 ccm mit der Sonde eingeführte Brühe. Das würde je nach Gewicht des Meerschweins für einen Menschen von 150 Pfund einer Mahlzeit von 10—12 l Bouillon entsprechen. Dies Ergebnis spricht zunächst nicht für große Mengen oder ein qualitativ vom Darm aus (für Meerschweinchen) sehr wirksames Gift im Fleisch. Hier wäre vielleicht doch noch eine Kontrolle mit einem durch apathogene Bacillen (etwa *Bact. coli*) infizierten Fleisch von Vorteil gewesen, die gezeigt hätte, welche spezifische Bedeutung die Enteritisbacillen für diese Giftwirkung haben (vgl. meine hierunter beschriebenen Versuche mit erhitzten Bacillen).

In der Folgezeit sind zahllose Tierversuche ausgeführt worden, jedoch mit dem Unterschied, daß Fütterungsversuche nur ganz selten und meist mit ganz negativem Erfolge, dafür immer häufiger Injektionen ausgeführt wurden. Sara E. Branham (1) stellt für die Zeit bis 1925 allein 36 Arbeiten zusammen, in denen über derartige Versuche ausführlich berichtet wird. Es ist daher nicht möglich und wohl auch entbehrlich, auf diese Literatur im einzelnen einzugehen. Denn daß in den Kulturen hitzebeständige, parenteral sehr wirksame Gifte entstehen, steht fest. Viel wichtiger aber sind für das Verständnis der menschlichen Fleischvergiftung Toxin-Fütterungsversuche, und darüber enthält die Literatur fast nichts, vgl. Bahr und Dyssegaard. Hierbei wäre auch die Frage von Interesse, welche Unterschiede in dieser Beziehung zwischen den Typen der Paratyphusgruppe bestehen und auf welche Weise die Giftwirkung zustande kommt.

Besonders bedauerlich ist, daß für das differenzierende Studium der infektiösen und toxischen Komponente unser wichtigstes Versuchstier, die weiße Maus, bei natürlicher Infektion versagt. Im Gegensatz zum Menschen treten selbst bei Verfütterung großer Bakterienmengen akute Vergiftungserscheinungen nicht oder nur ganz unregelmäßig in Form von kurzem Durchfall auf.

Allen epidemiologischen und Laboratoriumsstudien über Toxinbildung ist die Erfahrung gemeinsam, daß, wie Ries neuerdings bestätigt hat, das Toxinbildungsvermögen leicht verloren geht, und zwar anscheinend um so leichter, je beträchtlicher es bei der frischen Herauszüchtung des Stammes, d. h. in der Originalverfassung des Stammes im Fleische oder in der Speise war (A. Gärtner). Diese Möglichkeit muß bei allen Toxinstudien berücksichtigt werden.

Uhlenhuth und Hübener bezeichnen es als eine offene Frage, ob es sich bei dem Gift des Paratyphusbacillus um echtes lösliches Gift im Sinne des Diphtherie- oder Tetanusgiftes handelt. Einige dort aufgeführte Versuche könnten in diesem Sinne gedeutet werden. Das Vergiftungsbild beim Menschen spricht jedoch meines Erachtens entschieden dafür, daß diese Vergiftungserscheinungen „endotoxischer“<sup>1</sup> Natur sind. Leider wird diese Frage in

<sup>1</sup> Ohne terminologische Festlegung auf den zur Zeit umstrittenen Begriff des „Endotoxins“.

der Literatur nur wenig berührt. Sara E. Branham kam zu dem Ergebnis, daß „die Gifte offenbar in der Bakterienzelle liegen und kein echtes lösliches Toxin darstellen“. Bahr und Dyssegaard bezeichnen das Gift überhaupt nie anders als Endotoxin; sie betonen, daß es sich im Eisschrank bei  $+6^{\circ}$  2 Wochen lang voll wirksam hält. Die abgetötete Vollbouillonkultur war stets viel wirksamer und konstanter in den Ergebnissen als die Filtrate. Junge, wenige Tage bebrütete Kulturen waren kaum, ältere (9—16 Tage) sehr erheblich wirksam. So darf man annehmen, daß die im Tierversuch wirksamen, hitzebeständigen Giftstoffe in der Bakterienzelle liegen, mit ihrer Zerstörung frei werden und darum endotoxischer Natur sind. Dieser Standpunkt entspricht auch den Ergebnissen der älteren Autoren (Kraus und Stenitzer [1, 2,] Franchetti).

Bei den Toxinversuchen ist weitgehend mit erhitzten Kulturen gearbeitet worden. Merkwürdigerweise wird aber die Frage nicht erörtert, wieweit die Giftstoffe mit dem Erhitzen in ursächlichem Zusammenhang stehen. Eine kurze Bemerkung bei Savage und White (2) fand ich, die darauf hindeutet, daß die Autoren diese Möglichkeit in Erwägung ziehen. Sie sprechen einmal (2, S. 44) „of a heat resistant (or heat produced) irritant substance in the bacilli“, womit übrigens vielleicht auch ihre positive Stellung zu der endotoxischen Natur des Giftes zum Ausdruck kommt. Sie erwähnen ferner in ihrem Report Nr. 91, S. 145, daß, „wenn eine Emulsion von Aertrycke- oder Enteritiscacillen erhitzt wird, ihre reizende Wirkung zur Beschleunigung neigt“. Sie konnten aber nicht den Beweis dafür erbringen, daß diese Beschleunigung mit schnellerer Abbaufähigkeit der erhitzten Bacillen und Freiwerden von Toxin zusammenhängt. Erhitzte Bacillen wurden zwar, wie Savage und White schreiben, im Gegensatz zu lebenden schnell von Trypsin verdaut, doch schien diese Behandlung die reizende Wirkung der Kultur zu vermindern. Die giftigkeitserhöhende Wirkung des Erhitzens wurde von Arnold und Singer bestätigt. Ich selbst habe mich mit dieser Frage des näheren beschäftigt, weil mir die giftigkeitsteigernde Wirkung des Erhitzens aus früheren Versuchen an Ruhrbacillen bekannt war. Werden Mäuse intraperitoneal mit erhitzten und unerhitzten Emulsionen von Breslaubacillen (1 Öse in 1 ccm) gespritzt, so erkranken nur die mit erhitzten Emulsionen gespritzten akut. Die Tiere bleiben schon kurz nach der Injektion mit Zeichen von Schmerzen im Bauche unbeweglich sitzen, wobei sie eine möglichst große Fläche der Bauchwand flach auf den Boden legen und sich ähnlich, wie bei Wehen kurz vor der Geburt von Jungen, in die Länge ziehen. Schon nach wenigen Minuten tritt ein wenig heller, glasiger Schleim aus dem Anus aus, und bald folgen voluminöse Schleimmassen und breiiger Stuhl, mit dem sich die Tiere stark beschmutzen. Dieses schwere Krankheitsbild endet fast stets nach einem oder wenigen Tagen mit dem Tode des Tieres, ohne daß die Tiere sich vorher erholen. Die mit lebenden Bacillen gespritzten Tiere lassen akute Darmerscheinungen ganz vermissen und bleiben zunächst munter. Bis zum nächsten Tage sind sie an der Infektion zugrunde gegangen, ohne daß klinische Zeichen einer Darmentzündung aufgetreten sind. Die akut toxische Wirkung tritt sowohl bei auf  $100^{\circ}$  erhitzten Bakterienemulsionen als auch schon bei geringerer Erhitzung ein (z. B.  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $60^{\circ}$ ). Es entstand nunmehr die Frage, ob es sich bei dem so überaus akut wirkenden Gift nur um

Extraktion in der Bakterienzelle präformierter Giftstoffe handelt, oder ob die Gifte durch die Hitzeeinwirkung erst gebildet werden, so daß man von einem „Kochgift“ oder „Hitze­gift“ sprechen könnte. Parallelversuche, in denen zermör­serte und durch Schütteln extrahierte Bacillen sowie unbehandelte Bakterienemulsionen frisch und erhitzt Mäusen eingespritzt wurden, machen es wahrscheinlich, daß das bei intraperitonealer Verabfolgung akut wirkende Gift erst durch das Erhitzen entsteht. Dieses Kochgift oder Hitze­gift ist aber hinsichtlich der akuten Darmerscheinungen, die es auslöst, wenig spezifisch. B-Bacillen haben den gleichen Erfolg, nur tritt hier wieder das tagelang verzögerte Sterben der Tiere ein, wie ich es (3, S. 345) beschrieben habe. Es zeigte sich aber weiter, daß auch erhitzte Colibacillen bei dieser Versuchsanordnung die gleichen schweren Darmerscheinungen auslösen und ebenso schnell zum Tode des Tieres führen können.

Die hier mitgeteilten Beobachtungen müssen wohl bei allen mit erhitzten Bakterienemulsionen oder -Kulturen vorgenommenen Toxinprüfungen und bei der Deutung der erzielten Ergebnisse berücksichtigt werden. Über das Zustandekommen der akuten Vergiftungserscheinungen des Menschen bei natürlicher Infektion mit vergiftetem Fleisch sagen sie aber nichts aus. Die Giftstoffe, die mit den Enteritiscacillen, mit ihrer Vermehrung in Kulturen, im Tierkörper, in Nahrungsmitteln, im menschlichen Verdauungskanal zusammenhängen, können ganz verschiedener Natur sein, und es ist ganz ungewiß, welche von ihnen die beim Menschen wirksamen sind. Zur Klärung dieser Frage kommen in erster Linie Fütterungsversuche mit lebenden Bakterien und infizierten Speisen an verschiedenen Tierarten und, wenn möglich, an Menschen in Betracht.

Solche Versuche unternahmen z. B. Dack, Jordan und Wood bei Affen. Sie beobachteten, daß die Verfütterung lebender Paratyphusbacillen teilweise heftige Durchfälle hervorrief, daß dagegen dieselben Keime in derselben Menge nach Hitzeabtötung keinerlei Krankheitserscheinungen verursachten. Gleiche Ergebnisse erzielte Dack gemeinsam mit Harmon und Jarra auch bei Kaninchen, Hunden und Katzen.

Von anderen Arbeiten über die Giftwirkung der Paratyphus-Enteritiscacillen unterscheiden sich diejenigen von Bahr (4) und Bahr und Dyssegard dadurch, daß zahlreiche (28) Kulturfiltrate und durch Hitze abgetötete Vollkulturen verschiedenster Paratyphustypen (B-, Gärtner-, Aertrycke-, Paracoli-, Vol­dagsen-, Ratin-, Mäusetyphusbacillen) an die verschiedensten Tierarten (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde, Schweine, Rhesusaffen) ver­füttert wurden und daß gleichzeitig jedes Toxin durch parenterale Injektion auf seine Wirksamkeit kontrolliert wurde. Während die meisten Gifte parenteral heftige toxische Wirkung hervorriefen und oft zum Tode der Tiere führten, hatte eine mindestens 10 bis 50mal so große Dosis, per os gegeben, niemals eine Wirkung auf eins der Versuchstiere, auch nicht bei Verabfolgung per rectum statt per os. Dabei waren die verfütterten Mengen recht beträchtlich. So bekam ein Rhesusaffe von 2200 g Gewicht in Äthernarkose mit der Magensonde 250 ccm, d. h. über  $\frac{1}{10}$  seines Körpergewichts, am nächsten und am übernächsten Tage je 350 ccm, ohne irgendwelche Krankheitszeichen zu zeigen, während der mit 40 ccm intraperitoneal gespritzte Kontrollaffe am 3. Tage danach verendete. Ein anderer Affe erhielt bei 2900 g Gesamtgewicht 750 ccm Giftlösung eingeflößt, ohne zu erkranken!

Bahr und Dyssegaard haben ausgedehnte Versuche nicht nur mit Reinkulturen, sondern auch mit Fleisch von Ratten gemacht, die an Ratinsepsis verendet waren oder die mit hochvirulenten Aertrycke-, Gärtner-, Kälberuhrstämmen zum Tode gebracht waren. In zahlreichen Kombinationen haben sie den Bakterien dann noch vor der Verfütterung des Fleisches Gelegenheit zur Giftbildung extra corpus gegeben. Danach wurde das in Wasser 10 Minuten lang gekochte Fleisch samt der Bouillon oder nichterwärmter, filtrierter Fleischsaft in großen Mengen verfüttert, stets ohne Erfolg. Auch Elkeles (2, 3) suchte durch die verschiedensten Einflüsse (Kälte, Wärme, Gewitteratmosphäre in einer dazu konstruierten „Gewitterkiste“) Giftbildung in der Speise und akute Vergiftungserscheinungen bei den gefütterten Tieren zu erzielen — ebenfalls stets ohne Erfolg. Arnold und Singer sahen unsichere und geringe Erfolge, wenn die Versuchstiere (junge Hunde) in 36,5° warmen Räumen mit 70% relativer Feuchtigkeit gehalten wurden. Doch handelt es sich nach Arnold nicht um spezifische Giftstoffe der Enteritisbacillen, sondern um unter dem Einfluß der Bacillen zersetzte Proteinsubstanzen (animalische Stoffe). Das infizierte Fleisch hatte nach 24 Stunden Bebrütung 5—7 Tage bei Zimmertemperatur gestanden!

Von mutigen Forschern sind auch Selbstversuche angestellt worden. W. Gärtner trank 5 und 10 ccm Berkefeldfiltrat der 8tägigen Bouillonkultur eines B-Stammes, der bei der Erkrankten, aus der er gezüchtet war, zunächst ein gastroenteritisches Krankheitsbild hervorgerufen hatte. Keinerlei krankhafte Erscheinungen traten ein. Ferner trank er die 48stündige mit 1/2% Phenol und 20 Minuten Erhitzung auf 60° abgetötete Agarkultur eines frisch isolierten B-Stammes. Wiederum ohne Erfolg. Schließlich aß er 80 g künstlich infiziertes Hackfleisch, das drei Tage kühl und drei Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatte und dann 20 Minuten in den Dampftopf gekommen war. Außer einer lebhafteren Darmtätigkeit traten keine Krankheitszeichen auf. Savage und White (2) geben an, daß einer von ihnen ohne Erhitzung abgetötete und erhitzte Kulturen von B-Bacillen zu sich genommen habe, im ersteren Falle ganz ohne Symptome, im letzteren mit Kopfschmerz, aber ohne gastroenteritische Symptome. Besonders hervorgehoben muß bei allen genannten Versuchen werden, daß sie nur mit B-Bacillen, nicht mit Gärtner- oder Breslaubacillen, den Vergiftern im engeren Sinne, ausgeführt worden sind. In der Tabelle von Savage und White (2, S. 43) ist angegeben, daß erhitzte Aertryckekulturen bei Fütterung an Menschen Durchfall, Erbrechen und Leibscherzen verursachen. Auf meine Anfrage bei Savage hat dieser mir bestätigt, daß dies nicht durch das Experiment festgestellt worden ist, sondern aus der klinischen Erfahrung geschlossen wird. Nur Daek, Cary und Harmon gaben durch Erhitzen abgetötete Breslau- und Gärtnerstäme 24 Personen auf leeren Magen per os. Bei keiner der Personen traten aber Krankheitserscheinungen auf.

Versuchen wir auf dem Boden dieses experimentellen Materials einen Einblick in den Mechanismus der menschlichen Vergiftungserscheinungen nach Genuß infizierten Fleisches oder infizierter Nahrungsmittel zu gewinnen, so drängt sich uns also die Frage auf: Besteht die allgemein verbreitete und von W. Gärtner (S. 507ff.) ausführlich begründete Ansicht zu Recht, daß die Vergiftungserscheinungen bei der akuten Fleischvergiftung auf präformierte,

außerhalb des Körpers in der Speise durch die Bacillen gebildete Gifte zurückzuführen sind? Die negativen Tierversuche beweisen nicht das Gegenteil. Man könnte sie auf mancherlei Art erklären. Indessen auch die epidemiologischen Erfahrungen sprechen dagegen. Da das Vorhandensein hitzebeständiger Gifte bei den Paratyphusbacillen nachgewiesen ist, so scheint jenen epidemiologischen Beobachtungen eine besondere Beweiskraft für die Rolle präformierter Gifte im Nahrungsmittel zuzukommen, wo auch der Genuß gekochten Fleisches usw. Vergiftungen ausgelöst hat. Gegenüber der erdrückenden Fülle der Mitteilungen bei Serien- oder Massenerkrankungen, wo nur der Genuß des rohen oder halbrohen Fleisches zu Erkrankungen geführt hat, der des gebratenen oder gekochten Fleisches dagegen nicht, sind tatsächlich ganz vereinzelt Beobachtungen dieser Art gemacht worden. Einer von diesen Ausnahmen war der Fall von A. Gärtner selbst. Hier sollen außer den Personen, die rohes oder halbrohes Fleisch gegessen hatten und sämtlich erkrankt waren, auch die Personen erkrankt sein, die gebratene oder gekochte Leber, 2, die Lungenmus, 29, die gekochtes Fleisch und Suppe, und 3, die nur Suppe gegessen hatten; viele Personen, die gekochte Organe, gekochtes Fleisch und Suppe gegessen hatten (die Zahl war nicht vollständig zu ermitteln) erkrankten nicht. Derartige Befunde sind in der Literatur überaus selten (v. Drigalski, Karsten [4]). Folgendes möge dazu bemerkt werden: Die Frankenhauser Epidemie Gärtners unterschied sich auch sonst von anderen Epidemien dadurch, daß bei sämtlichen Personen — außer den nur leicht befallenen — eine vollständige, groblamellöse Abschuppung der Haut des ganzen Körpers eintrat. Dieses Phänomen ist bis heute unerklärt geblieben; es erregt den Verdacht, daß bei der Gärtnerschen Epidemie noch besondere Umstände mitwirkten. Da außerdem über Unterschiede in den bakteriologischen Befunden der „Rohesser“ und „Gekochtesser“ nichts bekannt ist, so bleibt die Frage offen, ob in den gekochten Speisen einschließlich der Suppe alle Bakterien tatsächlich abgetötet waren. Beim Kochen ganzer Fleischstücke können, auch wenn das Fleisch durchgekocht erscheint und ist, Bakterien, die in Schlupfwinkeln sitzen, von der Hitze nicht erreicht werden. Dergleichen ist aus vielen Beobachtungen bekannt. Rimpau (1) erzielte sogar mit künstlich infiziertem Fleisch, wenn nur 25 g schwere Stücke 10 Minuten lang gekocht wurden, bei den gefütterten Mäusen noch einzelne Fälle von septicämischem Tod. Wir selbst züchteten erst in letzter Zeit aus einer für das Auge gut durchgebratenen Gänsekeule (aus dem Fleisch und dem Knochenmark) Breslaubacillen. Auch eine etwas anders liegende Beobachtung A. Gärtners bei seiner Epidemie läßt an solche Möglichkeiten denken. Die Milz des einzigen Verstorbenen (Wechsung) hatte, ehe sie untersucht wurde, 4 Tage in Alkohol gelegen. Trotzdem wurden aus ihr die Gärtnerbacillen gezüchtet, jedoch nicht aus dem Milzgewebe selbst, sondern aus einem im Gefäßlumen liegenden Blutpfropf. Derartige Möglichkeiten sind auch auf die Hitzeeinwirkung ohne weiteres übertragbar. Daher wären — besonders wenn man sich erinnert, daß die Rohesser sämtlich, die Gekochtesser nur zum kleinen Teil erkrankten — die Vergiftungserscheinungen bei den letzteren durch unvollständige Abtötung der Bacillen wohl erklärbar. Und schließlich läßt sich auch für die Suppe diese Möglichkeit einer Infektion verstehen, wenn in einem Haushalt qualitativ und quantitativ so schwer infiziertes Fleisch zubereitet wird.

Die Gärtnerschen Beobachtungen wie die ganz seltenen anderen Angaben dieser Art können für sich daher keine Beweiskraft dafür beanspruchen, daß in der Regel die in der Speise vorhandenen Giftstoffe die Ursache der menschlichen akuten Vergiftungserscheinungen sind.

Damit soll keineswegs die Möglichkeit des Entstehens von enteral akut wirkenden Giftstoffen in bakterienhaltigem Fleisch bestritten werden. Nur braucht es sich dabei nicht um spezifische Giftstoffe zu handeln, sondern um Zersetzungsprodukte des Muskeleiweißes, deren Entstehung Frei durch Untersuchungen am überlebenden Darm und deren Unspezifität er durch Ausdehnung der Versuche auf Coli-, Proteusbacillen, Staphylokokken nachweisen konnte. Zu solchen Graden der Zersetzung gehört eine postmortale Vermehrung der Bakterien im Fleisch, wie sie praktisch meist keine Rolle spielt, weil solches Fleisch für die menschlichen Sinne als verdorben erkennbar ist und vom Genuß ausgeschlossen wird. Das zu Paratyphusvergiftungen führende infizierte Fleisch ist meist für das Auge völlig einwandfrei. Daher liegt für die allgemeine Praxis der Nahrungsmittelvergiftungen kein Beweis für die Anwesenheit von präformierten Giften in dem den Menschen vergiftenden Nahrungsmittel vor.

Umgekehrt ist bekannt, daß zur Entstehung schwerster, in wenigen Stunden zum Tode führender Erkrankungen präformierte Gifte nicht nötig sind. Das ergab sich bereits in Versuchen A. Gärtners, wo auf Kartoffeln gewachsene Reinkultur bei einer Maus den Tod schon nach 8 Stunden zur Folge hatte. Was die Natur des Giftes anlangt, so sind die bisher bekannt gewordenen Speisearten, die durch Infektion mit Paratyphus-Enteritisbacillen zur typischen akuten Gastroenteritis geführt haben, zu verschiedenartig in ihrer Zusammensetzung, um ein vom Substrat bestimmtes, übereinstimmendes Gift als Vergiftungsursache wahrscheinlich zu machen. Aus demselben Grunde ist auch die Entstehung eines spezifischen Giftes im Nahrungsmittel unwahrscheinlich, da wir aus der allgemeinen Laboratoriumspraxis wissen, wie sehr die Bildung spezifischer Giftstoffe der Bakterien von der Einhaltung eng umgrenzter Milieubedingungen abhängig ist. Für die Gärtner- und Aertryckebacillen ist das neuerdings von Branham, Robey und Day besonders bestätigt worden.

Fassen wir alle diese Überlegungen zusammen, so ergibt sich, daß die akute Vergiftung des Menschen offenbar in der Regel durch den Zerfall und Abbau der lebend in großen Mengen mit der Speise aufgenommenen oder im Körper zunächst zur Vermehrung gekommenen Paratyphus-Enteritisbacillen zustande kommt. Die Anwesenheit präformierter, in der Speise vorhandener Gifte müssen wir für die allgemeine Praxis als unwahrscheinlich ansehen. Tier- und Menschenexperiment, die sie beweisen sollten, haben darin ganz versagt. Auch eine Zerstörung dieser Gifte im Magen ist nicht anzunehmen, da die verfütterten Mengen zu groß waren. Giftwirkungen, die durch ein bakteriell infiziertes, aber einwandfrei sterilisiertes Fleisch entstehen, brauchen nicht spezifischer Natur zu sein, sondern entstehen in gleicher Weise unter der Einwirkung anderer Keime wie Coli-, Proteusbacillen, Staphylokokken. Notwendig zum Auslösen von Vergiftungserscheinungen sind in der Speise präformierte Gifte nicht, und da die schweren Vergiftungserscheinungen nur bei Aufnahme sehr bakterienreicher oder mit sehr virulenten Keimen

infizierter Speisen eintreten (s. Kap. VI), genügt zu ihrer Erklärung das Freiwerden bestimmter Giftstoffe erst im menschlichen Darm. Die Möglichkeit, daß in einzelnen Fällen spezifische Giftstoffe im Nahrungsmittel entstehen, soll trotzdem nicht grundsätzlich bestritten werden.

Was die einzelnen Typen der Paratyphusgruppe anlangt, so wurden durch Injektion bei Tieren nachweisbare Gifte am häufigsten bei dem Breslau-, Gärtner- und Suipestifertyp gefunden (Savage und White [1, 2], Ries, Seiffert [2, 4]). Daß sie aber auch von echten B-Bacillen gebildet werden, zeigte schon Schottmüller (3) und viele andere nach ihm (Branham, siehe hier Literatur, Ries, Seiffert, Barth [1, 2]). Außerdem ergibt das Krankheitsbild des Paratyphus B (s. nächstes Kapitel), daß auch dieser Bacillus zwar in viel geringerem Maße, aber mit Sicherheit zur Auslösung der akuten Vergiftungserscheinungen befähigt ist.

## VI. Krankheitsbild.

### a) Paratyphus B-, Breslau- und Gärtnerinfektion.

Hatte von Drigalski schon bei den beiden von ihm 1902 und 1903 studierten Epidemien die Verschiedenheit des Verlaufs mit der Verschiedenheit der Erreger in Beziehung gebracht, so war es doch erst R. Müller (1908—1911), der auf Grund eines überzeugenden Materials die Regel aufstellte, daß bei den unter dem Bilde des Typhus verlaufenden paratyphösen Erkrankungen das Bact. paratyphi B, bei den unter dem Bilde der akuten Gastroenteritis auftretenden Nahrungsmittelvergiftungen der Breslau- oder Gärtnerotyp gefunden würde. Darum sollten nach R. Müller, Bitter, W. Gärtner die letzten beiden Typen als Enteritisgruppe den Paratyphusbacillen gegenübergestellt werden. Diese Notwendigkeit ergäbe sich auch aus gewissen epidemiologischen Gründen. Von Anfang an stand der Anerkennung dieser Lehre die Tatsache im Wege, daß B-Erkrankungen mit den Zeichen der akuten Gastroenteritis beginnen oder im ganzen verlaufen können und daß in ein und derselben Epidemie beide Krankheitsbilder nebeneinander vorkommen können. Schottmüller hat diesen Standpunkt stets sehr entschieden vertreten, so auch noch auf der Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie 1925 in Frankfurt, und sich unter anderem dabei auf die älteren Autoren berufen, deren Arbeiten darüber zu wenig bekannt seien. Auch Uhlenhuth und seine Mitarbeiter vertreten diese Ansicht, wenn auch Uhlenhuth und Seiffert in den letzten Jahren die grundsätzliche Bedeutung der Kieler Lehre anerkannt haben. Da aber die Kieler Lehre erst etwa im letzten Jahrzehnt Allgemeingut der deutschen Bakteriologen geworden ist, können viele bakteriologisch-klinische Befunde älterer Autoren nicht an dieser Lehre gemessen werden. Nachdem jedoch eine Anzahl von Befunden vorlagen, die dieser Voraussetzung genügten, unternahm Elkeles (3, 6) an der Hand der Analyse dieser Fälle, eigener Beobachtungen und darauf gerichteter Tierversuche den Nachweis, daß bei grundsätzlicher Anerkennung der Kieler Regel das Vorkommen und die relative Häufigkeit der abweichenden Verlaufsformen nicht bezweifelt werden könne und durchaus in der Richtung der biopathologischen Erwartung liege.

Im klassischen Extremfall unterscheiden sich B- und Breslauinfektion beim Menschen sehr wesentlich. Erstere trägt den Charakter einer echten

und reinen enterogenen Allgemeininfektion und zeigt hierin vollständige Übereinstimmung mit dem Typhus abdominalis. Wie aus der leicht eintretenden Kontaktinfektion hervorgeht, genügen offenbar schon wenige Keime, um den menschlichen Organismus von den Verdauungswegen aus zu infizieren. Auch wenn also der B-Bacillus Giftstoffe enthält oder bildet, wird diese Eigenschaft zum mindesten in allen den Fällen nicht in Erscheinung treten können, wo die aufgenommene Bakterienmenge gering war. Unter diesen Umständen verläuft die B-Infektion mit allen klinischen und epidemiologischen Eigenschaften des Typhus.

Breslauinfektionen verlaufen im Gegensatz dazu in der Regel unter dem Bilde der akuten Intoxikation und bleiben lokal auf den Darm beschränkt. Das Moment der Vermehrung der Erreger im Körper spielt offenbar eine viel geringere Rolle als bei den B-Bacillen. Denn die Schwere der Erkrankung steht oft im geraden Verhältnis zur Menge der genossenen Speise und damit der aufgenommenen Bacillen. Derartige Beobachtungen kehren, mit den ersten Autoren, mit Gärtner und Schottmüller angefangen, zu oft wieder, um sie hier auch nur auszugsweise wiedergeben zu können. Die Pathogenität für den Menschen ist daher beim Breslaubacillus als erheblich geringer anzusehen als beim B-Bacillus, wenn auch das ausgebildete Krankheitsbild akut bedrohlich ist. Das beweist auch die seltene Kontaktinfektion bei Breslaufällen. Da also zum Zustandekommen der Krankheit größere Mengen von Bacillen aufgenommen werden müssen und der Bacillus — wie die klinische Erfahrung lehrt — in besonderem Maße Gifte enthält oder bildet, so erklärt sich, weshalb die Breslauinfektion vornehmlich unter dem Bilde der Intoxikation verläuft. Da ferner der Verdauungstrakt sich unter der Wirkung der Gifte nach beiden Richtungen kräftig entleert, so kommt es schon mechanisch zu einer schnellen Befreiung von den Bakterien und Giften, und den Rest besorgt die bereits erwähnte natürliche Widerstandskraft des Menschen gegen die Breslaubacilleninvasion aus dem Darm in Blut und Organe.

In dieser Reinheit liegen die Fälle aber keineswegs immer vor, können es gar nicht. Wenn beispielsweise die im allgemeinen nur spärlich in der Außenwelt vorhandenen B-Bacillen auf dem Umwege über ein geeignetes Nahrungsmittel (Milch, Hackfleisch) in den Körper kommen und dabei vorher Gelegenheit zu beträchtlicher Vermehrung finden, dann sind für den Beginn des Krankheitsbildes ganz ähnliche Voraussetzungen geschaffen wie bei der üblichen Breslauinfektion. Und da auch bei der B-Infektion Gifte im Körper frei werden können, so kommt es in diesem Falle zur akuten Gastroenteritis. Bei geringer Invasionskraft des B-Stammes oder besonderer Abwehrkraft des Wirtsorganismus kann sogar mit dem Abklingen dieser Erscheinungen die Krankheit beendet sein (Hamburger und Rosenthal, Wichels, Graetz, Brinck). Meist ist das aber wegen des hohen Invasionsvermögens der B-Bacillen nicht der Fall, sondern es kommt nach Ablauf der Gastroenteritis und des Fiebers zu neuem Temperaturanstieg (Sattelkurve) und zur Ausbildung des typhösen Krankheitsbildes. In solchen Fällen ist der sonst bei B-Erkrankungen wie beim Typhus schwer feststellbare Zeitpunkt der Infektion ohne weiteres klar, und die verhältnismäßig kurze Inkubation bis zum Ausbruch des typhösen Krankheitsbildes ist wohl eine Folge der massiven Infektion.

Die Geschichte des Paratyphus kennt in beträchtlicher Zahl Beispiele für diesen Verlauf der B-Erkrankung. Während Bitter (2) noch 1921 berichtet,

dies nie gesehen zu haben, teilt W. Gärtner 1922 mit, es sei ihm, „bei der Bearbeitung der Klinik und Epidemiologie des Paratyphus (Paratyp<sup>1</sup>-us-B, der Verf.) aufgefallen, daß bei einer ganz beträchtlichen Zahl von Krankheitsfällen ein toxischer Einsatz besteht“. Er führt selbst zwei charakteristische Krankheitsgeschichten mit den Fieberkurven, die typische Sattelkurven sind, an. Weitere einwandfreie Beispiele für diese Verlaufsform oder für das Vorkommen gastroenteritischer, typhöser und gemischter Krankheitsbilder in ein und derselben B-Epidemie sind die von W. Gärtner besprochenen Fälle von Levy, Prigge und Sachs-Müke, Jacob, sowie die von mir schon anderorts besprochenen Fälle von Hamburger und Rosenthal, Walser, Holm und Lewy, Wichels. Andere Fälle teilten Knorr, Spangenthal-Reichenbach (s. „Bericht“ S. 317 und 332), Brinck mit. Auch Kauffmann (3) erwähnt aus den Jahren 1928 und 1929 je einen Fall von Gastroenteritis durch B-Bacillen. Savage und White (2), die sehr entschieden für die scharfe Trennung des Paratyphus von der Nahrungsmittelvergiftung eintreten, geben für einen kleinen Teil der B-Fälle den gastroenteritischen Einsatz zu. Sie haben 8 B-Nahrungsmittelenpidemien aus den letzten Jahren daraufhin untersucht und 5 davon ganz frei von gastroenteritischen Fällen gefunden, während in drei Epidemien einmal spärlich, einmal in mittlerer Zahl (es handelt sich um die von Hamburger und Rosenthal beschriebene Epidemie), das dritte Mal sie sogar sehr zahlreich vorhanden waren. Torrens und Wittington berechnen als Durchschnittswert für alle Fälle solcher Art 3 $\frac{0}{10}$ .

Ähnlich wie bei den B-Infektionen sehen wir auch bei den Breslaufällen keineswegs nur regelrechte Verlaufsbilder. Elkeles (5, 6) machte auf die Zusammenhänge zwischen der Virulenz des Erregers und der Verlaufsform aufmerksam und verglich die Verhältnisse bei der Epidemie mit denen bei Einzelerkrankungen. Im ersteren Falle habe „der Erreger in der Tat eine so dominante Virulenz, daß daneben die anderen, bei Infektion und Immunität maßgebenden Faktoren, nämlich die äußeren Bedingungen und die Disposition der Befallenen an Bedeutung vollständig zurücktreten“.

Anders stehe es bei den Einzelerkrankungen. Schon die Tatsache, daß durch Genuß einer Speise nur einzelne Personen erkranken, spricht oft — von anderen Erklärungsmöglichkeiten abgesehen — für eine geringe Virulenz des Keimes, und in solchen Fällen finde man in  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Erkrankungen Abweichungen von der Regel.

„Sobald der Grad der Festigung beim Erreger nachläßt, müssen die äußeren Bedingungen der Infektion und die individuelle Disposition des Befallenen maßgeblich mitwirken und zur Variation führen.“ Diese Ansicht hat durch die Untersuchungen von Nelson und Smith bei einer auf natürliche Weise entstandenen großen Meerschweinchenepidemie sowie von Herrmann bei paratyphösen Einzelerkrankungen des Menschen eine wichtige Stütze erfahren. Doch führen diese Abweichungen bereits auf das Gebiet der bakteriellen Variation und werden daher in diesem Kapitel (X) besprochen.

Während bei der klassischen Verlaufsform der Breslauerkrankung die infektiös-typhösen Symptome fehlen, die Bacillen nur im Stuhl nachweisbar sind, aus ihm nach kurzer Zeit verschwinden und Kontaktinfektionen fehlen, weichen die atypischen Verlaufsformen in allen diesen Beziehungen ab. Bitter (1) fand vereinzelt Roseola und Milztumor. Uhlenhuth beschrieb drei eigene

Fälle und zwei von Rimpau, in denen mehr oder weniger ausgesprochene Symptome der typhösen Form vorlagen (Kontinua, Roseolen, Milztumor, Kontagiosität). Brinck züchtete mehrfach Breslaubacillen aus dem Blut, auch M. Neisser einmal (nach mündlicher Mitteilung), hierher scheinen auch die Fälle von Holm und Lewy sowie Fraenkel und Much zu gehören. Die Dauer der Bacillenausscheidung sah Bitter (4) bis über fünf Wochen sich ausdehnen, ebenso Ruge und Rogge. Matthes, Wollenweber und Dorsch fanden bei einer Epidemie 11mal Bacillen bis zum Ende der ersten Woche, 30mal noch in der zweiten, 23mal in der dritten, 4mal in der vierten Woche. Ein Fall von Brummond verlor die Bacillen erst nach drei Monaten. Kontaktinfektionen sahen Matthes und seine Mitarbeiter, Rumpel-Linz, Otto, Bruns und Gasters, Elkeles (3), Klimmeck (3) (5 Fälle unter 26), Schlirf. Bei der von Pieper und Rosenstern beschriebenen Endemie kamen noch bis zu 8 Tagen nach dem Genuß des infizierten Fleischgerichts Erkrankungen vor, was auf Kontaktinfektionen schließen läßt. Schlirf sah auch gelegentlich Breslaubacillenträger bei Heilanstaltsinsassen.

Wenn auch viele der hier aufgeführten Abweichungen von der Regel Epidemiebeobachtungen sind, so ist doch, wie Elkeles gezeigt hat, die paratyphöse Einzelerkrankung das Hauptgebiet dafür. Auf Grund seiner vergleichenden klinischen und bakteriologischen Untersuchungen kam er zu folgender Einteilung der Krankheitsbilder:

1. Typhöser Verlauf,
2. Gastroenteritischer Verlauf,
3. Kombinierte Form aus 2 + 1 mit oder ohne Sattelkurve,
3. a) Levissimusform des kombinierten Typs mit unerwartetem Ausbleiben von 1,
4. Dysenterisches Krankheitsbild (besonders Säuglinge und Kleinkinder),
5. Besondere Verlaufsformen.

1, 3, und 3a sind Formen der B-Infektion, 2 und 4 der Breslauinfektion. Natürlich kann auch bei 2 eine ganz leichte („Levissimus“-)Form beobachtet werden; 5 umfaßt die selteneren atypischen mit Organabscessen, Meningitis, Sepsis oder anders verlaufenden Fälle.

Wenn bisher die Gärtnererkrankung noch nicht genannt worden ist, so hat das seinen Grund darin, daß sie zwar dem Regeltypus der Breslauinfektion am nächsten steht, ihr sehr oft völlig gleicht, daß sie aber doch in ähnlicher Weise eine Mittelstellung zwischen den Extremen „B“- und „Breslau“-Infektion einnimmt, wie das bei dem Gärtnerbacterium der Fall ist (betreffend Schleimwallbildung, Verwurzelung, Rhamnosereaktion, Raffinoseknopfbildung, Sternbouillon, Receptorenaufbau). Protrahierte, fieberhaft verlaufende Krankheitsbilder vom typhösen Charakter mit Gärtnerbacillenbefund im Blut und Urin sind nicht ganz selten und kommen besonders bei Einzelerkrankungen zur Beobachtung, ebenso dysenterische Krankheitsbilder. Wenn man sorgfältig darauf achtet, wird man in der Anamnese und im Krankheitsverlauf der Gärtnerinfektionen entschieden häufiger Übergänge finden, als das bei Breslauinfektionen der Fall ist. Sehr lehrreich sind in dieser Beziehung 3 Fälle, die Schottmüller (3) 1904 ausführlich beschrieben hat.

## b) Krankheitsbilder bei anderen Bakterientypen.

### α) „Voldagsen“-Fälle.

Die von Bernhardt innerhalb eines Sommers an drei verschiedenen Orten beobachteten Voldagsenfälle verliefen sämtlich als schwere akute Gastroenteritis. Hieraus ohne weiteres den verallgemeinernden Schluß zu ziehen, daß die Voldagseninfektion beim Menschen unter dieser Form verlief, empfiehlt sich nicht, weil die Voldagsennatur der Bernhardt bacillen nicht gesichert erscheint. Epidemiologisch ist die Häufung dieses seltenen Befundes in so kurzer Zeit an ganz verschiedenen Orten schwer erklärlich, zumal früher oder später von derartigen Fällen nichts mehr bekannt geworden ist. Der eigentliche Bernhardtstamm, mit dem die anderen später als übereinstimmend befunden wurden, war aus einer 11 Tage nach dem Tode exhumierten Leiche gezüchtet worden und erwies sich in allen biochemischen und serologischen Versuchen 'sowie im Fütterungsversuch als „erstaunlich variabel“. Es besteht daher die Möglichkeit, daß der Stamm durch die sehr beträchtlichen Umwelteinflüsse modifiziert war und dadurch einen eigenen Typus vortäuschte. Da mit großer Wahrscheinlichkeit der infektiöse Anteil des schuldigen Hackfleisches von Kuhfleisch stammt (Notschlachtung), so müßte eine Voldagseninfektion der Kuh vorgelegen haben. Auch Neumark sieht die Bernhardt'schen Befunde nicht als beweisend für das Vorkommen des Voldagsenbacillus beim Menschen an. Nach Standfuß (6), S. 76 ist der Bac. Bernhardt „wahrscheinlich zu Unrecht als besonderer Typ aufgestellt“. Pfeiler (2) lehnt die Voldagsennatur für die Bernhardt'schen Stämme ab und nimmt an, daß sie den Suipestiferbacillen nahestehen oder gleichen. Die Frage, welches Krankheitsbild die Voldagseninfektion beim Menschen auslöst, muß daher offen bleiben, um so mehr als bei den angeblich mit diesem Typus identischen Neukirchstämmen das zugehörige Krankheitsbild ein ganz anderes als das der Bernhardt'schen Fälle war (s. die tabellarische Zusammenstellung der Typen).

### β) Suipestifer- und Paratyphus C-Fälle.

Daß der Bac. suipestifer Erkrankungen beim Menschen machen kann (Silberschmidt, Tiberti, van Slooten), wurde nur so lange bestritten (Ostertag [4], Conradi [2]), wie mit den heutigen Methoden gesicherte bakteriologische Suipestiferbefunde noch nicht beschrieben waren. Das ist heute anders. Savage und White (1) kamen bei nachträglicher Untersuchung des Erregers der großen Hildesheimer Epidemie (1911, Heimann) zu dem Ergebnis, daß es sich um einen echten Suipestiferstamm gehandelt hat. Wenn diese Analyse des Stammes auch erst lange nach seiner Isolierung erfolgte, so spricht doch auch die Herkunft aus einem mit Viruspest verseuchten Schweinebestande entschieden dafür, daß der Erreger der Epidemie ein Suipestiferstamm war. Kaunitz und Trawiński züchteten als erste aus dem Blute eines Patienten (russischen Kriegsgefangenen), der gleichzeitig mit anderen unter gastroenteritischen Symptomen erkrankt war, einen Suipestiferbacillus. M. Müller (2) beschrieb eine 7 Schweine eines Bestandes umfassende Endemie in Oberursel, bei der durch den Genuß des Fleisches eines dieser Tiere eine größere Zahl von Personen erkrankten. Bakteriologisch sei durch Dr. Pohle als Erreger der Suipestiferbacillus festgestellt worden. Leider ist kein Beweis

dafür erbracht worden, daß es sich tatsächlich um diesen Typus gehandelt hat. Demnitz (2) wies in einem Rollschinken, nach dessen Genuß 25 menschliche Erkrankungen auftraten, *Suipestiferbacillen* nach; die *Suipestifer*natur des Stammes wurde von Uhlenhuth und Seiffert bestätigt. M. Neisser und Kopp züchteten einen *Suipestiferbacillus* aus dem Blute eines mit Stomatitis und hohen Temperaturen erkrankten, typhös-septischen Patienten, dessen Blut auch nur *Suipestifer*stämme agglutinierte. Braun und Mündel stellten als Erreger einer Speiseeisepidemie in Offenbach a. M. einen *Suipestiferbacillus* fest. Der Bacillus wurde sowohl im Speiseeis wie in Blut- und Stuhlproben von Erkrankten nachgewiesen. Die unbezweifelbare *Suipestifer*natur des Stammes wurde nach Angabe der Autoren von Böttcher bestätigt. Von 89 Personen, die von dem Eis gegessen hatten, erkrankten 87. Die Inkubation währte von 3—94 Stunden; eine Anzahl der Fälle hatten Herpes, Roseolen und Milztumor. Einen *Suipestiferbacillen*befund in Hackfleisch beschreibt Grüttner (1) bei einer 94 Personen umfassenden Fleischvergiftung in Schnarsleben, Bezirk Magdeburg; die Infektion des Hackfleisches ist nach Ansicht des Autors „ohne Zweifel durch die Mitverarbeitung von seiten des verendeten Schweines“ erfolgt, doch hält Grüttner es für unentschieden, ob der Bacillus eine ursächliche Bedeutung für die Fleischvergiftung gehabt hat, da er sich im Stuhl und Blut der Erkrankten nicht nachweisen ließ und im Hackfleisch zahlenmäßig hinter anderen Bakterien, namentlich *Colibacillen* weit zurücktrat. Zu letzterem Punkte sei jedoch bemerkt, daß das am 4. 11. hergestellte Hackfleisch erst am 8. 11., nachdem es bereits an anderer Stelle mit negativem Erfolg untersucht worden war, bakteriologisch von Grüttner verarbeitet wurde und anscheinend schon Zeichen von Verderbnis aufwies. Wenigstens ist es von den Proben, die frei von solchen Zeichen waren, ausdrücklich ausgenommen; nähere positive Angaben darüber fehlen. Brinck erwähnt, daß im Graetzschen Laboratorium der *Suipestiferbacillus* „dreimal beim Menschen einwandfrei als Krankheitserreger“ nachgewiesen werden konnte. Ich selbst züchtete ihn in zwei Krankheitsfällen, Roth als Erreger einer Puerperalsepsis.

F. Schmidt beschrieb eine *Suipestiferepidemie* in Königsberg und im Kreise Heiligenbeil, wo durch den Genuß von Mettwurst sämtliche Personen, die von der Wurst gegessen hatten, an akuter Gastroenteritis erkrankten. Scott (2) beobachtete 4 *Suipestiferepidemien* mit etwa 100 Erkrankungsfällen, 2mal nimmt er Infektion der Speise durch Mäuse an, 2mal durch Unreinlichkeiten im Fleischereibetriebe. Weitere Mitteilungen über *Suipestiferinfektionen* finden sich bei Monagham, Stewart und Litterer, Schnitter. An der Pathogenität des *Suipestiferbacillus* für den Menschen und an der relativen Häufigkeit von *Suipestiferinfektionen* des Menschen ist also heute nicht mehr zu zweifeln.

Wie die Literatur ergibt, ist eine scharfe Trennung der *Suipestiferinfektionen* von den Erkrankungen an Paratyphus-C (in weitestem Sinne nach der Definition auf S. 78) nicht durchführbar. Über die nahen Beziehungen beider besteht Einigkeit. Um nur einige Beispiele anzuführen: Savage und White (1, S. 95) begreifen in ihren Typus *Suipestifer* den Typus C und Glässer-Voldagsen ausdrücklich ein. Pfeiler (2) bezeichnet den C-Typus „Erzindjan“ als den „menschenspathogenen *Suipestifer*“. Pesch (nach brieflicher Mitteilung) unterteilt seinen Typus *Suipestifer* in den Typus Kunzendorf und den Typus

Glässer-Voldagsen und hält mit letzterem für „wahrscheinlich identisch“ den Ferkeltyphus-, Bernhardt bacillus und die Erzindjan-,  $\beta$ - und N-Stämme. Auch Braun und Mündel rechnen die Erzindjan- und  $\beta$ -Stämme zu den „Bakterien des Pestifertypus“.

Das Krankheitsbild, das diese Bakterienarten hervorrufen, ist grundsätzlich übereinstimmend, wenn auch nicht ganz einheitlich. Bei den Erzindjan- und N-Stämmen wurde bereits erwähnt, daß sich die durch sie hervorgerufenen Krankheiten in einer eigentümlichen Gemeinschaft mit anderen Infektionen wie Rückfallfieber, Malaria, Syphilis, Fleckfieber entwickelten. Dabei traten meist typhöse Zustände auf, doch fehlte es auch nicht an enteritischen oder dysenterischen Verlaufsformen. Ganz von selbst drängt sich daher eine Parallele mit der Rolle des Bac. Suipestifer bei der Viruspest der Schweine auf. Im ganzen finden wir, daß der Mangel an einem bestimmten Krankheitsverlauf beinahe charakteristisch für den Typus C ist; reine gastroenteritische Bilder, wie bei der akuten Breslau- oder Gärtner-Nahrungsmittelvergiftung, werden besonders bei massiver Bakterienvermehrung in der Speise beobachtet. Die gleiche Erfahrung haben Savage und White bereits 1925 mitgeteilt. So sehen wir auch bei der, einer akuten Nahrungsmittelvergiftung sonst so ähnlichen Offenbacher Epidemie (Braun und Mündel) in einer Anzahl der Fälle Herpes, Roseolen und Milztumor, d. h. Zeichen, die mehr zum Bilde der B-Infektion gehören. Standfuß (6) spricht daher gerade mit Rücksicht auf dieses Krankheitsbild beim Menschen von einem „Bac. paratyphosus B-Erzindjan“.

Noch ausgesprochener finden wir dies Verhalten bei den Weilschen  $\beta$ -Infektionen. Von den fünf Kranken, bei denen der  $\beta$ -Bacillus gefunden wurde, hatte keiner gastroenteritische Symptome, dagegen alle ein mehr oder weniger ausgesprochen typhös-septisches Krankheitsbild. Andererseits unterschied sich das Krankheitsbild auch wieder vom typischen Typhusbilde durch Fehlen der Leukopenie, eines stärkeren Milztumors, der Roseolen, durch die besonders leichte und häufige Züchtbarkeit des Erregers aus Blut und Urin bei fehlendem Nachweis im Stuhle in allen Fällen und trotz vielfacher Untersuchung. Als besonders charakteristisch fand Weil das Verhalten der Krankensera: Die  $\beta$ -Stämme wurden durch sie fast bis zur Titergrenze feinflockig und unter völliger Klärung der Flüssigkeit ausgeflockt, die B-Stämme nicht oder nur in einigen Verdünnungen mit großen Flocken und ohne Klärung der Flüssigkeit. Die Immunsera brachten ebenfalls die  $\beta$ -Bacillen nur „in groben Flocken zur unvollständigen Ausfällung“.

Die Erklärung für dieses wechselnde Krankheitsbild liegt offenbar darin, daß die Suipestifer- und C-Bacillen innerhalb der Paratyphusgruppe biologisch eine Mittelstellung einnehmen und so in besonderem Maße sowohl invasiv-infektiöse wie akut enteritisch-toxische Fähigkeiten entfalten können.

### γ) Andere Formen.

Wie in der Zusammenstellung der Bakterientypen erwähnt wurde, sind von englischen Autoren, namentlich Schütze, eine Anzahl von Varietäten aufgestellt worden, deren Abzweigbarkeit im wesentlichen auf serologischer Grundlage beruht. Das zu diesen Varietäten zugehörige Krankheitsbild ist fast stets die akute Nahrungsmittelvergiftung. Savage und White (2) ziehen

es trotzdem vor, sich nicht bindend dazu zu äußern, da unsere Kenntnis hierzu bisher nicht ausreiche. Bestärkt werden die Autoren in dieser Zurückhaltung durch eine Erfahrung, die sie mit dem Readingtypus gemacht haben. In einer Familie erkrankten nacheinander drei Personen an zum Teil mit gastroenteritischen Symptomen einhergehendem, mehrwöchigem, typhösen Fieberzustand mit Leukopenie, Neutropenie und Widalscher Reaktion für Paratyphus B und den Eigenstamm bis 1:2000. Der Erreger war vom Readingtypus und sei bisher das einzige Beispiel dafür geblieben, daß durch ihn ein ausgesprochen typhöses Krankheitsbild ausgelöst werden könne.

Kauffmann (5) berichtete über das Vorkommen von Newportfällen in Berlin. Er erwähnt, daß in England nach Savage und White bis zum Jahre 1925 sieben Newportstämme beschrieben wurden, wovon „6 von Menschen, die, so weit bekannt, an akuter Gastroenteritis litten, und 1 von einem Hunde mit blutig-schleimigen Durchfällen stammten“. Aoki in Japan hätte unter „7 tierischen Stämmen, die er von Mießner-Hannover erhielt, 5 als Newporttyp diagnostiziert“. Kauffmanns eigene Fälle lassen sich ins Kieler Schema nicht einreihen. Bekannt ist das Krankheitsbild nur in einem der 3 Fälle. Die Patientin erkrankte plötzlich mit wässrigen Stühlen, Erbrechen und Temperatur von 40,2°, bot also das Bild der akuten Nahrungsmittelvergiftung. Abweichend von der klassischen Breslauform ist jedoch der weitere Verlauf dieses Falles: protrahiertes Fieber, positive Diazoreaktion, ferner der mehrfache Nachweis der Bacillen im Urin der drei Kranken, die über Wochen sich erstreckende Bacillenausscheidung, die geringe Fütterungspathogenität der 9 isolierten Newportstämme mit atypischem Sektionsbefund (z. B. Herzblut einer nach 7 Tagen gestorbenen Maus steril, 2–3 Monate nach der Isolierung des Stammes ist die Fütterungspathogenität vollständig erloschen). Was die Häufigkeit der Newportfälle anlangt, so können diese Fälle epidemiologisch nur als 1 Fall gerechnet werden, da nach Kauffmann „bei dem zeitlichen und örtlichen Zusammentreffen der drei Erkrankungen eine einheitliche, unbekannte Infektionsquelle zu vermuten“ ist. Kauffmann glaubt jedoch, daß mit einem häufigen Vorkommen zu rechnen sei, da bei der Durchprüfung von 10 aufgehobenen, bis dahin unklaren Paratyphusstämmen sich mit Hilfe eines typspezifischen Newportserums 6 als Newportfälle diagnostizieren ließen.

Die kasuistischen Mitteilungen über atypische Paratyphusfälle interessieren meist mehr in bakteriologischer Beziehung und werden daher auch noch in Kapitel X und XI behandelt. Soweit sie klinisch Besonderheiten zeigen, sind sie bei der oben wiedergegebenen Einteilung der Krankheitsbilder berücksichtigt worden. Auf eine Aufzählung im einzelnen sei hier verzichtet. Das gleiche gilt für die klinischen Darstellungen über „Paratyphus im Säuglings- und Kleinkindesalter“ u. ä. Hinsichtlich des Schrifttums sei auf die Arbeiten von Lehfeld, Ulmer, Grawitz, W. Schmidt, Williams, Zanelli, Goebel verwiesen.

## VII. Serologie.

Wie im Kapitel „Geschichtliches“ bereits erwähnt wurde, haben, abgesehen von den vielen Einzeluntersuchungen, Autoren wie Durham, de Nobele, van Ermengem schon frühzeitig systematisch serologische Untersuchungen zur feineren Differenzierung der Paratyphusvarietäten unternommen. de Nobele

traf schon um 1900 auf diesem Wege eine scharfe Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen der Nahrungsmittelvergifter („*B. enteritidis* und *B. du Hog cholera*“) und wies nach, daß die letzteren sich aus verschiedenen Varietäten oder gar Arten zusammensetzten, die sich biochemisch und serologisch trennen ließen. Diese verdienstvollen, grundsätzlich als richtig erwiesenen, später von Trautmann, Selter (2) und vielen anderen bestätigten Ergebnisse konnten jedoch wegen der hohen Mitagglutination keine Anerkennung finden, was nach unseren heutigen Kenntnissen durchaus verständlich ist.

Da Verfahren, die technisch über die einfache Agglutination auf dem Objektträger und in der Verdünnungsreihe hinausgehen, allgemein für die diagnostische Laboratoriumspraxis als zu umständlich angesehen werden, versuchten Bitter (3) und seine Mitarbeiter mit Erfolg, durch Herstellung sehr hochwertiger Sera (Titer 1: 50000 und mehr) der Schwierigkeit Herr zu werden. Graetz, Rolf (1), Knorr (1), Lütje (1, 2) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Allgemeine Anerkennung hat auch diese Methode nicht gefunden (R. Müller [6], Hage [1], Hohn und Becker, Olitzky [1], Uhlenhuth, Seiffert); denn die störende Mitagglutination wird nicht genügend ausgeschaltet<sup>1</sup>, außerdem pflegen die hochgetriebenen Agglutinationstiter leicht nachzulassen. So erschien der Weg der Absorption nach Castellani unentbehrlich. Unter den vielen Autoren, die diesen Weg gingen, sei die von Manteufel, Zschucke und Beger unternommene, eingehende und zu bemerkenswerten Ergebnissen gelangte Durchprüfung der gesamten Paratyphusgruppe hervorgehoben. Sie zeigte u. a. in einwandfreier Weise die scharfe serologische Abgrenzbarkeit der Suipestifergruppe. Ihnen folgte Manninger (2). In größtem Umfang wurden diese Untersuchungen in den letzten Jahren in Uhlenhuths Institut durch Seiffert und seine Mitarbeiter (Nuck, Ries, Oikawa, Shiiba, Shibata, Tey, Fukuda) wieder aufgenommen. Bemerkenswert ist die subtile Technik, die von Seiffert (1) eingehend beschrieben und als eine unentbehrliche Voraussetzung für zuverlässige Ergebnisse bezeichnet wird. Aus der Fülle der Receptoren, die die Autoren auf diese Weise fanden — bis zu 8 an ein und demselben Bacterium — erwiesen sich schließlich nur wenige als „ätiologisch bedeutsam“ und führten zur Aufstellung von 3 Typen: „dem Typus paratyphi B hominis, der drei — dem Fleischvergiftertypus Freiburg, der zwei von diesen — und dem Fleischvergiftertypus Breslau, der nur einen dieser ätiologisch bedeutsamen Receptoren besaß; daneben noch den sog. Schweinepest-bacillus, der über den ihm eigentümlichen Pestiferreceptor verfügte“.

Mit der einfachen Agglutination soll man nach interessanten Untersuchungen von Beck auskommen, wenn man statt mit Vollseren mit der Euglobulinfraktion arbeite.

Eine wesentliche Verfeinerung erfuhr das Studium der serologischen Beziehungen der Paratyphus-Enteritisbacillen durch die Anwendung der bedeutungsvollen Forschungen von Weil und Felix über den Doppeltypus der Receptoren, von Arkwright über die R- und S-Form, von Andrewes über die

<sup>1</sup> Hohn und Becker bedienen sich zur Unterscheidung der Mit- von der Hauptagglutination der schon von Lentz und auch im Hygienischen Institut in Frankfurt (M. Neißer) geübten „Zeitablesung“, d. h. einer fortschreitenden Beobachtung, mit  $\frac{1}{2}$  Std. 37° beginnend. Die Hauptagglutinine flocken früher und gröber als die Mitagglutinine.

typspezifischen Seren auf das Paratyphusgebiet. Wir müssen uns daher mit diesen Lehren kurz befassen.

Weil und Felix erkannten erstmals (1) beim Studium ihrer X-Stämme, dann aber auch bei Paratyphusbakterien (2, 3) das Vorhandensein zweier verschiedener Agglutinogene, denen auch zwei verschiedene Typen von Antikörpern entsprachen. In Ableitung von der hauchbildenden und ohne Hauch wachsenden Kolonieform der X-Bacillen unterscheiden sie die H- und O-Form des Agglutinogens. Der Receptor der O-Form bildet die kleinflockenden Agglutinine, der H-Receptor die großflockenden. Die O-Agglutinine erwiesen sich als die spezifischen des Fleckfieberkrankenserums, die H-Agglutinine als die unspezifischen aller Proteusstämme. Sachs stellte alsdann fest, daß auf 80° C erhitzte Aufschwemmungen der X-Stämme dasselbe agglutinatorische Verhalten zeigten wie nach Weil und Felix die O-Form der X-Stämme. Braun fand „in Anlehnung an Versuche von Altmann und Rauth, daß Proteusstämme bei Züchtung auf Carbonsäureagar das progressive Wachstum einbüßen und die Eigenschaften der von Weil und Felix beschriebenen O-Formen der X-Stämme zeigen“. Indem Weil und Felix die Erhitzung (Sachs) auf 1/2 Stunde bei 100° C ausdehnten, untersuchten sie nun auch verschiedene Typen der Paratyphusgruppe. Da auf diese die von der Kolonieform der Proteusbacillen abgeleiteten Bezeichnungen H- und O-Form nicht zweckmäßig erschienen, bezeichneten sie sie als „labile (statt H) und stabile (statt O) Receptoren“. Die zu dem labilen Antigen passenden Agglutinine gaben das großflockende, die zu dem stabilen Antigen passenden das kleinflockende Agglutinationsbild. Mit Hilfe dieser „Receptorenanalyse“ untersuchten Weil und Felix Paratyphus-A-, B-,  $\beta$ -, Gärtner- und Typhusbacillen sowie einige andere Bakterienarten. Bemerkenswert war, daß in der Artdifferenzierung die klein- und großflockenden Agglutinine der Proteus- und Typhus-Paratyphusgruppe sich gerade umgekehrt verhielten. „Während bei der Proteusgruppe den kleinflockenden Agglutininen eine streng spezifische Rolle zukommt, da es nur durch sie gelingt, die einzelnen Proteusstämme scharf voneinander zu sondern, besitzen bei der Typhus-Paratyphusgruppe die großflockenden Agglutinine Spezifität. Der Paratyphus- $\beta$  nimmt in dieser Hinsicht eine Übergangsstellung ein.“ Weil und Felix zeigten, daß man durch Behandlung eines Immunserums mit dem 2 Stunden auf 100° erhitzten homologen Stamm die kleinflockenden Mitagglutinine restlos entfernen und so reine (spezifische) großflockende Immunsere gewinnen könne. Ohne selbst den Nachweis dafür erbringen zu können, hielten sie es doch für nicht unwahrscheinlich, daß mit Hilfe dieser Methode sich die Fleischvergifter oder Mäusetyphusbacillen von den B-Bacillen unterscheiden ließen. Diesen Nachweis suchte Schiff (1, 2) zu erbringen. Er fand, daß die thermostabilen Receptoren beider Gruppen identisch sind, daß die thermolabilen aber teilweise verschieden sind: es gibt solche, die beiden Gruppen gemeinsam, daneben aber andere, die für jede Gruppe spezifisch sind. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Oltzki (2) und Manninger (2). Der Aufstellung eines Sonderreceptors für Breslaubacillen wurde von Uhlenhuth und Seiffert widersprochen, die in ihren, in diesem Kapitel bereits erwähnten Arbeiten die Unterscheidung der fein- und grobflockenden Agglutinine zum Teil schon berücksichtigt hatten. Uhlenhuth und Seiffert (2) haben zwar „von Anfang an anerkannt, daß es Fleischvergifterstämme gibt, die Receptoren

besitzen, welche dem hominis-Typ fehlen“. Diese Sonderreceptoren waren aber auch bei einigen Pestifer- oder Gärtnerstämmen vorhanden, und außerdem wehren sich Uhlenhuth und Seiffert entschieden dagegen, „solche unregelmäßigen und inkonstanten Faktoren zum Zwecke der Artbegrenzung zu verwerten“; einen Fleischvergifterreceptor, d. h. einen Receptor, über den jeder Fleischvergifter verfügen muß, gäbe es nicht. Die anderen Autoren (Fürth [3], M. Fischer, Olitzki [2], Manninger [2]), die als Gewährsmänner für den Sonderreceptor des Breslautypus öfters zitiert werden und — außer Manninger — mit der Weil-Felixschen Receptorenanalyse gearbeitet haben, haben sich jedenfalls nicht in der bestimmten Form wie Schiff und Uhlenhuth - Seiffert dafür oder dagegen geäußert. Interessant ist es, daß Olitzki (2, S. 368) den einzigen H-Receptor (e), den er beim Breslautyp über die Receptoren des B-Bacillus hinaus fand, übereinstimmend mit Uhlenhuth-Seiffert auch bei der Suipestifer-( $\beta$ )-Gruppe feststellte. In neuerer Zeit ist jedoch wieder Kauffmann (2) mit Entschiedenheit für das Vorhandensein eines Sonderreceptors beim Breslautyp eingetreten. Er hält die Feststellungen von Uhlenhuth und Seiffert nicht für stichhaltig, da sie nicht, wie die seinen, unter Berücksichtigung der Andrewesschen Lehre mit typspezifischen Seren (s. unten) gemacht wurden. Bei Verwendung solcher Sera „behielten spezifische Breslauseren trotz stärkster Absättigung mit Schottmüllerbacillen ihre spezifischen Breslauagglutinine“. Die Weil-Felixsche Receptorenanalyse scheint den Autoren, die mit ihr gearbeitet haben, geeignet, mancherlei Unstimmigkeiten der serologischen Typentrennung zu klären, die früher ohne Anwendung dieser Methode zutage getreten waren. Erwähnenswert erscheint die Tatsache, daß Olitzki, der bei Anwendung der Receptorenanalyse in der Agglutination deutliche Unterschiede zwischen B- und Breslaubacillen gefunden hat, eine „völlige Identität“ der komplementbindenden und bactericiden Amboceptoren dieser Typen feststellte.

Weiteren Einfluß auf die serologische Erforschung der Paratyphusgruppe haben die Arbeiten von Arkwright (1—4), Arkwright und Goyle, Goyle (1—4) gewonnen, über die zum Teil bereits im Kapitel I, b,  $\varepsilon$  betreffend die R- und S-Form berichtet wurde. Die beiden Formen zeigen beträchtliche antigene (antikörperbildende und -bindende) Differenzen. Die R-Variante ist durch eine große Spontanagglutinabilität in physiologischer Kochsalzlösung ausgezeichnet, ein für vergleichende Untersuchungen störender Faktor, der durch Herabsetzung der NaCl-Konzentration leidlich befriedigend behoben werden kann. Schütze (2) charakterisiert die R-Typen der Salmonellagruppe etwa in folgender Weise: da der R-Form die agglutinierende und absorptive Beziehung zur Originalkultur mehr oder weniger verloren gegangen sein kann, so erscheint sie manchmal wie eine neue Type, denn sie agglutiniert nur mit einem aus der R-Form gewonnenen Serum. Besonders eigentümlich ist, daß solche R-Stämme nicht nur mit ihrem homologen R-Serum agglutinieren, sondern mit Seren verschiedenster, fremder Bakterienspezies, wenn diese auch mit den entsprechenden R - Stämmen hergestellt sind. Es existiere daher unter den R-Kulturen ein „serologischer Kosmopolitanismus“.

Arkwright und Goyle untersuchten die Beziehungen der Arkwrightschen R- und S-Form zu der O- und H-Form von Weil und Felix. Sie stellten dabei noch einen neuen serologischen Typus N (von „normal“) auf und führten

diese Untersuchungen zunächst an Typhus- und Gärtnerbacillen durch. Die N-, S- und R-Form unterscheiden sich in ihren antigenen, agglutininbildenden und -bindenden Eigenschaften. Die N-Form enthält das hitzeempfindliche (H) und hitzebeständige (O) Antigen<sup>1</sup>, die S-Form entspricht dem O-Antigen und enthält nur dieses O-Antigen der N-Form. Die R-Form hat O verloren, ist also nur N—S-haltig. Die R-Form enthält aber, wie White fand, noch ein eigenes hitzebeständiges Antigen, das man in R-Seren nachweisen könne, und gerade dieses sei für die unspezifische Agglutination von Schütze verantwortlich. R-Seren ohne hitzelabiles Antigen könne man durch Wachstum der gewöhnlichen R-Form auf 0,1%igem Phenolagar gewinnen. Über die weiteren, sehr komplizierten Einzelheiten der Beziehungen dieser Formen untereinander wird auf die Originalarbeiten verwiesen, desgleichen auf den Special Report Nr. 91 von Savage und White (1, S. 58—72).

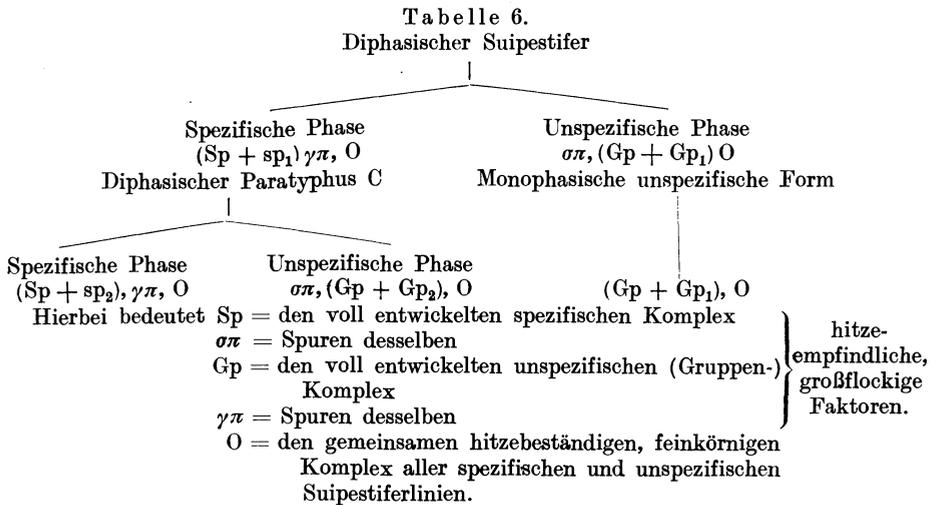
Zunehmende Bedeutung gewannen ferner in der Serologie der Paratyphusgruppe die Forschungen von F. W. Andrewes über die diphasische Natur der Reinkulturen. Während man bisher, sagt Andrewes (1) 1922, gewöhnt war, die Massenkulturen (der Paratyphusbacillen) und ebenso die mit ihnen erzeugten Sera als biologische Einheiten anzusehen, müsse man für die feinere Differenzierung sein Augenmerk mehr auf die einzelnen Bacillen richten. Spätere man nämlich einen Stamm dieser Gruppe auf Agar aus, so ließen sich in den entstehenden Kolonien zwei serologisch scharf unterscheidbare Typen erkennen, von denen die einen den für diesen Stamm spezifischen Typus darstellten, die anderen die Gruppengemeinschaft anzeigten. Die in der üblichen Weise hergestellten agglutinierenden Sera enthalten, wie ja bekannt, in großer Menge Mitagglutinine für verwandte Stämme. Monospezifische Sera erhalte man, indem man solche Sera mit allen mitagglutinierenden Typen erschöpfe; es verbleiben alsdann in dem Serum nur die typspezifischen Agglutinine. Die spezifischen Kolonien ergaben Agglutination mit dem spezifischen Serum, die unspezifischen Kolonien mit dem Gruppenserum, dagegen kaum oder nicht mit den spezifischen Seren. Man könne spezifische Sera auch dadurch gewinnen, daß man Kaninchen mit einzelnen, geprüften spezifischen Kolonien immunisiere (die Technik wird genau angegeben S. 514), doch da auch die spezifischen Kolonien immer noch etwas Gruppenagglutinin enthielten, sei für absolut scharfe Ergebnisse der erste Weg vorzuziehen (S. 520). Für Paratyphus-A- und Gärtnerbacillen komme man ohne diese Analyse in der Regel aus, doch sei sie für die anderen Typen wichtig. Die Erhaltung reiner Linien in Subkulturen sei bei Verwendung flüssiger Nährböden sehr schwierig.

Andrewes Forschungen sind von zahlreichen englischen und japanischen Autoren nachgeprüft, bestätigt und erweitert worden, unter denen besonders Savage, White, Schütze, Benstedt und Aoki und seine Schule genannt seien. In Deutschland liegen Veröffentlichungen von Kauffmann (1 u. ff.) darüber vor. Im Verlaufe ihrer Forschungen, die Savage und White auf Veranlassung des englischen Gesundheitsministeriums in den Jahren 1921 bis 1926 über die Ursachen der Nahrungsmittelvergiftungen anstellten, haben die beiden Autoren in zwei hervorragenden Berichten die serologischen Beziehungen

<sup>1</sup> Wird jedoch verschiedentlich z. B. bei Goyle (3, S. 165 u. 368) auch als „N- oder H-Form“ oder „N (-H) Form“ bezeichnet.

innerhalb der Paratyphus-Hogcholera-Gruppe unter Berücksichtigung der neuesten Forschungsergebnisse mit größter Gründlichkeit behandelt. In ihrem Werke sind die Lehren von Weil und Felix, Arkwright, Andrewes nicht nur voll berücksichtigt, sondern noch wesentlich ergänzt und ihre gegenseitigen Beziehungen untersucht worden.

Die sehr eingehenden Analysen können in ihren Ergebnissen auch nicht im entferntesten wiedergegeben werden. Als Beispiel einer ihrer differenten Untersuchungen sei Whites endgültige Formulierung des Receptorenapparates der Suipestifer-Hirszfeld-Type angeführt (Special Report Nr. 103, S. 25).



Die spezifischen Komplexe von Suipestifer und Paratyphus C haben den hauptsächlichsten spezifischen Anteil (Sp) gemeinsam, haben jedoch außerdem jeder noch einen kleinen spezifischen Sonderfaktor (sp<sub>1</sub> und sp<sub>2</sub>), etwa 1—2% betragend und durch Residualtiter bei kreuzweiser Absorption nachweisbar.

Entsprechendes gilt für das Verständnis von Gp und Gp<sub>1</sub> und Gp<sub>2</sub>.

So kompliziert dieser Weg scheine, so sei er doch nach den Autoren der beste Weg zur exakten Typisierung der Stämme der Paratyphus-Hogcholera-Gruppe und sei geeignet, das bestehende Chaos zu beseitigen. Freilich sei die Typbestimmung jedes nicht ganz eindeutigen Stammes eine kleine Doktorarbeit für sich, die große Sorgfalt und Geduld erfordere, eine einwandfreie Technik voraussetze und nur mit zuverlässigen Reagenzien, d. h. reinen Linien und spezifischen Seren gelinge.

Kauffmann, der die Andrewessche Lehre nachgeprüft hat, tritt mit Entschiedenheit für ihre allgemeine Anwendung ein. Er fand bei Objektträgeragglutination zahlreicher Einzelkolonien einer auf Drigalskiagar ausgespalteten Reinkultur in spezifischen und Gruppenserien spezifische und unspezifische Kolonien. In dem Beispiel eines B-Stammes ergaben sich bei Weiterimpfung der spezifischen Kolonie 18 Passagen hindurch immer wieder 95% spezifische und 5% unspezifische Kolonien, bei Weiterimpfung der unspezifischen Linie dasselbe konstante Zahlenverhältnis, nur umgekehrt. Auch bei Ausgehen von einem einzelnen Bacterium (Ein-Zell-Kultur nach

Reimann - Levinthal) ergab sich, daß trotzdem immer wieder ein gewisser geringer Prozentsatz der anderen spezifischen oder unspezifischen Art auftrat. Doch fand er auch einmal von je 100 Kolonien der spezifischen und unspezifischen Linie alle 100 rein. Bei der Gesetzmäßigkeit, die sonst auftrat, scheint hier also der Prozentsatz der anderen Art nicht 0, sondern nur „unter 1“ gewesen zu sein. Auch bei einem Breslaustamm konnte er bisher bei zahlreichen Passagen nur spezifische Kolonien finden und erwähnt eine entsprechende Beobachtung von Andrewes. Kauffmann ist nach dem Beispiel der englischen Autoren dazu übergegangen, mit Bouillonkulturen zu arbeiten, d. h. von geprüften Einzelkolonien in Bouillon zu impfen und die Bouillonkulturen zur Agglutination zu verwenden. Bei allen Untersuchungen über Typenunterschiede in der Paratyphusgruppe, sei es, daß es sich um Absättigungs- oder Immunisierungsversuche handelt, solle man zur Erzielung beweiskräftiger Ergebnisse in Zukunft nur mit reinen Linien im Sinne von Andrewes arbeiten. Über die Herstellung phasenspezifischer Sera finden sich in der Arbeit von Boecker und Kauffmann nähere Angaben.

### VIII. „Paratyphus“ im Tierreich und seine Beziehung zu den menschlichen Erkrankungen.

Sind die Nahrungsmittelvergiftungen schon in ihrer überwiegenden Mehrzahl Fleischvergiftungen, so kommt hinzu, daß auch noch bei den anderen in Frage stehenden vergiftenden Nahrungsmitteln, z. B. Salaten, die Krankheitserreger, wie bereits hervorgehoben wurde, zum Teil dem in diesen Speisen enthaltenen Fleisch entstammen oder (z. B. bei Süßspeisen, Käse) einem anderen tierischen Produkt: der Milch. Eine gründliche Beschäftigung mit dem Vorkommen und der krankheitsregenden Rolle der Paratyphusbacillengruppe im Tierreich, dem Vorkommen im Fleisch und anderen Schlachtprodukten ist daher für das Verständnis der Entstehung und Bekämpfung der Fleischvergiftungen von größter Bedeutung.

Paratyphusbacillen sind sowohl bei gesunden wie bei kranken Tieren, im Leben und nach dem Tode, im Fleisch, in den Organen und den Ausscheidungen, als Nebenbefund, als Mischinfektionserreger und primäre Krankheitserreger, als Ursache von Einzel- und Massenerkrankungen, als intravital und postmortal in Fleisch und Organe eingewanderte Keime nachgewiesen worden. Viele dieser Befunde besagen aber zunächst nichts über die Bedeutung, die sie für das Zustandekommen von Fleischvergiftungen haben. Wollen wir hierüber ein Urteil gewinnen, so fragen wir am besten: Was lehrt die Epidemiologie über die Entstehungsgeschichte der bakteriologisch nachgewiesenen Fleischvergiftungen? Wir ziehen daher diese Betrachtungsweise einer systematischen Aufzählung der rein bakteriellen Befunde vor und wenden uns vorerst den tierischen Krankheiten zu, die nach dem Schlachtbefund bei den zur öffentlichen Kenntnis gelangten Fleischvergiftungen vorgelegen haben.

Vergleicht man die von Standfuß, Kuppelmayr, Wiemann und Brüggemann, Klimmeck (2) und Meyer (1) nach amtlichem Material statistisch bearbeiteten Fleischvergiftungen, so erkennt man, daß es meist drei

bestimmte Krankheitsgruppen (im Durchschnitt 61,8% der Fälle) sind, die mit Fleischvergiftungen im Zusammenhange stehen: nämlich in erster Linie die Magen- und Darmerkrankungen, sodann die mit der Geburt in Zusammenhange stehenden und die pyämisch-septicämischen Erkrankungen. Das letzte Drittel verteilt sich auf „Varia“, wie Trauma, Transportschäden, Sonnenstich, Phlegmonen, verschiedene Infektionskrankheiten (Geflügelpest Rotlauf, Schweineseuche) u. a. Eine übersichtliche Zusammenstellung dieser Statistiken mit einer Durchschnittsberechnung findet sich bei Standfuß (6, S. 20) in der hier wiedergegebenen Tabelle 7.

Tabelle 7. Übersicht über den Anteil der verschiedenen Hauptkrankheitsgruppen an den Fleischvergiftungen nach verschiedenen Berichterstatlern.

| Art der Erkrankung  | Standfuß | Kuppelmayr | Wiemann<br>und<br>Brüggenmann | Klimmeck | Meyer | Durchschnitt | Schwankung |
|---|----------|------------|-------------------------------|----------|-------|--------------|------------|
|   | %        | %          | %                             | %        | %     | %            | %          |
| Magen- und Darmerkrankungen. . .                          | 23,0     | 28,8       | 37,0                          | 21,9     | 47,4  | 31,6         | 21,9—47,4  |
| Erkrankungen im Zusammenhange<br>mit der Geburt . . . . . | 18,6     | 11,5       | 11,1                          | 15,6     | 12,3  | 13,8         | 11,1—18,6  |
| Blutvergiftung . . . . .                                  | 19,5     | 11,5       | 11,1                          | 18,8     | 21,0  | 16,4         | 11,1—21,0  |
| Verschiedene Krankheiten . . . .                          | 38,9     | 48,1       | 40,8                          | 43,8     | 19,3  | 38,2         | 19,3—48,1  |

Nach R. Standfuß, Bakteriologische Fleischbeschau, 2. Aufl., S. 20, Berlin: Rich. Schoetz, 1928.

Ein Material, dem wegen seiner sachkundigen Bearbeitung und einheitlichen Herkunft — ohne Berechnung und Bearbeitung fremder Befunde — wohl eine besondere Bedeutung zukommt, bieten die von Standfuß erhobenen Fleischvergifterbefunde des Staatlichen Veterinäruntersuchungsamts in Potsdam in den Jahren 1922—1926 (Standfuß [6], S. 32, 33, 36). Unter 5815 Fällen bakteriologischer Fleischuntersuchung wurden 127mal Fleischvergifter ermittelt. Davon entfallen über die Hälfte auf die Magen- und Darmerkrankungen, fast  $\frac{1}{3}$  auf Krankheiten aus dem Begriffsbereich der alten Bollinger'schen Blutvergiftungslehre (Krankheiten im Zusammenhange mit der Geburt und andere pyämisch-septicämische Erkrankungen) und nur  $\frac{1}{7}$  bis  $\frac{1}{6}$  auf verschiedene andere Krankheiten.

Sowohl bei den Fleischvergiftungen des Menschen wie bei den davon ganz unabhängigen, laufenden veterinärärztlichen Untersuchungen fanden sich also grundsätzlich sehr ähnliche Prozentverhältnisse. Es fand sich weiter, daß man bei den positiven Befunden offenbar ziemlich scharf zwischen primärer Paratyphose und sekundärer Mischinfektion mit Paratyphusbacillen unterscheiden kann.

Auffallend und lehrreich ist sowohl die Tatsache wie die Häufigkeit einer Magen-Darmkrankheit als wesentliche oder einzige anatomische Unterlage für den Paratyphusbacillenbefund in den Organen, Lymphknoten oder gar im Fleisch. Man mag mit Recht bezweifeln, ob in allen diesen Fällen die Darmkrankheit das eigentliche Grundleiden war. Die weitere

Darstellung wird aber zeigen, daß den menschlichen paratyphösen Darm-erkrankungen ganz entsprechende Darminfektionen beim Tiere vorkommen, namentlich beim Rind, aber auch bei Pferden (Schmitz) und Schafen (Hülphers), sogar viel häufiger vorkommen und eine viel größere Rolle spielen, als man allgemein annahm.

Vervollständigen wir hier einfügend die Aufzählung der tierischen Paratyphosen unabhängig von ihrer bisher noch schwer übersehbaren Bedeutung für den Menschen, so wären zunächst auch hier die Infektionen der Geburtswege mit Paratyphusbacillen zu nennen. Sie sind die Ursache des oft seuchenhaften Verwerfens bei Rindern, Pferden, Schafen. Wie bei den oben genannten Krankheiten vom Darm aus, so gelangen hier von den Geburtswegen aus die Paratyphusbacillen in die Lymphbahnen, in die Blutbahn und die Organe. Eine ausgezeichnete Studie über die intrauterinen Paratyphusinfektionen der Stute lieferte Lütje (5). Er dehnte seine Untersuchungen auch auf die Fohleninfektionen aus und prüfte nach, wieweit die Erkrankungen des Fohlens nach der Geburt mit einer Infektion im Mutterleibe zusammenhängen. Bakteriologisch bemerkenswert ist, daß sich bei den Saugfohlen und der Mehrzahl der Absatzfohlen der mütterliche Typus abortus equi fand, daß dagegen bei den älteren Absatzfohlen und bei den Jährlingen in der Regel der Breslautypus gefunden wurde. Daher nimmt Lütje bei der ersten Gruppe eine intrauterine, bei der zweiten eine nicht uterine Infektion an.

Zu den primären Paratyphosen gehört ferner der Kälberparatyphus, auf den weiter unten (S. 135) näher eingegangen wird, und der Ferkeltyphus, über den in der Zusammenstellung auf S. 77 das wichtigste gesagt wurde. Hierhin gehört ferner der Hühnertyphus, die Kückenruhr, die Paratyphuserkrankungen der Mäuse und Ratten, diesen Krankheiten zum Teil ähnliche septicämische und pyämische Erkrankungen, der Bienen- und Papageienparatyphus, Paratyphuseuchen, wie sie bei Schafen (Bruns und Gasters, Frickinger), Katzen (Reichel und Mumma), Meerschweinchen (Müller), Kanarienvögeln (Pfeiler [3, 4]), Tauben (Zingle), Sperlingen (Tartakowsky) beschrieben worden sind. Auf alle diese Krankheiten kann hier nicht näher eingegangen werden.

Kehren wir nun wieder zur Betrachtung der engeren zu Fleischvergiftungen des Menschen führenden tierischen Erkrankungen zurück, so ergab sich (s. oben), daß zu den genannten noch eine nicht kleine Sammelgruppe („Varia“) hinzutritt, bei der anamnestisch oder pathologisch-anatomisch die verschiedensten Schäden oder Infektionen zugrunde gelegen haben. Diese Tatsache zwingt uns nach Standfuß (6) zu der Annahme, daß bei jeder mit einer erheblichen Störung des Allgemeinbefindens beim Tiere verbundenen Schädigung oder Krankheit Fleischvergifter im Fleisch oder den Organen auftreten können. Die Erklärung dafür müssen wir zunächst in der von vielen Seiten (Andrejew, Bongartz, Brüggemann, Conradi, Eckert, Huber, Seiffert [2], P. Schmidt, Sobernheim, Titze und Weichel, Uhlenhuth und Hübener)<sup>1</sup> festgestellten Tatsache suchen, daß Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe nicht selten im Darm gesunder Tiere angetroffen werden und daß bei allgemeinen Schädigungen der Gesundheit, wie sie unter „Varia“ zusammengefaßt wurden, diese Keime auf dem Wege über den Lymph- und Blutstrom in die Organe gelangen können. Es ist daher verständlich, wenn

<sup>1</sup> Siehe S. 134.

auch in Nahrungsmitteln, hauptsächlich Fleisch- und Wurstwaren von vielen Autoren Paratyphus-Enteritisc bacillen gefunden wurden (Uhlenhuth und Hübener, Conradi, Rommeler, G. Mayer, Buthmann, Glaser, Sobernheim und Schern)<sup>1</sup>.

Verfolgt man die veterinärärztliche Literatur durch einen größeren Zeitraum hindurch, so sieht man, wie hier durch die Verfeinerung der Untersuchungsmethoden und der klinischen Lebendbeobachtung der Schlachttiere auch in dieser Wissenschaft sehr wesentliche Erkenntnisse gerade im letzten Dezennium gewonnen wurden. Die Beziehungen, die zwischen den einschlägigen tierischen und menschlichen Erkrankungen bestehen, sind dadurch in ein ganz neues Licht gerückt worden. Es wurde erkannt, daß unsere Haustiere, namentlich das Rind, aber auch Schweine, Schafe, Geflügel nicht selten fieberhafte Krankheiten durchmachen, die besonders den Darm befallen und nur wenige Tage anzuhalten brauchen. Sie gehen mit Freßunlust, Mattigkeit und Durchfall einher, und man war bisher kaum gewohnt, davon viel Aufhebens zu machen. Feinere Beobachtung und Untersuchung, Temperaturmessungen, bakteriologische Untersuchungen des Stuhles, des Urins, der Milch, kulturelle und vor allem serologische Untersuchung des Blutes lehrten erst, daß es sich hier um Paratyphus-Enteritiserkrankungen handelte. Bei genauem Zusehen fand sich dann oft, daß nicht nur ein, sondern mehrere Tiere desselben Bestandes krank waren; eingehendere Erhebungen bei den Besitzern ergaben, daß Durchfallerkrankungen bei anderen Tieren schon früher bestanden hatten, ohne daß man an einen Zusammenhang der zeitlich auseinanderliegenden Fälle gedacht hatte, und die nun vorgenommene serologische Durchprüfung des ganzen Bestandes deckte manchmal eine ungeahnte Verbreitung der Krankheit auf. Um die Parallele zu den menschlichen Seuchen voll zu machen, fanden sich schließlich sogar einzelne Bacillenträger unter den Tieren, die dauernd, sei es im Stuhl, Urin oder der Milch, die Paratyphusbacillen ausschieden. Schlachtfleisch aus solchen Beständen konnte zu schweren Fleischvergiftungen Einzelner oder epidemieweise führen. Ebenso ergab sich für die als Enteritis einhergehenden sog. Aufzuchtkrankheiten z. B. der Kälber, Fohlen, Kücken die große und verhängnisvolle Rolle, die die Paratyphusbacillen bei ihnen spielen.

Diese Erkenntnis stützt sich auf ein bereits recht umfangreiches, aus den letzten Jahren stammendes Material, bei dem es sich vorwiegend um gastroenteritische Prozesse der Tiere gehandelt hat. In erster Linie ist es M. Müller (9), der als unermüdlicher Vorkämpfer für den Gedanken eintritt: „Die Schädlichkeit des Fleisches eines Einzeltieres läßt nicht den Schluß zu, daß hier nur ein Einzelfall einer Infektion und keine Seuche vorliegt... Man muß diesen Fällen nur epizootologisch nachgehen, um zu erkennen, daß lediglich eine einzelne Notschlachtung zum Ausgangspunkt der Epidemie wird, daß aber andererseits die Einzelnotschlachtung doch im Zusammenhang mit einer Stall- oder Ortsseuche der Tiere steht.“ Aus eigener Erfahrung berichtet er über zwei Epidemien in St. Johann und Kochel und stellt aus der

<sup>1</sup> Obwohl in diesen Aufzählungen Fälle nicht mit berücksichtigt wurden, wo es sich offensichtlich nur um sog. „paratyphusähnliche“ Bakterien gehandelt hat, bleibe doch dahingestellt, wieweit nicht auch bei den genannten das gleiche vorliegt. Im Kapitel IX wird näher hierauf eingegangen.

Literatur noch eine große Zahl von Fällen zusammen, unter denen besonders die von Pfeiler beschriebene Bebrauer Epidemie genannt sei, bei der Menschen, Rinder, Schweine und Hunde zugleich an der Paratyphusinfektion erkrankten. Ferner der Fall von Glage, wo durch Genuß des Fleisches eines notgeschlachteten Pferdes 392 Personen erkrankten und die übrigen Pferde des Landwirts bald nachher unter ähnlichen Erscheinungen wie das notgeschlachtete Pferd krank wurden. Ferner die allseits (s. Uhlenhuth) anerkannte Schaf- und Menschenepidemie in Überrauch, die Bruns und Gasters sowie Frickinger beschrieben haben. Weiterhin M. Müllers Fall in Oberursel, wo durch eine Paratyphusschweineseuche 7 Tiere erkrankten und notgeschlachtet werden mußten, außerdem 11 Tiere teils vorher, teils nachher verendeten und durch den Genuß des rohen Leberwurstbreis eine Anzahl Personen erkrankten. Und endlich sei aus der Müllerschen Aufzählung auch noch die in dieser Beziehung nicht ganz gesicherte, aber sehr wahrscheinlich hierher gehörige, von Bernhardt und Ilgner beschriebene sog. Voldagsenepidemie im Kreise Elbing erwähnt. Wichtige Aufklärungen auf diesem Gebiete brachten ferner die verdienstvollen Arbeiten Karstens (1, 4, 6) über den Kälberparatyphus, den er als eine echte, wohlcharakterisierte, vitale, und zwar seuchenhaft auftretende Infektionskrankheit der Kälber nachwies (Erreger: Gärtnerbacillen) und von der er zeigte, daß sie auch auf Jungrinder und selbst Kühe übergeht. Im Durchschnitt überstehen etwa 75% die Krankheit, oft wird sie erst zufällig bei der Schlachtung festgestellt. Lütje (4) zeigte, daß — im Gegensatz zu dem, was man vielleicht aus den Erfahrungen bei der Tuberkulose der Tiere erwarten würde — in Beständen mit Stallwirtschaft die Paratyphuserkrankungen seltener sind als da, wo mehr Weidegang besteht. Lütje erklärt dies aus den mit dem Weidegang häufig verknüpften körperlichen Schäden, die im oben geschilderten Sinne als prädisponierende Momente anzusehen sind: klimatische Einflüsse, Wechsel der Winterfütterung zur Weide (der ja auch bei unseren Laboratoriumstieren nicht selten seine Opfer fordert [Verfasser]), Parasitenerkrankungen u. a. Unter solchen Bedingungen sah auch Lütje ähnlich wie Mießner und Kohlstock, Bugge und Diercks, Karsten und Ehrlich, Lehr (1), Schultze, David und Agnesy, Preßler (1) nicht nur Kälber, sondern auch Großrinder häufig an Gärtnerparatyphus erkranken. „Verfolgt man“, nach Lütje, „diese Materie mit einigermaßen Sachliebe und Ausdauer, so findet der Untersucher oft erstaunlich häufig Paratyphus-Gärtnererkrankungen bei Großrindern zum Teil auch in Formen, die eine derartige Infektion nicht ohne weiteres hätten vermuten lassen“. Unter seinem großen Material sah Lütje eine Häufung dieser Erkrankung bei vier Rindern in einem Bestande, von denen 3 verendeten; bei dem vierten, notgeschlachteten Tiere wurden Gärtnerbacillen in septicämischer Ausbreitung im Körper gefunden, so daß der Genuß des Fleisches oder der Organe bei nicht einwandfreiem Kochen wohl zu menschlichen Erkrankungen hätte führen müssen. Ein andermal fand er in einem zusammenhängenden Außendeichweidebezirk an der Elbe eine Massenerkrankung, die 80 von 100 Rindern ergriff. 33 erkrankten schwer, 2 von ihnen verendeten, 3 mußten notgeschlachtet werden. Eine Kuh abortierte und verendete 2 Tage später. Die Mehrzahl der befallenen Tiere zeigten gegenüber dem isolierten Gärtnerbacterium einen Agglutinationstiter von 1:1600 bis 3200 und mehr, die nicht erkrankten Rinder 1:50 oder 1:100. 68 menschliche

Erkrankungen, ausgehend von 2 Schlächtereien, hängen vermutlich mit dieser Epidemie zusammen. Daß die Milch einer paratyphuskranken Kuh zu menschlichen Erkrankungen führen kann, wurde in einem Falle Lütjes sehr wahrscheinlich gemacht, wo der Sohn und die Tochter des Tierbesitzers, die täglich 1 Liter rohe Milch des Tieres tranken, nacheinander an akuter Gastroenteritis erkrankten. In Übereinstimmung mit dem, was M. Müller unter „latenter Infektion“ versteht, nimmt auch Lütje an, daß „rekonvaleszente und durchseuchte Rinder als Bacillenträger eine dauernde Gefahr ihrer Umgebung sind“ und daß „bacillenträgende Rekonvaleszenten (unter den Tieren) Anlaß zu Fleischvergiftungen geben können, so namentlich in Form des Hackfleisches, in welches die drüsigen Bacillendepots (Lymphknoten) bei der Bearbeitung hineingelangt sind“. Eine gründliche Untersuchung über eine Gärtnerenzootie unter erwachsenen Rindern liegt auch von Lehr (1) vor. Der Nachweis des Gärtnerbacteriums gelang bei geeignetem Verfahren im Kot, Harn und in der Milch. Die Widalsche Probe erwies sich als ein wertvolles Hilfsmittel zur Ermittlung erkrankter und verdächtiger Tiere. Auch Schultze beobachtete gehäuftes Auftreten von Gärtnerinfektionen in einem Rinderbestande. Er fand dabei, „daß eine Kuh, die die Paratyphuserkrankung klinisch überstanden hat und völlig genesen erscheint, noch Paratyphuskeime ausscheiden kann.“ Bei einer von drei Kühen, die einen Monat nach der letzten Erkrankung im Bestande untersucht wurden und die, ohne die geringsten Krankheitszeichen zu zeigen, lediglich etwas dünnbreiigen Kot absetzten, wurden Gärtnerbacillen im Kot festgestellt (V.U.A.-Potsdam). Man könnte daher nach Schultze unterscheiden:

1. Paratyphöse Erkrankung
  - a) mit Blutinfektion (Fleischvergiftung),
  - b) ohne Blutinfektion (Lokalerkrankung).
2. Paratyphusbacillenausscheidung ohne jede klinisch nachweisbare Erkrankung (latente Form).

Ähnliche Beobachtungen liegen von David und Agnesy vor; sie fanden in einem verseuchten Bestande eine Kuh, die bei einer täglichen Milchleistung von 10 Litern, ohne krank zu erscheinen, im Kot und in der Milch Gärtnerbacillen über eine lange Zeit ausschied. Obwohl bei der später vorgenommenen Schlachtung „außer einer Tuberkulose der Lunge, geringer Distomatose der Leber und vereinzelt Abscessen in der Wand der Haube keine pathologischen Veränderungen wahrzunehmen“ waren, fanden sich in der Leber, im Dünndarm, im *Musc. ilio-psoas*, im *Musc. psoas minor* und in der Gallenblase Gärtnerbacillen. Die Autoren rechnen den Fall daher zu der „latenten“ Infektion M. Müllers, bei der auch im Fleische anscheinend gesunder, zur Schlachtung kommender Tiere Fleischvergifterbakterien enthalten sein können. Karsten (3) fand, daß latent infizierte Schafe gebären können, ohne zu verwerfen, während die Lämmer wenige Tage nach der Geburt an der in utero erfolgten Infektion verendeten. Bermbach konnte, gelegentlich einer Erkrankung von 50 Personen durch Käse, als Quelle einen Milchviehbestand ermitteln, aus dem bereits mehrere Schlachttiere wegen bestehender Gärtnerinfektionen beanstandet worden waren; in dem Bestande fanden sich aber weiterhin 2 Kühe, von denen eine Durchfall hatte und mit Gärtnerbakterien infiziert war, während die andere vollkommen gesund erschien, sich aber auf Grund der Blutprobe und

der bakteriologischen Untersuchung des Kots ebenfalls als infiziert und als Bacillenausscheiderin erwies. Bei einer Gärtnerenzootie unter dem Rinderbestande des Karthäuserhofs fanden Bourmer und Doetsch (2) eine Kuh als Bacillenträgerin. Rimpau (3) weist nachdrücklich auf den Zusammenhang zwischen menschlichen und tierischen Paratyphuskrankheiten hin und fordert, daß man beim Fahnden nach der Infektionsquelle örtlicher Epidemien die Untersuchungen auch auf die Tiere ausdehnen solle. Er beschreibt das gleichzeitige Auftreten von Paratyphus B-Erkrankungen in einer Familie und bei der von ihr gehaltenen Kuh. Er warnt vor der fehlerhaften Verbindung von Schweinehaltungen mit Käsereien, Molkereisammelstellen usw. Ähnliche Beobachtungen teilten Reißland und Steinebach, Behnke und Heuner mit.

Überblickt man dieses Tatsachenmaterial, so wird man zu einer Auffassung gedrängt, die von der hergebrachten allgemeinen Meinung abweicht. Uhlenhuth hatte in seinem Referat auf der Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie 1925 in Frankfurt a. M. die Tierseuchenerreger der Paratyphusgruppe als für den Menschen zum mindesten in praxi apathogen bezeichnet, nur die Einzelerkrankung könne pathogen sein und müsse daher fürs erste stets als pathogen angesehen werden<sup>1</sup>. Er hatte aber bereits eine Anzahl Ausnahmen anerkannt, nämlich die Schafseuche in Überrauch, die Mäuse- und Rattenepizootien und die von M. Müller beschriebene Schweineepidemie in Oberursel. Die Verhältnisse bei der Psittakose bezeichnete er als noch zweifelhaft. Bitter widersprach dem unter Hinweis auf den Kälberparatyphus. Das soeben angeführte Material dürfte entschieden zugunsten der Ansicht Bitters sprechen. Je mehr wir in die Epidemiologie des Kälberparatyphus eindringen, um so vollständiger wird die Parallele mit den Ergebnissen der großangelegten experimentellen Epidemiestudien Topleys, Websters und ihrer Mitarbeiter, besonders in Beziehung auf die Verhältnisse bei den die Ansteckung überlebenden Tieren. Je mehr daher der Kreis der „Ausnahmen“ bei Kälbern, Rindern, Schafen, Schweinen, Mäusen, Ratten, Papageien wächst, je mehr der Paratyphus im Tierreich sich als zu den Zoonosen zugehörig erweist, um so vorsichtiger müssen wir in der Beurteilung der Pathogenität der bei tierischen Erkrankungen vorkommenden Paratyphusbacillen für den Menschen sein. Um so weniger Aussicht hat dann aber auch die Unterteilung der Paratyphusbacillen in a) menschen-, b) tierpathogene Arten, ein befriedigendes Einteilungsprinzip zu sein. Pfeiler (2) — und mit ihm die Mehrzahl der Forscher — hat gewiß recht, wenn er sagt, daß man die Menschenpathogenität eines Typs nur aus klinischen Erfahrungen erkennen könne. Auch soll uns gewiß nicht leere Spekulation dazu verleiten, Zusammenhänge zu konstruieren, für die die Erfahrung keine Unterlagen gibt. Aber die Wandlung der Vorstellungen, wie wir sie bei den Ratten- und Mäuseschädlingen (s. die umfangreiche Aufzählung des Schrifttums bei Uhlenhuth S. 226, die Stellungnahme des Landesveterinäramts nach seinem Bericht vom 20. 5. 1924 [Veröff. d. R.G.A. 1925, S. 4], die Arbeiten von G. Schmidt und R. Spray), bei den Suipestiferinfektionen und jetzt bei dem Kälber- und Rinderparatyphus erlebt haben, zwingt uns allgemein zur Vorsicht und erneuter Prüfung unter

<sup>1</sup> Es sei schon hier erwähnt, daß nach Uhlenhuth unabhängig von dieser Erfahrungstatsache zur Verhütung einer Epidemie, d. h. in Fragen der praktischen Fleischschau jeder Paratyphus-Typ ausgeschlossen werden muß.

induktiver Erforschung der anderen tierischen Paratyphuserkrankungen. Dadurch wird vorerst nichts an der bisherigen Erfahrungstatsache geändert, daß Krankheiten wie der seuchenhafte Stutenabort, das seuchenhafte Verlammen, der Bienenparatyphus, der Hühnertyphus kaum zu Erkrankungen des Menschen führen. Das braucht aber nicht daran zu liegen, daß ihre Erreger für den Menschen „apathogen“ sind, sondern es kann andere, äußere Gründe haben, die in zahlenmäßigen Verhältnissen, in der fehlenden Verwendung oder Art der Zubereitung dieser Fleischarten z. B. des seltenen Genusses von rohem Fleisch (s. Kap. IX), kurz, in den Verhältnissen der Exposition liegen.

Selbst auf dem Gebiete der echten B-Infektionen, deren im allgemeinen strenge Gebundenheit an den Menschen besonders die Kieler Schule gelehrt hat, erscheint Vorsicht geboten. Wegen der Wichtigkeit dieser Frage sei im Anhang gesondert darüber berichtet.

#### Anhang:

### Paratyphus B-Infektionen beim Tiere.

Bitter konnte auf der 11. Tagung der „Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie“ 1925 in Frankfurt a. M. unter Berufung auf Übereinstimmung mit Uhlenhuth feststellen, daß das *Bact. paratyphi B* bislang beim Tiere noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen sei. Diese Auffassung teilen Savage und White (1), Mießner mit Gressel und Baars, Januschke (5), sowie Lütje (1, 2), der jedoch eine eigene einschlägige Beobachtung als mögliche Ausnahme angibt.

1926 wiesen Uhlenhuth und Seiffert (1) bereits darauf hin, daß es Erreger des typhösen Krankheitsbildes gibt, die sich im Tiere ansiedeln lassen. Unter 23 aus Tieren gewonnenen Stämmen wurden vier als echte B-Stämme festgestellt. „Die kontagiösen Paratyphus B-Bacillen sind also nicht unbedingt auf den Menschen angewiesen, sondern können sich auch in Tieren halten“. Es sei bemerkt, daß von den genannten vier Stämmen zwei mit den (s. weiter unten) von Lehr mitgeteilten identisch sind.

Trawiński (6) hatte schon 1925 über einen Fall septischer Paratyphus B-Erkrankung einer Kuh berichtet. Als bei dem Tier bis zu 48 Stunden nach dem Kalben die Nachgeburt nicht erschien, wurde sie von einem Laiengeburtshelfer auf dem Dorfe mit ungereinigter Hand gelöst, wobei es zu Blutungen der Gebärmutter kam. Vom zweiten Tage an traten bei der Kuh zunehmende Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Durst, schmutzig-schleimiger Ausfluß aus der Scheide, Fieber, Abmagerung ein. Bei der Notschlachtung fanden sich alle Zeichen einer puerperalen Sepsis vor. Aus Fleisch, Lymphknoten und inneren Organen wurden kulturmorphologisch, biologisch, serologisch echte Paratyphus B-Bacillen gezüchtet. Die Untersuchung des Laiengeburtshelfers ergab, daß der Mann, der im Felde eine typhusähnliche Infektion überstanden hatte, mit seinem Stuhl typische B-Bacillen ausschied, die innerhalb von 10 Tagen dreimal nachgewiesen wurden. Dieser Bacillenausscheider war mithin als die Quelle der septischen B-Infektion der Kuh anzusehen.

Jordan (2) fand unter den ihm von vielen Seiten gesandten, aus Schweinen gezüchteten Paratyphusstämmen 27, die mit seinen 33 B-Stämmen menschlicher Herkunft vollständig übereinstimmten. Ich führe die Arbeit, die in Deutschland

und Japan vielfach in diesem Sinne zitiert wird, der Vollständigkeit halber an, bin jedoch im Zweifel, ob der Inhalt der Arbeit tatsächlich in diesem Sinne zu verstehen ist. Ich halte die Fassung des Inhalts nicht für ganz eindeutig.

Lehr (2) züchtete 1925 und 1926 je einmal B-Bacillen aus einem Pferde. Beide Tiere wurden wegen Kolik geschlachtet. Bei dem einen fand sich blutige Darmentzündung und hämorrhagische Milzschwellung. In diesem Falle waren die Bacillen reichlich in den Eingeweiden und im Muskelfleisch nachweisbar, im anderen Falle spärlich in verschiedenen Eingeweiden. Es wird erwogen, ob die Tiere Keimträger waren oder, namentlich in dem ersten Falle, eine echte Tierparatyphose vorlag. Die Prüfung auf Echtheit wurde mit allen neuzeitigen Mitteln durchgeführt. Die große Seltenheit des Befundes ergibt sich aus der Tatsache, daß unter 152 Paratyphusbefunden beim Tiere B-Bacillen nur diese beiden Male angetroffen wurden.

Rimpau (3) fand gemeinsam mit Sanitätsrat Dr. Grab und der Veterinärpolizeilichen Anstalt Oberschleißheim während einer B-Epidemie in der betreffenden Ortschaft in einem Gehöft zwei Kühe, die abortiert hatten und von denen eine schwer darmkrank war. Bei der letzteren wurden während des Lebens mehrfach im Kot und nach dem Tode in den Organen B-Bacillen nachgewiesen, von deren Echtheit ich mich selbst überzeugen konnte. Auch in Milchproben einer der beiden Kühe sowie einer weiteren Kuh des Bestandes fanden sich die B-Bacillen, und die Agglutinationsreaktionen waren bei beiden Tieren positiv.

Kolf (2) fand während einer Paratyphus B-Epidemie in einem Krankenhaus bei einer Kartoffelschälerin des Küchenpersonals und bei einer der zehn Krankenhauskühe im Stuhl Paratyphus B-Bacillen. Der Befund wurde bei der Kuh mehrfach erhoben, und ihr Serum agglutinierte den Laboratoriums-B-Stamm kräftig bis zur Verdünnung von 1:400. Kolf unterstützt die Rimpausche Forderung, die Fahndung nach Bacillenträgern auch auf die Haustiere auszudehnen.

Hopfgärtner teilt 1929 einschlägige Fälle mit, die in der Bayerischen Veterinärpolizeilichen Anstalt Oberschleißheim bei München beobachtet wurden. In einem Falle (1927 in Sonthofen) erkrankte eine Kuh infolge Tragsackruptur bei der Geburt an Bauchfellentzündung und wurde notgeschlachtet. In sämtlichen untersuchten Proben wurden Paratyphus B-Bacillen festgestellt, deren Echtheit von Rimpau und mir bestätigt werden konnte. Für das Vorkommen „primärer, natürlicher Intravitalinfektionen“ beim Rinde, sowie gleichzeitig für die „Kontagiosität des Infektionsstoffes“ und die Möglichkeit seuchenhafter Ausbreitung auch von B-Infektionen unter den Tieren spricht der folgende Fall (Aidenbach). In einem Bestande erkrankten nacheinander sechs Rinder unter Tympanitis und Durchfall, der anfangs schleimig, später blutig war. Bei zwei Kühen, die zur Notschlachtung kamen, fanden sich in den untersuchten Proben Paratyphus B-Bacillen, von deren Echtheit ich mich selbst überzeugen konnte. Die in Oberschleißheim mit den frischen Stämmen gefütterten Mäuse starben allerdings innerhalb der ersten 36 Stunden und die Meerschweine nach 5 und 6 Tagen septicämisch. Aber es sei daran erinnert, daß nach den Erfahrungen von Uhlenhuth und Knorr fütterungspathogene B-Stämme schon beim Paratyphus des Menschen vorkommen und daher wohl noch viel eher dann, wenn diese Bacillen beim Tiere eine natürliche Fleischinfektion nach dem genauen Bilde der Breslau- und Gärtnerinfektion verursacht

haben. Als ich (Anfang 1929) die Stämme untersuchte, waren sie nicht mehr fütterungspathogen. Der letzte aufgeführte Fall Hopfengärtners (Riedlhütte) ist identisch mit dem genannten Fall von Rimpau. Hopfengärtner kommt zu dem Schluß, daß die natürliche Infektion mit B-Bacillen „auch ohne vorherige Schädigung des Tierkörpers stattfinden und zu schweren Erkrankungen der infizierten Rinder führen kann. Sie gibt ferner den für die Ätiologie von Fleischvergiftungen wichtigen Fingerzeig, daß Kontaktinfektionen von Rind auf Rind und vom lebenden erkrankten Tier auf den Menschen möglich sind. Es ist nachgewiesen, daß gesunde oder fraglich ausgeheilte Rinder Dauerausscheider von echten Paratyphus B-Schottmüller-Bacillen sein können“.

Mithin ersehen wir auch aus dem zu dieser Frage beigebrachten Material, das wiederum erst den letzten 3—4 Jahren entstammt, daß die in unserer Zeit schnelle Verbreitung verfeinerter Untersuchungsverfahren in rascher Folge neue Tatsachen beigebracht hat, die uns vor zu weitgehender Schematisierung warnen. Wir dürften sonst vor unangenehmen Überraschungen hinsichtlich der Pathogenität der einzelnen Typen für Mensch und Tier nicht sicher sein.

## IX. Der Weg vom Bakterium zur Fleischvergiftung.

### a) Aufnahme und Verbreitung der Bakterien im tierischen Körper.

Es kann als Erfahrungstatsache gelten, daß die Organe des gesunden Menschen und Tieres mit Ausnahme der Oberfläche, der Verdauungs- und der oberen Teile der Atemwege keimfrei sind. Die Lymphdrüsen (Lymphknoten), die zwischen diese bakterientragenden Organe und den übrigen Organismus geschaltet sind, nehmen eine Mittelstellung ein, indem sie entsprechend ihrer physiologischen Aufgabe bei noch unter dem gleitenden Krankheitsbegriff liegenden physiologisch ungünstigen Zuständen Bakterien aufnehmen. Auch dann braucht der Gesundheitsbegriff noch nicht überschritten und der Krankheitsbegriff noch nicht erreicht zu werden, wenn einzelne Keime über die Drüsen hinaus in den Lymph- und Blutstrom vordringen, sofern sie ohne Vermehrung zugrunde gehen oder ausgeschieden werden. Reichen jedoch die Abwehrkräfte nicht aus, dann kommen die eingeschleppten Keime zur Ansiedlung und Vermehrung, und zwar besonders und zuerst in den Lymphdrüsen, der Leber und der Milz.

Seit den Untersuchungen Fickers an getriebenen, hungernden und in der Agonie befindlichen Tieren weiß man aus vielfältiger Erfahrung, daß die Schäden, die die Schlachttiere auf dem Transport erleiden, oft genügen, um diese Keiminvansion in die Organe zustande kommen zu lassen. Finden die Tiere vor der Schlachtung Ruhe und gute Standortverhältnisse, dann erholen sie sich meist schnell, und die Organe befreien sich von den eingedrungenen Keimen. Werden die Tiere aber, wie so oft, auf den Schlacht- und Viehhöfen oder privat verkauft und sofort geschlachtet oder bis zur Schlachtung viele Stunden lang weiter unter ungünstigen Verhältnissen gehalten, dann fällt mit der Schwächung aktiver Gegenkräfte das stärkste Hindernis der Keimvermehrung weg, und das Fleisch des Tieres und besonders die daraus hergestellten Fleischwaren sind der weiteren Bakterienvermehrung von innen heraus preisgegeben.

Aber auch bei Schlachtung in dieser Hinsicht einwandfreier Tiere kann die Keimübertragung auf das Fleisch leicht von außen erfolgen. Beim Abschneiden oder Anschneiden des Darmes, einzelner erkrankter Drüsen und Organe können Bakterien auf das Fleisch oder die Organe desselben oder sogar eines anderen Tieres verschleppt werden und sich hier nun postmortal vermehren.

Über das weitere Vordringen äußerlich aufgebrachtener Bakterien in Fleisch haben Basenau, Trautmann, L. Meyer, Zwick und Weichel nähere Untersuchungen und Messungen angestellt. Übereinstimmend fanden sie das rasche Vordringen der Paratyphusbacillen im Fleisch. Was freilich die genauere Berechnung der Durchdringungszeit anlangt, so habe ich mich in eigenen Versuchen von der Schwierigkeit exakter Messungen überzeugt. Einmal können die aufgestrichenen Bakterien auf den feuchten Oberflächen entlang kriechen und gehen dabei natürlich auch über die Kanten der Schnittflächen der Muskelstücke hinaus. (Ich selbst habe dem dadurch zu begegnen gesucht, daß ich die Kanten mit Kollodium bestrichen habe). Namentlich auf der Unterseite der Fleischstücke bildet sich ein kleiner See von Fleischwasser, von dem aus sich die Bakterien leicht weiter verbreiten. Es kommt hinzu, daß beim Zurechtschneiden der Muskelstücke und beim jedesmaligen Abimpfen das Fleisch gepreßt wird und Preßsaft sichtbar oder unsichtbar austritt. Hört der Druck auf, dann muß bakterienhaltiger Saft von den Oberflächen in die Saftspalten direkt eingesogen werden. Wenn also nach einer bestimmten Zeit die an einer Schmalseite aufgestrichenen Bakterien in einer bestimmten Entfernung nach Abbrennen der Oberfläche in der Tiefe gefunden werden, so ist damit doch nicht erwiesen, daß sie auf geradem Wege innerhalb des Fleischstücks dahin gelangt sind. Sie können den bequemen und raschen Weg: die Oberfläche entlang gewählt haben und von dort in die Tiefe gedrungen sein. Nimmt man wieder eine Trocknung des Fleisches vor der Beimpfung vor, wie das Berndt getan hat, dann entsprechen die Bedingungen nicht mehr ganz den natürlichen Verhältnissen. Natürlich spielt auch die Beschaffenheit des Fleischstücks, Anwesenheit von Fascien, größeren Gefäßen und anderes eine einflußreiche Rolle für das Vordringen der Keime. Exakte und allgemeingültige Werte wird man darum nur schwer aufstellen können.

Zur Unterscheidung der postmortalen von der intravitalem Keimvermehrung suchte Inkeri Bernhard das histologische Schnittpräparat heranzuziehen. Charakteristisch für die intravitale Form sei — dies dürfte aber nur für die schwereren Fälle gelten — die Anhäufung der Bakterien in den Capillaren. Bei der postmortalen Infektion zeigten sich die Bakterien entlang den Bindegewebszügen, was allerdings auch bei der intravitalem Form vorkäme, aber es fehlten die vollgestopften Capillaren. In jedem Falle müsse man viele Präparate durchmustern. Schon A. Gärtner hat ähnliche Beobachtungen gemacht und nach v. Ostertag (5) auch M. Müller und Engelmann. Genaue neuere Untersuchungen darüber stammen von Andrjewski.

Das Vorkommen der Paratyphuskeime im Tiere lenkt die Aufmerksamkeit zunächst auf die Herkunft dieser Keime und damit auf ihr Vorkommen in der Außenwelt. Finden wir sie häufig in der Außenwelt, dann verstehen wir auch bei der — vom menschlichen Standpunkt gesehen — unreinlichen Nahrung und unreinlichen Nahrungsmittelaufnahme der Tiere ihr Vorkommen im tierischen Darm und von da aus gegebenenfalls in tierischen Organen und im Fleisch.

Die Prüfung dieser Frage führt uns zu der Erkenntnis, daß der Begriff der „Außenwelt“ recht unklar gebraucht wird. Unter Außenwelt würde man etwa verstehen: in Straßenstaub, in Dunghaufen, Kehricht und Müll, an Gegenständen, auf unseren Nahrungsmitteln (z. B. Brot), an frischem Obst, an Gräsern, in Gartenerde, an unseren Händen. Was fast in der gesamten Literatur dagegen unter Außenwelt verstanden wird, ist ganz etwas anderes: nämlich Nahrungsmittel, besonders Fleisch- und Wurstwaren (und zwar das Innere dieser Waren), Milch, Wasser, Eis. Wie kommen in der einschlägigen Literatur Fleisch, Wurstwaren, Hackfleisch, Fleisch- und Fischsalate, Milch- und Milchprodukte zu der Bezeichnung „Außenwelt“? Offenbar dadurch, daß man bei diesen tierischen Produkten bisher nur wenig mit der Möglichkeit einer endogenen Infektion von kranken oder infizierten Tieren aus rechnete. Man sah das wesentliche Moment darin, daß die gefundenen Paratyphusbacillen von außen auf und in diese Nahrungsmittel gelangen und richtete seinen Blick darum vor allem auf die Bacillenausscheider. Vielleicht auch schloß man aus dem von einigen Autoren beobachteten häufigen Vorkommen dieser Bacillen im Darm gesunder erscheinender Tiere auf ihre große Verbreitung in der wirklichen Außenwelt. Es wird hierauf in diesem Kapitel, Abteilung b noch ausführlich zurückzukommen sein. Wir müssen daher zur Klärung der Frage schärfer definieren und können feststellen:

1. Über das Vorkommen von Paratyphusbacillen irgendwelcher Art in der Außenwelt ist bisher nur wenig bekannt. Es könnten hierher die Paratyphusbacillenbefunde in Wasser und Eis gerechnet werden. Beobachtungen über Paratyphusbacillen in Wasser sind als gelegentliche Einzelbefunde bekannt geworden wie diejenigen von Sternberg, Forster, Gaethgens, Meyer, Pachino und Schuster (sämtlich zitiert nach Sobernheim). Ohne weitere Beispiele sind die Befunde von Conradi (ebenda), der unter 151 Proben von Natureis 18mal, und von Rommeler, der im Transporteis von Seefischen unter 12 Sendungen 4mal Paratyphusbacillen fand.

2. Wenn Nahrungsmittel Paratyphusbacillen enthalten, so müssen wir unterscheiden:

a) Nahrungsmittel, die ganz oder teilweise aus tierischen Produkten bestehen. Bei diesen müssen wir die weitere Unterteilung in intravitale und postmortale Infektion vornehmen und müssen uns bewußt bleiben, daß die intravitale Infektionsmöglichkeit auch noch die Agone umfaßt und die postmortale schon mit dem Schlachtakt beginnt.

b) Nahrungsmittel, die frei von tierischen Produkten sind.

Die genauere Überlegung wird zeigen, daß die letztere Gruppe an sich klein ist. Denn auch zur Bereitung von Salaten, Süßspeisen, Fruchteis und ähnlichem werden fast stets tierische Produkte (Fleisch, Milch) verwendet. Und die zahlenmäßige Betrachtung aller Paratyphusbacillenbefunde in Nahrungsmitteln, die eine Vergiftung veranlaßt haben oder reihenmäßig untersucht wurden, wird zeigen, daß darunter ein Nahrungsmittel aus der Gruppe b) überhaupt kaum vorkommt.

Was nun die positiven Befunde aller Arten, in der Außenwelt und in Nahrungsmitteln, anlangt, so muß einschränkend bemerkt werden, daß viele dieser Untersuchungen einer früheren Zeit (etwa bis 1912) angehören, in der namentlich die Trennung zwischen Paratyphus- und paratyphusähnlichen Bacillen noch

nicht mit der Schärfe durchgeführt wurde, wie das in den letzten Jahren (allerdings auch nicht immer) der Fall ist. Man wird daher grundsätzlich Schiff zustimmen dürfen, wenn er (1925) sagt: „Was die Ubiquität der Paratyphusbacillen betrifft, so scheint mir die ganze Frage nach dem heutigen Stand der Forschung einer Überprüfung zu bedürfen.“ Vergleicht man nämlich die Prozentzahlen älterer Autoren mit denen der jüngsten Zeit, so sieht man ganz durchgehend eine Abnahme selbst da, wo dieselben Autoren früher und heute untersucht haben (Uhlenhuth). Zur Erklärung dieser Differenzen könnte aber auch daran gedacht werden, daß mit der Steigerung und weiteren Verbreitung der allgemeinen öffentlichen Hygiene, nicht zum wenigsten auch der Hygiene in den Schlachtbetrieben, und mit der schärferen Durchführung der Fleischschau das Vorkommen der Paratyphusbacillen in bestimmten Nahrungsmitteln tatsächlich seltener geworden ist, wenn auch leider die Zahl der Fleischvergiftungen keine Stütze für diese Annahme bietet. Mit Rücksicht auf die eingehende Darstellung, die diese Frage schon bei Sobernheim, Uhlenhuth und Hübener sowie Uhlenhuth gefunden hat, darf auf die Wiederholung der älteren Literatur hier verzichtet werden. Dagegen mögen einige Befunde aus neuerer Zeit angeführt werden. Diese Untersuchungen erstrecken sich sowohl auf Nahrungsmittel wie auf Organe, Fleisch und Darminhalt frisch geschlachteter Tiere.

Goerttler untersuchte im Standfußschen Laboratorium 100 Wurstproben aus verschiedenen Geschäften Potsdams. Jagdwurst, Brühwurst, geräucherte und ungeräucherte Blutwurst, Leberwurst, Mettwurst, Plockwurst, Dauerwurst wurden sowohl direkt als auch mit Hilfe zweier Anreicherungsverfahren auf ihren Gesamtkeiminhalt und auf Paratyphusbacillen untersucht. Obwohl besonders in Mettwurst, Brühwurst und Jagdwurst nicht unbedeutliche Keimzahlen angetroffen wurden, fanden sich „in keinem Falle echte agglutinable Keime aus der Paratyphusgruppe (Fleischvergifter)“. Dagegen fanden sich einige Male inagglutinable, paratyphusähnliche Keime. Goerttler bezeichnet es daher als zweifelhaft, „ob tatsächlich in Würsten echte Paratyphusbacillen in dem Umfange vorkommen, wie es im Schrifttum mehrfach auf Grund älterer Versuche angenommen wird“.

Solche mit Gründlichkeit und Sachkenntnis ausgeführten Untersuchungen haben zweifellos eine große Bedeutung. Wir dürfen uns allerdings auch nicht verleiten lassen, aus solchen negativen Befunden ohne weiteres zu verallgemeinern. Goerttler konnte sich selbst davon überzeugen, daß der Keimgehalt in einem gewissen Grade von der Herkunft der Wurst abhängig war. Aus einzelnen Betrieben fand sich durchgehend in allen Wurstarten ein auffallend hoher Keimgehalt, aus anderen ein besonders geringer. Außerdem muß wohl auch die Jahreszeit, die man für solche Untersuchungen wählt, von Einfluß sein können. Denn das Ansteigen der Fleischvergiftungen in den Sommermonaten ist statistisch einwandfrei festgestellt (R. Meyer [1]). Schon Sobernheim macht darauf aufmerksam, daß die Verbreitung der Paratyphus-Enteritiskerne größeren regionären und zeitlichen Einflüssen unterliegt.

Im besonderen bei Pferden untersuchte Kister das Fleisch und den Darminhalt gesunder Tiere. Unter 123 Untersuchungen hatte er kein positives Ergebnis. Zweimal glaubt er Paratyphus A-Bacillen gefunden zu haben. Diese beiden Stämme wurden jedoch nur bis zur Verdünnung von 1:400 und 1:800

agglutiniert. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß nur Paratyphus A-ähnliche Keime vorgelegen haben.

Ganz negativ fielen die Untersuchungen Trawińskis (8) aus, der „in mehr als 2000 Fleischproben gesunder Schlachttiere auch nur paratyphusähnliche Keime“ niemals fand.

Von diesen negativen Befunden heben sich die Ergebnisse Bermanns (1) aus dem Brunsschen Institut ab. Dieser Autor untersuchte ebenfalls nur gesunde, frischgeschlachtete Tiere, zog aber außer dem Kot und dem Muskelfleisch auch Leber, Milz und Niere in den Kreis seiner Untersuchungen und erzielte in beachtenswerter Zahl positive Ergebnisse. Er fand bei 162 Proben 6 mal, also in 3,7% Paratyphusbacillen, über deren Typus nichts Näheres ausgesagt wird. Glietenberg (1) hat nicht mit Unrecht Kritik an der Methodik geübt. Bermann entnahm ohne Kautelen bei der Fleischschau Stücke in der Größe einer Streichholzschachtel, brachte sie in sterile, weithalsige, mit Watte gestopfte Glasflaschen und verarbeitete sie dann spätestens nach 1 Stunde im Institut. Dabei können ohne Frage Keime auf die Schnittflächen der Organe aufgebracht worden und in die Tiefe gewuchert sein, so daß sie beim Abbrennen der Oberfläche nicht vernichtet wurden. Entsprechend der Konsistenz und dem anatomischen Bau ist die Möglichkeit dazu am größten in der Leber und Milz, und gerade in diesen Organen hat der Autor auch am häufigsten (in 64 und 32%) Bakterien gefunden. Ebenso entfallen sämtliche Paratyphusbacillenbefunde ausschließlich auf diese beiden Organe. Außerdem können Bermanns quantitativ-vergleichende Ergebnisse kaum verwertet werden, weil die verschiedenen Tierarten verschieden oft, sodann Milz und Leber viel öfter (5–20 mal mehr) untersucht wurden als Muskelfleisch, Herzmuskel und Nieren und manche Gesamtzahlen für eine Prozentberechnung zu gering sind. Trotzdem wird man Bermanns Befunden eine Bedeutung nicht absprechen können. Denn selbst wenn nicht alle positiven Befunde aus dem Innern der Organe stammen sollten, also einer intravitalem Infektion entsprechen, wäre es bemerkenswert, wie oft Gelegenheit zu postmortalen Infektion bei dem gewöhnlichen Schlachthofbetrieb ist. Ich selbst neige allerdings der Ansicht zu, daß trotz der genannten technischen Bedenken die Keime tatsächlich aus den Organen stammten. Denn dies stimmt durchaus mit unsern neueren Erfahrungen über leichte, chronische, latente Infektionen unseres Schlachtviehs überein. Die Verteilung der Paratyphusbacillen entspricht genau dem, was wir aus den Epidemiestudien Topleys und Websters sowie den experimentellen Untersuchungen M. Müllers, Zingles, Berndts, Ørskows und seiner Mitarbeiter bei Mäusen wissen, und Lütje (4) hat bereits ausdrücklich hervorgehoben, daß er bei seinen Jungtiererfahrungen am Rinde ganz ähnliche Verhältnisse gefunden hat, wie M. Müller bei seinen akuten und chronischen Infektionen der Mäuse. Bemerkenswert erscheint an den 6 Stämmen Bermanns, daß 4 nicht fütterungspathogen waren, 2 die Mäuse töteten, davon einer nach 6 Tagen, ohne daß der Nachweis der Bakterien im Blut oder den Organen gelang. Auch dies läßt am ehesten an die Herkunft dieser Paratyphusbacillen aus latenten Herden denken.

Auch seitens der Uhlenhuthschen Schule ist die Frage des Vorkommens von Paratyphusbacillen bei gesunden Schlachttieren in den letzten Jahren erneut geprüft worden. Friesleben untersuchte den Kot von 100 Rindern,

100 Kälbern, 50 Hammeln, 100 Schweinen und die Mesenterialdrüsen von 193 Tieren der gleichen Art. Bei den Mesenterialdrüsen war die Ausbeute nur sehr gering: außer paratyphusähnlichen, gänzlich inagglutinablen Keimen fanden sich nur 1mal Gärtnerbacillen bei einem Schwein und 1mal ein in Breslauserum agglutinabler Stamm, ebenfalls beim Schwein. Erfolgreicher waren die Kotuntersuchungen. Friesleben stellte sich die Frage, ob die etwa zu findenden Paratyphusbacillen zu den menschenpathogenen oder für den Menschen nicht pathogenen Typen zählen. Seine Stammpfahrungen standen daher ganz unter diesem Zeichen und gehen dadurch über den Rahmen der üblichen Untersuchungen dieser Art hinaus. Zahlenmäßig ergaben sich bei 350 Tieren 169mal biologisch verdächtige Stämme, von denen 147 in allen zur Prüfung benutzten Seren (B, Freiburg, Breslau, Suipestifer, Gärtner) inagglutinabel waren. 22 Stämme dagegen gaben eine mehr oder weniger weitgehende Agglutination und würden somit alle Kennzeichen der Paratyphusbacillen haben — wenn nicht der Titer mancher Agglutinationen sehr niedrig (1:400 und 800) wäre (genaue Angaben fehlen), wenn nicht die meisten Agglutinationsreaktionen einen ausgesprochen feinflockigen Charakter gehabt hätten, wenn nicht sämtliche Stämme im Gegensatz zu den aus kranken Menschen und Tieren gezüchteten Bacillen immer nur in einzelnen Seren agglutinierbar gewesen wären und wenn sie nicht im Castellianischen Absättigungsversuch versagt hätten. Friesleben kommt daher zu dem Schluß, daß diese 22 Stämme zwar als Paratyphusbacillen, aber nicht als menschenpathogene Arten anzusehen seien.

Ob diese Deutung der Befunde zutreffend ist, läßt sich bezweifeln. Was erst noch zu beweisen wäre: daß oder wie weit menschenpathogene von -apathogenen Paratyphusbacillen unterschieden werden können, wird hier vorausgesetzt. Wenn das Verhalten der gefundenen Stämme mit den bekannten Paratyphusbacillen nicht übereinstimmt, so bliebe auch die Möglichkeit, sie als „keine Paratyphusbacillen“ oder „paratyphusähnliche Bacillen“ zu bezeichnen. Ferner könnten viele der serologischen Besonderheiten als einfache Variabilitätserscheinungen gedeutet werden, zumal akute Krankheiten der Tiere offenbar nicht vorlagen. Welche Bedeutung die serologischen Abweichungen für die Pathogenität beim Menschen haben, ist jedenfalls nicht vorauszusagen, zumal die Pathogenität dieser Stämme für Tiere anscheinend nicht geprüft worden ist.

Die Untersuchungen Frieslebens beleuchten sehr treffend die Schwierigkeit, aus Untersuchungen anderer Autoren ein Bild über das Vorkommen von Paratyphusbacillen bei gesunden Tieren zu gewinnen. Man steht unter dem Eindruck, daß mancher andere Untersucher viele von Frieslebens Stämmen ohne weiteres für echte Paratyphusbacillen angesehen hätte. Erst die verfeinerte Technik Frieslebens mit vielen Seren, Anwendung des Absorptionsversuchs, Berücksichtigung des Agglutinationscharakters ließ Zweifel aufkommen.

So stehen wir bei den Untersuchungen Bermanns und Frieslebens vor der übereinstimmenden Tatsache, daß Bermann, der mit ganz einfacher serologischer Technik gearbeitet, aber Tierversuche gemacht hat, und Friesleben, der ohne Tierversuche aber mit verfeinerter Serotechnik gearbeitet hat: daß beide auf ihre Weise jedenfalls Paratyphusstämme ermittelt haben, die als atypisch zu bezeichnen sind. Sichereres über die praktische Bedeutung

solcher Stämme für den Menschen wird man schwerlich sagen können. Es liegt aber nahe, zu vermuten, daß es sich um Paratyphusbacillen handelt, die durch die besonderen Lebensbedingungen im tierischen Körper eine im Bereiche der Variation liegende Veränderung erfahren haben. Bei den aus dem Kot gezüchteten Stämmen kann man sich vorstellen, daß, wenn sie zu gegebener Zeit und unter gegebenen Umständen in den Körper eingedrungen wären, sie alle ihre typischen Eigenschaften hätten zurückgewinnen und die Rolle eines echten Fleischvergifters hätten spielen können. Und bei den in der Leber und Milz gefundenen Stämmen ist anzunehmen, daß sie bei einer erkannten oder nicht erkannten Erkrankung des Tieres in die Blutbahn eingebrochen und in diese Organe ausgeschieden worden sind. Hier war der Körper mit mehr oder weniger Erfolg bemüht, sie zu vernichten, wobei sie Änderungen, wie z. B. die ihrer Fütterungspathogenität erlitten haben. Auch sie aber wären ihrer Natur nach echte Paratyphus-Enteritisbacillen, deren aktueller und potentieller Pathogenitätsgrad für den Menschen von niemandem vorausgesagt werden kann.

Es ist daher als wahrscheinlich anzunehmen, daß unsere Schlachttiere Gelegenheit haben, per os Bakterien der Paratyphusgruppe aufzunehmen, die entweder aus der Außenwelt oder aus den Ausscheidungen anderer kranker oder genesener bacillenausscheidender Tiere desselben Stalles stammen. Diese Keime können alimentär ausgeschieden oder angesiedelt werden und im letzteren Falle unter gegebenen Umständen ins Blut und in die Organe gelangen, wobei das Tier erkrankt oder unerkrankt erkrankt. Die klinische Überwindung der Krankheit bringt keineswegs immer die Befreiung von den Bakterien, doch können die Bakterien im Körper des Tieres Veränderungen erleiden, die sich in ihrem biologischen, serologischen, pathogenen Verhalten zu erkennen geben. Solche veränderten oder unveränderten Paratyphuskeime müssen dann, wenn die Tiere im gegebenen Zeitpunkt von der Schlachtung betroffen werden, in ihren Organen nachweisbar sein und durch Unvorsichtigkeit verschleppt werden können. Die allgemeine Erfahrung spricht dafür, daß diese Verschleppung selten ist, zum mindesten selten zu einer Nahrungsmittelvergiftung des Menschen führt.

Was nun den Typus der auf solche Weise ermittelten Paratyphuskeime anlangt, so besteht Übereinstimmung (Bitter, Uhlenhuth, Savage und White, Standfuß, Friesleben), daß die in der Außenwelt, in Nahrungsmitteln, bei Schlachttieren gefundenen Paratyphusbacillen zu den sog. Enteritistypen gehören, während der B-Typ fast stets in strenger Bindung an den Menschen und seine Ausscheidungen zu finden ist. Es schien daher lohnend zu prüfen, ob diese Verschiedenheit vielleicht auf Unterschiede in der Resistenz zurückgeführt werden kann. Ich habe in mehreren Versuchsreihen durch Hitzeeinwirkung, Antrocknung, Wachstum in Leitungswasser die Resistenz von B- und Breslaubacillen unter Einbeziehung verschiedener Stämme verglichen und in sämtlichen Versuchen eine deutlich größere Hinfälligkeit des B-Typs, dagegen eine sehr beträchtliche Resistenz des Breslautyps gefunden. Ob diesem Unterschied in der Resistenz eine Bedeutung für die Befunde in der Außenwelt und für die Epidemiologie zukommt, ist damit natürlich nicht entschieden, könnte aber zu ihrem Verständnis dienen.

---

Angesichts der nahen Beziehungen, die die Mäuse und Ratten zu den menschlichen Wohnungen und namentlich allen Lebensmittelbetrieben haben, und angesichts der außerordentlichen Verbreitung des Paratyphus unter diesen Tieren müssen wir im Zusammenhange mit dem Voranstehenden auch dieser Frage unser Augenmerk zuwenden.

Um einen Überblick über die Häufigkeit des Vorkommens von Paratyphusbacillen und ihre Verteilung im Körper der Mäuse und Ratten zu vermitteln, lasse ich hier die Ergebnisse folgen, die Friesleben bei seinen hierauf gerichteten Untersuchungen ermittelt hat und die ich zur besseren Übersicht in die Form einer Tabelle gebracht habe.

Tabelle 8. Paratyphusbacillen-Befunde in gefangenen wilden Mäusen und Ratten, zusammengestellt nach Friesleben. (Dtsch. med. Wschr. 1927, 1589.)

|                       |  | Stuhl | Drüsen | Leber | Leber und Drüsen | Leber und Milz | Milz | Milz und Drüsen | Herzblut und Leber | Herzblut u. Drüsen | Leber, Milz u. Herzblut | Herzblut | Herzblut und alle Organe |
|-----------------------|--|-------|--------|-------|------------------|----------------|------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|----------|--------------------------|
| Mäuse:<br>Gesamt 50   | Typ. Gärtner<br>ges. 14, davon<br>Typ. Breslau-Freibg.<br>ges. 12, davon | 1     | 4      | 3     | 5                | 1              |      |                 |                    |                    |                         |          |                          |
|                       |  |       |        | 3     | 6                |                |      | 2               |                    | 1                  |                         |          |                          |
| Ratten:<br>Gesamt 100 | Typ. Gärtner<br>ges. 13, davon<br>Typ. Breslau-Freibg.<br>ges. 5, davon  |       | 1      | 2     |                  | 2              | 1    |                 |                    |                    |                         | 1        | 6                        |
|                       |  |       |        | 1     |                  |                | 1    |                 | 1                  |                    | 1                       | 1        |                          |

Unter  
zusammen  
44  
positiven  
Befunden:

|          |          |      |
|----------|----------|------|
| Stuhl    | 1 = etwa | 2,3% |
| Drüsen   | 25 = „   | 57%  |
| Leber    | 31 = „   | 70%  |
| Milz     | 14 = „   | 32%  |
| Herzblut | 11 = „   | 25%  |

Im Gegensatz zu den Befunden bei Schlachttieren, über die oben berichtet wurde, konnte Friesleben bei diesen aus Mäusen und Ratten gewonnenen Paratyphuskeimen feststellen, daß sie sich auf keine Weise von den menschenpathogenen Stämmen unterscheiden ließen. Dies Ergebnis kann um so weniger bezweifelt werden, als es in voller Übereinstimmung mit dem zahlreicher anderer Autoren steht (Literatur bei Uhlenhuth, Trawiński, Savage und Read, Macalister und Brooks, Savage und White, Meyer und Matsumara, Kerrin, Webster und Pritchett [1], Koehler, Saling). In den genannten Arbeiten wird ferner gelegentlich betont, daß die Häufigkeit dieser Befunde nicht allein mit dem Auslegen bakterieller Gifte erklärt werden könne. Eine entscheidende Rolle spielt wohl die außerordentliche Empfänglichkeit dieser Tierarten für die Breslau- und Gärtnerbacillen sowie ihre aus vielen Versuchen (Topley und Webster, M. Müller, Zingle, Berndt, Elkeles, Lütje) bekannte Neigung zu chronischen paratyphösen Erkrankungen und chronischem Bacillenträgertum. Man wird daher Friesleben recht geben

müssen, wenn er sagt, „daß ein wichtiger Teil der Bekämpfung paratyphöser Erkrankungen in einer wirksamen Schädlingsvertilgung, einer durchgreifenden Vernichtung der Ratten und Mäuse bestehen muß“.

### b) Das Zustandekommen der Fleischvergiftung.

Unterzieht man das über Fleischvergiftungen vorliegende statistische Material einer näheren Durchsicht, so fällt, welche Statistik man auch zur Hand nimmt, immer wieder der zahlenmäßig außerordentlich hohe Anteil auf, den die Notschlachtungen und das Hackfleisch am Zustandekommen der Fleischvergiftungen haben. Standfuß stellte 1921 in der ersten Auflage seines Buches 113 Fleischvergiftungen zusammen, von denen 97 Fälle Notschlachtungen betrafen, sechsmal handelte es sich um verendete oder wahrscheinlich verendete Tiere und zehnmal um andere Schlachtungen. Besonders hoch ist der Anteil der Notschlachtungen bei Pferden, Rindern und Kälbern, geringer bei Schweinen. Grundsätzlich Übereinstimmendes fanden alle andern Autoren, wenn auch die Zahlen nicht unwesentlich differieren. Und was den Anteil des Hackfleisches am Zustandekommen der Fleischvergiftungen betrifft, so kommen, wenn auch noch die Wurstwaren hinzugerechnet werden, d. h. alles zerkleinerte Fleisch, Wiemann und Brüggemann auf 93,6 und Klimmeck (1—3) auf 83,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Beide, aus unvoreingenommener Beobachtung ermittelten Tatsachen sind für das Verständnis der Fleischvergiftungen sehr wichtig.

Der hohe Anteil der Notschlachtungen weist zwingend auf die große Bedeutung der intravitalen Infektion für die Fleischvergiftungen hin. Wollte man diese Fälle sich als postmortale Infektionen erklären, so könnte man zunächst davon ausgehen, daß das Fleisch und die Organe notgeschlachteter, kranker Tiere einen besseren Nährboden darstellen als gesunde Organe. Zur postmortalen Infektion müßten nun die Paratyphuskeime von außen entweder bei der Schlachtung oder bei der Verarbeitung auf das Fleisch gelangen, d. h. von Geräten oder von den Händen der diese Tätigkeiten ausübenden Menschen stammen. Oder sie müßten aus dem Darm des Tieres stammen; eine Übertragung von anderen Tieren kommt ja kaum in Frage, da die Notschlachtungen in der Regel Einzelschlachtungen sind. Über das Vorkommen von Paratyphuskeimen an Gegenständen und Geräten ist, wie erwähnt wurde (Kap. IXa), nichts bekannt. Wir haben also zum mindesten keine Unterlagen für eine solche Auffassung. Gegen die Annahme, daß die Bakterien von den Händen der schlachtenden oder verarbeitenden Personen stammen, spricht sehr entschieden die Tatsache (Standfuß [6], S. 49/50), daß die erregenden Keime immer oder so gut wie immer zu den sog. Enteritisebakterien gehören. Enteritisebaccillenausscheider aber sind so selten, daß sie zur Erklärung zahlenmäßig nicht in Frage kommen. Mithin bliebe noch das Vorhandensein der Keime im Darm des kranken Tieres und ein Aufbringen der Keime durch Verschmutzung der Organe und des Fleisches mit Darminhalt. Wie aus dem vorigen Abschnitt erinnerlich, ist die Frage des Vorkommens der Paratyphuskeime im Darm der Schlachttiere schwer zu beurteilen. Aber wenn selbst die höchsten Prozentzahlen, die bisher dafür ermittelt wurden, zuträfen, würde die Erklärung für den hohen Anteil der Notschlachtungen an den Fleischvergiftungen nicht ausreichen, zumal ja die Verschmutzung der Organe und des Fleisches mit Darminhalt nicht immer stattfinden wird. Soweit aber Enteritisebaccillen im Darm

vorhanden sind, muß man es für viel wahrscheinlicher halten, daß sie schon während der Erkrankung und Verelendung des Tieres aus dem Darm eingewandert sind. Dafür haben wir nämlich eine gesicherte Grundlage; denn wir wissen aus vielen Untersuchungen (s. Kap. IXa), daß im Fleisch und den Organen geschädigter, getriebener oder gar kranker Tiere oft Darmkeime nachgewiesen werden können. Zu allen diesen Erwägungen kommt aber im positiven Sinne noch hinzu, daß wir in den letzten Jahren in zunehmendem Maße die Verbreitung akuter, ambulanter, chronischer Enteritiscacillenerkrankungen bei unseren Schlachttieren erst in ihrem vollen Umfange kennen gelernt haben. Dabei haben wir gesehen (Kap. VIII, IXa), wie lange sich die Bacillen auch nach Überstehen der Krankheit im Körper halten können. Wenn Uhlenhuth — sicherlich als eine in weiten Kreisen geteilte Annahme — 1925 noch den Standpunkt vertrat, daß „die Verhütung der postmortalen Infektion das Wichtigste der ganzen Nahrungsmittelhygiene ist“, und Uhlenhuth und Seiffert 1926 den Anteil der postmortalen Infektion auf 90% berechnen, so müssen wir bei aller Anerkennung der Wichtigkeit dieses Teils der Nahrungsmittelhygiene doch heute der intravitale Infektion für das Zustandekommen der Fleischvergiftungen eine viel größere, ja die überragende Bedeutung zuerkennen. Daß postmortale Infektionen und andere Nahrungsmittelvergiftungen auch durch Ausscheider des Enteritistyps vorkommen, erscheint nach Beobachtungen von Savage und Ferbes, O'Kelly (1), v. Ostertag (6) durchaus wahrscheinlich. In Kapitel VI wurde darauf hingewiesen, daß Kontaktinfektionen auch bei Breslau- und Gärtnerinfektionen sicher vorkommen und daß Kranke dieser Art wochenlang Bacillen ausscheiden können. Paratyphöse Gastroenteritiden sind als Einzelerkrankungen namentlich in den Sommermonaten viel häufiger als angenommen wird. Diese Tatsache ist so wenig bekannt, weil „einfache“ Fälle von Brechdurchfall gern als „verdorbener Magen“ angesehen und nur selten bakteriologisch untersucht werden und weil auch die bakteriologischen Ergebnisse nur bei großer Mühewaltung um den einzelnen Fall befriedigend ausfallen. Tatsächlich ist der Kreis dieser Kranken ziemlich groß, und bei dem atypischen Verlauf solcher Einzelfälle (Elkeles [6], Herrmann) ist doppelt mit Übertragungen zu rechnen. Es erscheint uns darum nötig, auch die Enteritiscacillenerkrankungen als Quellen postmortaler Infektion von Fleisch und anderen Nahrungsmitteln nicht zu gering zu achten. Dadurch aber wird die Bedeutung, die die intravitale Infektion für die Fleischvergiftung hat, in nichts geschmälert.

Neben der Tatsache der Infektion des Fleisches mit Paratyphuskeimen kommt die größte Bedeutung der Vermehrung dieser Keime im Fleische zu. Zwar steht fest, daß bei hoher Virulenz des Keimes auch geringe Mengen schon eine krankmachende Wirkung haben können, und im Fütterungsversuch an der weißen Maus sah ich selbst schon bei  $\frac{1}{1000000}$  Öse das Tier typisch zugrunde gehen. Aber die allgemeine Beobachtung lehrt ganz eindeutig, daß Fleischvergiftungen größeren Umfanges nur bei reichlichem Gehalt des Fleisches oder der Speise an Paratyphusbacillen eintreten. Wenn bei solchen Gelegenheiten berichtet wird, daß schon ganz geringe Mengen, wenige Gramme oder eine Wurstscheibe, zu Vergiftungen geführt haben, so war der Bakteriengehalt in der Regel so groß, daß schon in diesen geringen Portionen reichlich Paratyphus-

bacillen enthalten waren. Denn, wie im Kapitel V ausgeführt wurde, die Annahme in der Speise vorgebildeter Gifte hat als Erklärung dafür wenig Wahrscheinlichkeit. In allen den Fällen, wo die Keime nicht schon *intra vitam* in großen Mengen die Organe und das Fleisch durchsetzten, gewinnen mithin die Umstände größte Bedeutung, die zu einer nachträglichen Keimvermehrung führen. Andrjewski bezeichnet es in seiner ausgezeichneten Studie über die Erkennung vergiftungsgefährlichen Fleisches (S. 96) „fast als ausgeschlossen, daß im Muskelgewebe von Schlachttieren sich eine solche Menge von Paratyphusbakterien anhäufte, die ausreichte für die orale Infektion des Menschen“. Ohne Vermehrung der Paratyphusbakterien in der Zeit der Fleischaufbewahrung oder -zubereitung komme es in der Regel nicht zu Paratyphusintoxikationen oder -infektionen. Für das Verständnis der Fleischvergiftungen sei außerdem zu berücksichtigen, daß sich meist außer den Paratyphusbakterien andere Arten (wie *Bact. proteus, coli, perfringens*) in der Fleischspeise mit vermehrten, die selbständige Vergiftungen hervorrufen könnten.

Ohne auf die letzte Frage näher eingehen zu können, möchte ich doch meine Zweifel an der praktischen Bedeutung der *Proteus* bacillenwucherung für Fleischvergiftungen des Menschen zum Ausdruck bringen. Auch die neueren Darstellungen von H. Cohn und A. Demnitz (1) (beide mit ausführlicher Literaturangabe), Beckmann und Hürthle, Saltykow (1, 2), Wichels und Barner können mich nicht vom Gegenteil überzeugen. An der Fähigkeit der *Proteus* bacillen, Giftstoffe zu bilden und das Fleisch zu zersetzen, ist natürlich nicht zu zweifeln; diese Zersetzung macht sich sogar, sobald sie etwas beträchtlicher ist, deutlich bemerkbar. Das Kennzeichen der Paratyphus-Fleischvergiftungen aber ist es ja gerade, daß die Zersetzung auch für den besten Kenner äußerlich fast nie wahrnehmbar ist. Gerade darin liegt das besondere Gefahrenmoment. Durch *Proteus* bacillen in gefährlichem Maße zersetztes Fleisch wird in der Regel als verdorben erkannt und nicht genossen werden. Würden aber schon geringere Grade der *Proteus* wucherung im Nahrungsmittel genügen, dann ist Lentz (2) durchaus recht zu geben, wenn er sagt, daß dann diese Fleischvergiftungen viel häufiger sein müßten.

Die für das Zustandekommen der Fleischvergiftung so wichtige Vermehrung der Paratyphusbacillen wird nun durch eine Reihe von Faktoren wesentlich gefördert. So fanden Slavik und Gut, daß es „im Fleisch von infolge bestimmter Erkrankungen oder Entkräftung durch den Transport notgeschlachteter Tiere nicht zur Bildung der normalen Säuremenge kommt, so daß das Fleisch ständig fast neutral bleibt.“ Die Autoren und Andrjewski sehen darin ein die Keimvermehrung wesentlich unterstützendes Moment. Erhöhte Temperaturen, wie sie in den Sommermonaten oder an ungeeigneten Aufbewahrungsstellen vorliegen, wirken im gleichen Sinne. Größte Bedeutung gewinnen in dieser Beziehung gewisse Zubereitungsmethoden des Fleisches, namentlich die Zerkleinerung und das Pökeln. Durch die Zerkleinerung wird der physiologische Bau des Muskels zerstört. Dadurch werden alle natürlichen Bakterienschranken eingerissen und dazu noch durch das Austreten des Zellsaftes den Bakterien ein bequemes Transportmittel geliefert, das ihre Ausbreitung und Vermehrung wesentlich unterstützt. Nimmt man nun noch hinzu, daß gerade dieses zerkleinerte Fleisch es ist, das oft roh oder halbroh genossen wird, dann ist ohne weiteres klar, warum vor allem Hackfleisch oder auch gewisse Wurstwaren eine so verhängnisvolle Rolle bei den Fleischvergiftungen spielen, wie es oben in Zahlen angegeben wurde.

Vom Pökeln des Fleisches darf man, wie vielfältige Erfahrung bei Fleischvergiftungen zeigt, nicht ohne weiteres eine Vernichtung der Paratyphuskeime

erwarten. Kunstgerecht an kleinen Stücken (Meßner [4]) durchgeführtes Pökeln mag zuverlässig wirken. Auch dann aber ist bei der großen Bedeutung der Anpassungsfähigkeit an Schäden, die ich gerade bei Enteritisbacillen feststellen konnte (s. S. 146 und weiter unten), immer damit zu rechnen, daß diese Keime nur entwicklungsgehemmt, aber nicht abgetötet sind. Sei es, daß sie bereits in großer Zahl im Fleisch vorhanden waren (Notschlachtung), sei es, daß an sich keimarmes Pökelfleisch einer weiteren Verarbeitung unterliegt: in beiden Fällen kann es zu neuem Aufleben der Bakterien und zur Fleischvergiftung kommen. Ein derartiges Wiederaufleben habe ich selbst in gemeinsamen Versuchen mit Alice Schneider mehrfach beobachten können. In ein schädigendes Milieu eingempfte Paratyphusbacillen nahmen bei über viele Wochen fortgesetzter Beobachtung zunächst immer mehr an Zahl ab — manchmal bis zur scheinbaren Sterilität der Flüssigkeit, um sich dann wieder unbeschränkt zu vermehren. Diese Fähigkeit kam den Breslaubacillen in deutlich höherem Maße als den B-Bacillen zu. Wird nun gar die Technik des Pökeln nicht kunstgerecht ausgeübt, dann kann durch das Einlegen in die Pökellake die Bakterienvermehrung direkt gefördert werden (M. Müller [15]). Daß Pökeln kein wirksamer Schutz gegen Fleischvergifter ist, ergibt sich auch aus den Versuchen von Zwick und Weichel, die fanden, daß diese Bakterien bei einem Salzgehalt von 10—13% noch 80 Tage überdauern. Das Einsalzen von Fleisch und anderen Nahrungsmitteln ist auch sonst vielfach üblich. Dabei erfolgt nicht nur keine Abtötung der Enteritiseime, sondern, wie Elkeles (3) durch Tierversuche zeigte, kann dadurch direkt eine beträchtliche pathogenitätsteigernde Wirkung ausgelöst werden. Elkeles erklärt diese Wirkung mit der Entwicklungshemmung, die die Bakterien durch das Kochsalz erleiden. „Ihre Folge wäre, daß die Abwehrreaktion des Körpers zunächst ganz oder teilweise ausbleibt. Dadurch gewinnen die Bakterien Zeit, sich an den Körper anzupassen, und können, wenn die hemmende Wirkung des Kochsalzes — zumal durch die Verdünnung — überwunden ist, der nunmehr, aber zu spät einsetzenden Gegenwirkung des Körpers erfolgreich trotzen und im Kampf mit dem Organismus die Oberhand gewinnen.“

Eine weitere verhängnisvolle Rolle für das Zustandekommen von Fleischvergiftungen spielt die Tatsache, daß durch Paratyphusbacillen schwer infiziertes Fleisch auch für Kenner keinerlei äußere Zeichen der bakteriellen Infektion bietet. Besonders darauf gerichtete Untersuchungen Andrjewskis ergaben, daß sich „im Fleisch Mikrobenkolonien regelmäßig früher bilden, als sich an ihm irgendwelche Merkmale der Zersetzung zeigen“ und daß bei Notschlachtungen solche Bakterienanhäufungen „in größerer Zahl beobachtet werden, noch bevor sich irgendwelche für die Zersetzung des Muskelgewebes im Präparat charakteristische Veränderungen einstellen“. Es erscheint daher als ein sehr verdienstvolles Werk Andrjewskis, daß er eine Anzahl Methoden ausgearbeitet und zusammengestellt hat, mit denen es nach seiner Angabe in 40—60 Minuten gelingt, einen zuverlässigen Maßstab dafür zu gewinnen, „ob das Fleisch infolge von Bakterienvermehrung der Zersetzung zu verfallen begann“. Es ist zu hoffen, daß sich diese Methoden allgemein als zuverlässig und für die tägliche Praxis als durchführbar erweisen. Auch sonst sind eine Reihe von Prüfungsmethoden bekannt, die bei Standfuß (6, S. 132ff.) zusammengestellt sind. Speziell für den Bakteriologen von

Interesse ist die Prüfung des Fleischsaftes auf Agglutinine, die de Nobele bereits 1900 erfolgreich und sogar zur Typentrennung der Paratyphusbacillen angewandt hat.

Auch seitens des Makroorganismus müssen natürlich bestimmte Voraussetzungen für das Entstehen oder Ausbleiben der Fleischvergiftungen erfüllt sein, die in das Gebiet der allgemeinen Lehre von Infektion und Immunität gehören. Erwähnt sei die mehrfach festgestellte schützende Wirkung gleichzeitigen Alkoholgenusses (Barlow, Fleischvergiftung in Grießbeckerzell; Klotener Fleischvergiftung) und die pathogenitätsteigernde Wirkung hoher Außentemperaturen, die von Arnold (1, 2), Arnold und Singer, W. Seiffert (4) experimentell untersucht worden ist.

#### Anhang:

#### **Fleischschau.**

Den im Kapitel IX zusammengefaßten Forschungsergebnissen wird nach übereinstimmender Ansicht der Autoren die Fleischbeschaugesetzgebung und ihre praktische Durchführung nur in unzureichendem Maße gerecht. Es liegen eine große Zahl sehr beachtenswerter Vorschläge und Stellungnahmen vor, so von Bourmer und Doetsch (2), Junack, Klimmeck, Koßmag, Lentz (2), May, Meßner (4), R. Meyer (1, 2), M. Müller, v. Ostertag, Schrader, Schultze, Standfuß (6), Trawiński (9), Uhlenhuth. Eine Darstellung des ganzen Fragenkomplexes der Fleischschau kommt hier nicht in Frage: wegen des Umfangs und weil diese Fragen erschöpfend nur in Gemeinschaft mit den Veterinärärzten behandelt werden können. Auf wenigen Gebieten kommt die Notwendigkeit einer Arbeitsgemeinschaft der Tier- und Humanmedizin so sehr auf Schritt und Tritt zum Bewußtsein, wie auf dem Gebiete der Fleischschau, insbesondere in ihrem Zusammenhang mit dem Paratyphus und der Fleischvergiftung. Es ist zu hoffen, daß mit jedem weiteren, darauf gerichteten Hinweis die Erkenntnis der Notwendigkeit solcher Zusammenarbeit wächst und auch mehr als bisher in die Praxis umgesetzt wird.

Die zur Zeit bestehenden Schwierigkeiten für eine erfolgreiche Fleischschau liegen vornehmlich:

- in der Berücksichtigung der wirtschaftlichen Interessen des Fleischhandels,
- in der Abhängigkeit von bestimmten Geschmackswünschen des Publikums,
- in der Schwierigkeit der Erkennung infizierten Fleisches,
- in der Auswahl der zuzulassenden und zu beanstandenen Teile des Tieres sowie
- in der Entscheidung über die Frage, ob für die Aufgaben der Fleischschau eine Trennung von menschenpathogenen und -apathogenen tierischen Paratyphusbacillen überhaupt zulässig sein soll.

Als wichtigste Forderungen für eine erfolgreiche Fleischschau erscheinen zur Zeit:

Erweiterung und scharf definierte gesetzliche Festlegung der Fälle, in denen eine bakteriologische Fleischschau vorgeschrieben wird;

Schaffung ausreichender, mit sachverständigem Personal versehener Untersuchungsstellen;

Vorschriften zur Vermeidung postmortalen Infektion, beginnend mit der

Arbeit des Tierarztes und Beschauers (Übertragungen durch das Messer, das kranke oder verdächtige Organe anschneidet);

Unterweisung der in der Praxis stehenden Tierärzte über den Stand der Paratyphusforschung und die sachgemäße Methodik bei der Beschau, der Entnahme und Versendung des Materials (obligatorische Kurse);

schärfste einschränkende Vorschriften für die Herstellung und den Vertrieb aller Arten von zerkleinertem Fleisch, insbesondere von Hackfleisch, in zweiter Linie von Wurstbrei;

schärfere Kontrolle der Fleischereien, besonders der Betriebs- und Aufbewahrungsräume;

Aufklärung des Publikums über die Gefahren des Genusses von rohem und halbrohem Fleisch.

Praktische Fleischhygiene treiben, heißt nicht, ohne Rücksicht auf die oben genannten Schwierigkeiten drakonische Verordnungen erlassen. Wohl aber müssen wir dem Grundsatz treu bleiben, den v. Ostertag (7) in seiner schönen „Besprechung von Kochs Mitteilungen über die Beziehungen der Menschen zur Haustiertuberkulose“ 1901 ausgesprochen hat: „Jeder Arzt und Tierarzt weiß, daß in hygienischen Dingen im Zweifelsfalle das Ungünstigere anzunehmen ist“. Wenn also auch z. B. die bisherige Erfahrung lehrt, daß bei bestimmten Tierparatyphosen (Stutenabort, Schafabort) Übertragungen auf den Menschen nicht zu beobachten waren, so muß doch mit Rücksicht auf das in Kapitel IX Ausgeführte unbedingt an Uhlenhuths Standpunkt festgehalten werden, „daß zur Verhütung einer Epidemie prinzipiell jeder Paratyphustyp bei der Fleischbeschau ausgeschlossen werden muß“.

## X. Variabilität.

„Variabilität in der Paratyphusgruppe“: man scheut sich fast, davon zu sprechen! Wie sehr das aber nötig ist, beweist die Entwicklung des Paratyphusproblems gerade in der neueren Zeit. So sehr die Tatsache der Variationsneigung dieser Bacillen allen Autoren bekannt ist, so wenig werden die praktischen Folgerungen immer daraus gezogen. Und darum muß in diesem und im folgenden Kapitel ausführlich davon die Rede sein.

Beschwert ist das Studium der Variabilität durch den Mangel einer sicheren Forschungsgrundlage, wie wir sie bei den mit geschlechtlicher Fortpflanzung begabten höheren Organismen in der Genetik haben. So übertragen wir meist die Erkenntnisse der Erbllichkeitsforschung auf die Bakterienwelt, obwohl es ganz ungewiß ist, ob oder inwieweit hier überhaupt eine geschlechtliche Fortpflanzung statthat. Es darf uns daher eigentlich nicht wundern, wenn wir mit den Begriffen der Erbllichkeitsforschung bei den Bakterien bisher nicht zu einem befriedigenden Ergebnis gekommen sind. Gottschlich suchte die Lösung durch Aufstellung einer der Strukturchemie entlehnten Theorie. Van Loghem (1—3) tritt seit Jahren für eine Loslösung der Variabilitätsforschung bei Bakterien von der Genetik der höheren Organismen ein. Er (3) leugnet keineswegs die Bedeutung von Erbllichkeitsvorgängen für Bakterien; auch sie seien, wie alles Lebende auf Erden, Objekte der Genetik und damit den Gesetzen der Erbllichkeit und der Veränderlichkeit unterworfen. Er weist aber bei seinen Betrachtungen auf einen wesentlichen Unterschied hin und geht in seinen

Folgerungen von ihm aus: bei den höheren Organismen entsteht durch zwei somatische Einheiten, Individuen, aus dem befruchteten Gameten ein neues Individuum; bei den Bakterien geht eine elterliche Zelle in zwei Nachkommenzellen auf, jede von ihnen wieder in zwei Nachkommenzellen. Die Nachkommen „erben“ also nicht nur die genotypische Anlage, sondern setzen somatisch die elterliche Individualität fort. Bei den Bakterien könne man daher die sterblichen somatischen Einheiten von Eltern und Nachkommen nicht mehr miteinander vergleichen. „Die Nachkommenschaft ist das somatische Weiterwachsen der elterlichen Individualität“. Der Klon umschließt daher u. a. auch die „Möglichkeit zu Änderungen der Individualität“, ohne daß deswegen auf die sehr strittige „Erblichkeit erworbener Eigenschaften“ zurückgegriffen zu werden braucht. Somit gehören die Variabilitätserscheinungen, die wir so vielfältig in der Bakteriologie beobachten, nicht in das Gebiet der Genetik, sondern in das der Physiologie und Pathologie der Bakterien und sind Reaktionen der bakteriellen Individualität auf normale und abnormale Reize der Umwelt. Wenn z. B. durch besondere Eingriffe asporogene Milzbrandstämme erzeugt werden, so sei es besser, von einer Verstümmelung, Mutilation, zu sprechen als von einer Mutation; und nach dem oben über die „Individualitätstheorie“ Gesagten erscheint es erklärlich, wenn die Nachkommen eine Zeitlang oder dauernd asporogen bleiben können. Diese hier nur kurz zusammengefaßte „Individualitätstheorie“ van Loghems scheint mir in hervorragendem Maße berufen, die Erscheinungen der Bakterienvariabilität verständlich zu machen.

Seitdem die Bearbeitung des Paratyphusproblems im letzten Jahrzehnt neu aufgenommen worden ist, beschäftigte die Frage der durch die Variabilität aufgedeckten Verwandtschaft der Typen zahlreiche Autoren. Die eindrucksvolle Darstellung der Kieler Lehre, die den verdienstvollen Arbeiten Bitters und W. Gärtners zu danken ist, brachte zwar grundsätzliche Klärung in weiteste bakteriologische Kreise, aber sie rief auch Widerstand wach, da zunehmend Beobachtungen der Praxis bekannt wurden, die sich mit dem Kieler Schema nicht deckten. Elkeles (2, 3) schlug daher vor, daß der Streit der Meinungen sich nicht so sehr auf Diskussionen als auf das exakte Experiment stützen sollte. Er widersprach insbesondere der Herausnahme der sog. Enteritiscacillen (Gärtner- und Breslautyp) aus der Paratyphusgruppe, weil man durch das Experiment zeigen könne, daß die in der Natur vorkommenden, aber von der Kieler Schule nicht anerkannten, sich gleichenden Krankheitsbilder beider Typen durch entsprechende Anordnung im Fütterungsexperiment an der weißen Maus hervorgerufen werden könnten. So gelang es Elkeles bei hungernden oder graviden Mäusen oder unter regulären Verhältnissen bei vorheriger Eispackung des Futters oder Salzen der Nahrung, mit B-Bacillen das typische septicämische Breslaubild auszulösen. Ebenso können Enteritiscacillen, sobald sich ihre Virulenz vermindert, im Experiment das Krankheitsbild der in ihrem Charakter sehr chronischen B-Infektion leicht erzeugen (M. Müller, Topley und Webster und ihre Mitarbeiter, Ørskov und seine Mitarbeiter). Auch das Schleimwallphänomen bietet nach Elkeles kein immer zuverlässiges Kennzeichen, da es bei original herausgezüchteten B-Stämmen fehlen, bei Breslaustämmen vorhanden sein oder in älteren Kulturen auftreten könne, da überhaupt Breslaustämme auf Kochsalzagar das potentielle Vermögen der Wallbildung bewiesen und da wallbildende Breslaustämme auch volle Fütterungs-

pathogenität entfalten könnten. Diese Beobachtungen böten mithin eine experimentelle Grundlage für die in der Natur beobachteten Ähnlichkeiten und Übergänge der Krankheitsbilder, an denen nicht weiter gezweifelt werden könne.

Variabilitäterscheinungen an Paratyphusbakterien kommen sowohl im Wirtsorganismus, wie in künstlichen Kulturen, wie sonst in der Außenwelt vor und sind so oft festzustellen, daß die Paratyphusgruppe von jeher ein bevorzugtes Feld der Variabilitätsforschung war. Wenn man beispielsweise den Paratyphusbacillus in dieser Beziehung mit dem Typhus- oder dem Shiga-Krusebacillus vergleicht, so fällt der Unterschied ohne weiteres ins Auge, und das liegt sicherlich nicht nur daran, daß man bei diesen Keimen weniger auf Variabilitäterscheinungen geachtet hätte als beim Paratyphusbacillus. Aus vielhundertfältiger Erfahrung heraus kann die Tatsache der besonderen Variabilität der Paratyphusbacillen nicht bezweifelt werden.

Gerät der Paratyphusbacillus unter den Einfluß für ihn schädlicher Umweltbedingungen, so muß seine Neigung zur Variabilität um so mehr in Erscheinung treten, je geringer zur gegebenen Zeit und am gegebenen Ort der Grad seiner Festigung ist. Von den Schädigungen, denen der Bacillus im Organismus unterliegt, ist im Kapitel VI bereits die Rede gewesen. Elkeles wies auf die entscheidende Bedeutung der Virulenz oder Pathogenität der Bacillen hin; je geringer sie gegenüber dem befallenen Organismus sei, um so leichter führten die Gegenkräfte des Organismus und die Umweltbedingungen zu einer Variation, je dominanter die Virulenz sei, um so unangefochtener bleibe der Bacillus von diesen Kräften, um so reiner muß sein Phaenotypus in der originalen Kultur den „klassischen“ Typus darstellen. Denn der Phaenotypus ist ja nur die Reaktion der genotypischen Anlage auf die Umweltbedingungen, und diese Reaktion ist im Falle dominierender Virulenz denkbar gering. Dieses klassische Bild ist in allen schwereren Epidemien anzutreffen und steht in bestem Einklang mit der Tatsache, daß meist alle Personen, die von der vergifteten Speise gegessen haben, erkranken und zwar alle unter den gleichen, für den Typus des Erregers wiederum „klassischen“ Erscheinungen. Je heftiger und eindeutiger infolge der hohen Virulenz die Krankheit zum Ausbruch kommt, um so wirksamer ist, wenn sie überstanden wird, in der Regel die Abwehr und Vernichtung der Erreger. Darum kommt es in solchen Fällen auch beim Abklingen der Krankheit meist nicht zum Auftauchen von Bakterienvarianten. Geringe Virulenz äußert sich darin, daß die Zahl der Erkrankten gering bleibt, da nur die empfindlicheren Personen sichtbar erkranken, und daß der klinische Krankheitsverlauf oft von dem Regeltypus abweicht. Die geringere Virulenz kann darauf hindeuten, daß der Keim schon vor der Infektion, die er auslöst, schädigenden, also variationsfördernden Einflüssen unterlegen war, und im Widerspiel der Kräfte mit dem befallenen Organismus ist alsdann weiter Gelegenheit dazu. Dieser Fall liegt bei den paratyphösen Einzelerkrankungen sehr häufig, in  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Fälle vor, wie Elkeles (6) in einer Darstellung der „Paratyphösen Gastroenteritis als Einzelerkrankung“ zeigte und mit zahlreichen Beispielen belegte. Wenn nicht überall bisher die gleichen Erfahrungen gemacht wurden, so liegt dies wohl zum Teil schon an dem örtlich verschiedenen Ausmaße, in dem von den praktizierenden Ärzten und Krankenhausabteilungen mittelschwere und namentlich leichtere Fälle von Gastroenteritis bakteriologisch untersucht werden.

Eine umfangreiche Bestätigung dieser Erfahrungen liegt in der Arbeit von Herrmann aus dem Hohnschen Laboratorium vor. Der Autor schreibt: „Während zur Zeit der Häufung der Paratyphuserkrankungen im Jahre 1926 bei den typhös verlaufenden Fällen sich ganz einheitlich der in jeder Beziehung fest charakterisierte Schottmüllertyp fand, und dazwischen bei den unter akuten gastroenteritischen Erscheinungen verlaufenden Nahrungsmittelvergiftungen der typische Bac. enteritidis Breslau, beobachteten wir im Jahre 1927, als vorwiegend sporadische Erkrankungen auftraten, eine Reihe von Varianten, deren Beschreibung darum wichtig erscheint, weil einmal aus originalen Kulturen frisch herausgezüchtete Varianten in der Literatur verhältnismäßig wenige beschrieben und berücksichtigt worden sind, und da der größte Teil der Literatur sich auf die Frage der experimentell erzeugten Variation und Mutation bezieht.“ Unter den zahlreichen Varianten, die Herrmann bei seinen Fällen fand, heben sich durch die Häufigkeit ihres Vorkommens und ihre Beständigkeit besonders der gaslose Paratyphus-B und der rhamnose-negative Breslautypus heraus. Aber auch andere Variationen z. B. des Koloniebildes, der erweiterten bunten Reihe und des serologischen Verhaltens kamen zur Beobachtung. Die gaslose Form des B-Bacillus kam allein in einem Sommer in 16 voneinander unabhängigen Fällen zur Beobachtung.

Variationserscheinungen bei frisch aus dem Körper gezüchteten Paratyphusstämmen, wie sie schon von v. Drigalski, Rimpau, Basenau beschrieben wurden, sind heute in großer Zahl bekannt. Erinuert sei z. B. an das umfangreiche Beobachtungsmaterial Hages, an einschlägige Mitteilungen von Schmitt, G. Mayer, Gildemeister, Bernhardt und Ornstein, Neukirch, Löwenthal, Spangenthal-Reichenbach, W. Seiffert (2), Leonhardt (2). G. Wagner züchtete 1913 aus dem Blute eines Typhuskranken gleichzeitig Eberth-Gaffkysche Typhusbacillen, nicht gasbildende Paratyphus B-Bakterien und regelrechte Paratyphus B-Bakterien. Weiterhin liegen aus der Kieler Schule Bestätigungen seitens Gundel (1, 2) vor. Gundel fand während einer durch postmortale Fleischinfektion entstandenen Paratyphus B-Epidemie eine Anzahl Blutstämme ohne Wallbildung. Einmal wurde aus dem Blute ein in fast allen Beziehungen, einschließlich Fütterungspathogenität, typischer Breslaustamm isoliert; beim selben Patienten fand sich während eines Recidivs im Blute ein typischer B-Stamm! In einem anderen Falle wies ein Stamm, der auch sonst „zwischen den Typen“ stand, atypische Wallbildung auf. Derartige Abweichungen zeigten sich nicht nur bei Fällen dieser Epidemie, sondern auch bei Fällen mit wahrscheinlich anderer Infektionsquelle.

Variationen der genannten Art können so weit gehen, daß eine Zuteilung zu einem bestimmten Typus unmöglich wird. Oft aber heben sie die Anwendung des Kieler Schemas für den betreffenden Fall noch keineswegs auf. Bei einem wallbildenden oder rhamnosenegativen Breslaubacillus wird sich z. B. die Breslaunatur oft aus anderen positiven Anzeichen erkennen lassen, wie aus eintretender Verwurzelung, Fütterungspathogenität, hoher Breslauagglutination. Bei einem solchen Bacillus wird in der Regel auch ein Breslau-ähnliches gastroenteritisches Krankheitsbild vorliegen. Doch muß man nach dem oben Ausgeführten auf klinische Abweichungen (etwa subakuten Beginn, chronischen Verlauf, längere Bacillenausscheidung, Recidive oder gar Metastasen) unbedingt gefaßt sein. Die Variationserscheinungen sind daher

auch für die klinische Prognostik nicht ohne Bedeutung. Ebenso können sie in therapeutischer Beziehung von Nutzen sein, da man besonders in solchen „leichteren Fällen“ auf gründliche Ausheilung und Vorsicht in der Rekonvaleszenz dringen muß. Gerade in der täglichen Praxis, in der Epidemien ja nur seltene Ausnahmen sind, spiegelt sich die Buntheit der äußeren Bedingtheiten in der Fülle der klinischen Erscheinungsformen. Hier zu sehr schematisieren zu wollen, hieße die Möglichkeiten der klinischen Bakteriologie, die Möglichkeiten der ärztlichen Mitarbeit des Bakteriologen beträchtlich Einbuße erleiden lassen.

Ganz allgemein muß beachtet werden, daß das Kieler Einteilungsschema der Paratyphus-Enteritisbacillen ebenso, wie es zuverlässig nur für die typischen Krankheitsbilder zutrifft, auch nur für die regulären Fundstätten dieser Keime, d. h. also z. B. bei den Breslaubacillen nur für die aus dem Darm gezüchteten Stämme Geltung hat. Ein etwa mit vorübergehendem Keimeinbruch der Bakterien in die Blutbahn mit oder ohne Ausscheidung in Milz oder Leber einhergehender Breslaufall ist kein Regelfall dieser Krankheit. Züchtet man in einem solchen Fall einen Stamm aus dem Blut oder aus einem Milzabsceß oder aus einer Gallenblase, dann wird man kaum jemals einen typischen Breslaustamm gewinnen. Vielmehr wird wohl immer ein Übergangsstamm vorliegen. Das gleiche gilt entsprechend für die aus atypischen B-Fällen gezüchteten Stämme. Verhältnismäßig wenig tritt nach unseren Erfahrungen die Variationsneigung bei Gärtnerinfektionen in Erscheinung. Wie bereits in Kapitel VI hervorgehoben wurde, nimmt das Gärtnerkrankheitsbild an sich eine Mittelstellung ein. Ebenso steht der Gärtnerbacillus bakteriologisch in jeder Beziehung in der Mitte zwischen dem B- und Breslautyp. In dieser für ihn typischen Mittelstellung zeigt er, wie auch aus seinem serologischen Verhalten hervorgeht, eine deutlich geringere Variabilitätsneigung. Dies gilt jedoch auch nur vergleichsweise!

Während die Bedeutung der Virulenz und des Wirtsorganismus für die Paratyphusbacillen-Variation anscheinend noch keineswegs in ihrem vollen Umfange anerkannt wird, sind die in den künstlichen Kulturmedien auftretenden kulturmorphologischen, biochemischen, serologischen, antigenen Variationen seit langem allgemein bekannt und anerkannt. Hatte doch bereits A. Gärtner selbst auf Pathogenitätsverlust, Toxizitätsverlust und kulturbiologische Änderungen seines Stammes hingewiesen. Ähnliches geschah durch B. Fischer und in einzelnen Angaben durch viele andere ältere Autoren. Die allgemeine Aufmerksamkeit wurde auf diese Veränderungen, die bei Fortzucht in den Kulturen auftreten, durch die Arbeiten von Sobernheim und Seligmann gelenkt, und Arbeiten wie die von R. Müller (3), Löwenthal und Seligmann, Schmitt, Haendel, Schmitz, Gildemeister, Danysz (2), Köhlisch, Fürst, van Loghem (2), Bahr (7) beschäftigten sich mit diesem Thema. Versuche künstlicher Erzeugung von Variabilitätserscheinungen wie die von Marks, Altmann und Rauth, Baerthlein lieferten die experimentelle Grundlage für die natürlichen Beobachtungen. Bei den engen Beziehungen, die zwischen den Typen der Paratyphus-Enteritisgruppe bestehen, führte die Abwandlung eines Typs zu Annäherungen oder großen Ähnlichkeiten mit einem anderen Typ, und so drängte sich den Untersuchern von Anfang an die Frage der Möglichkeit von Umwandlungen eines Typs in den anderen auf.

Schließlich fehlte es sogar nicht an einer einwandfreien Beobachtung dieser Art. R. Müller (4, b) konnte unter seinen Augen die Entstehung von Paratyphusbacillen aus Typhuskolonien verfolgen.

Ein unübersehbares Material über kulturelle und serologische Variationen liegt heute vor, das im einzelnen nicht mehr aufgezählt werden kann, da fast jeder Autor auf dem Gebiet des Paratyphus darüber Erfahrungen gemacht und mitgeteilt hat. So ist auch der weitestgehende Fall: die Frage der „Umwandlung eines Typs in den anderen“ erneut bearbeitet worden und ist einer Reihe Autoren nach ihrer Meinung geglückt. Köhlisch züchtete zum Studium von Variabilitäterscheinungen einen ihm aus dem Hygienischen Institut in Posen (Professor Gildemeister) übersandten Typhusstamm in sterilisiertem Rinderdarmschleim und erzielte bei Ausspätelung nach mehrtägiger Bebrütung neben dem Typhusstamm einen biologisch und serologisch dem Paratyphus B gleichen Stamm. Später wurde auch das Auftreten von „speichenradförmigen“ Kolonien beobachtet, das ja für Breslaubacillen charakteristisch ist. Seligmann (1–3) führte in Verfolg seiner mit Sobernheim begonnenen Variabilitätsstudien die Untersuchungen mit Gärtnerbacillen weiter und gelangte ohne künstliche Eingriffe zu einem Stamm, der „kulturell, nach agglutinatorischem und antigenem Verhalten in allen Punkten einem echten Paratyphus B entsprach“. Er sieht darin eine tatsächliche „Artumwandlung“ und sagt (3): „Dies nun so vielfach festgestellte Verhalten erhebt sich damit über den Charakter der Kuriosität und macht den Anspruch, als ein naturgeschichtliches Phänomen bewertet zu werden. In der offenbar noch unzureichend stabilisierten Gruppe der Enteritisebakterien kommt es zu Umwandlungen kultureller, agglutinatorischer und antigener Art, die soweit gehen, daß sie kaum anders denn als Artumwandlungen aufgefaßt werden können“. Weitere vollständige Umwandlungen in echte B-Stämme beobachtete er bei zwei anderen Gärtnerstämmen. Anscheinend hat bei diesen Umwandlungen die R-Form (s. S. 90) eine entscheidende Rolle gespielt. Baerthlein (3) gelang es durch seine langdauernden Bouillonkulturen, „aus einer echten, gut agglutinablen, infolge sehr zahlreicher Umzüchtungen sicher reinen Paratyphus B-Kultur neue Variationen abzuspalten, die morphologisch, kulturell und serologisch sich wie echte Typhusstämmen verhielten“. Die Fälle von Köhlisch und Baerthlein stellen zwar nicht Variationen innerhalb der Paratyphusgruppe dar, aber sie zeigen doch die Veränderlichkeit der B-Bacillen. W. Seiffert (1) und Tey (1) versuchten Umzüchtungen mit Hilfe d’Herellescher Lysate und konnten den Typus Freiburg zweimal in den Typus Breslau und zweimal in den Typus B hominis überführen. In einem anderen Falle spaltete ein typischer Fleischvergifter eine einwandfreie B-Variante ab. Shibata (3) beobachtete eine Reihe von Umwandlungen, die viermal von Pestiferbacillen und zweimal von Fleischvergiftern ausgingen. Es ist nicht ersichtlich, ob Shibata seine Fälle als tatsächliche Artumwandlungen ansieht. Pesch (4) gelang mittels Mäusepassage „wirkliche Artumwandlung“ eines Gärtner- in einen Breslaustamm. Von einer Reihe der genannten „Artumwandlungen“ ist bekannt, daß sie den neuen Typus bisher unverändert beibehalten haben (R. Müller, Seligmann, Pesch).

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich nicht nur die große Variationsbereitschaft innerhalb der Paratyphusgruppe, sondern es zeigt sich, daß die

Variation bis zu einem vollständigen Verlust aller typspezifischen Eigenschaften gehen kann und daß im Zufallsspiel der Varianten, die erzeugt wurden, auch solche waren (und also wohl auch in der Natur vorkommen können), die die Summe der spezifischen Eigenschaften eines andern Typs aufweisen. Ob wir darum von „Artumwandlungen“ sprechen dürfen, ist eine andere Frage. Am ehesten würde mir das zulässig erscheinen bei den Abspaltungen von Paratyphusbacillen aus Typhusbacillen, wie sie R. Müller und Köhlisch beobachtet haben<sup>1</sup>. Denn hier sind ja die Unterschiede der beiden Typen viel augenfälliger, hier entstehen neue Eigenschaften, wie die Wallbildung und das Gärvermögen. Im umgekehrten Falle Baerthleins (s. oben) könnte nur eine weitgehende Verlustvariante vorliegen, wofür spricht, daß die neu entstandene „Typhusvariante“ z. B. auch die Beweglichkeit verloren hatte. Innerhalb der Paratyphusgruppe selbst müssen wir verlangen, daß nicht nur die durch Umwandlung entstandene Variante sämtliche bekannten Eigenschaften des „neuen“ Typs aufweist. Vielmehr gehört zur echten Artumwandlung, daß auch bei dem Ausgangsstamm ein eben so sehr in allen Beziehungen einwandfreier Vertreter seines Typs vorgelegen hat. Zur Typbestimmung gehört die einwandfreie typische Koloniebildung auf Agar und Gelatine (Schleimwall, Verwurzelung, Gelatinebild), das richtige Verhalten in der erweiterten bunten Reihe, namentlich in Mannit, Dulcit, Arabinose, Rhamnose, Sternbouillon, im Bakteriophagen- und Verwendungsstoffwechselversuch, in der serologischen Prüfung mit typspezifischen Seren, Absorption und gegebenenfalls Receptorenanalyse, die Bestätigung im antigenen Verhalten und der einwandfreie Ausfall des Mäusefütterungsversuchs. Schließlich gehört auch dazu, daß der neue Typus sich bei Beobachtung über längere Zeit wenigstens so weit konstant erweist, wie sonst die klassischen Typen derselben Art. Durch diese Feststellung soll niemand zurückgehalten werden, vermeintliche Artumwandlungen weiterhin mitzuteilen. Vielmehr werden für Variabilitätsfragen Beobachtungen, wie sie oben angeführt wurden, immer ihre Bedeutung haben. Nur wird man mit der Bezeichnung „Artumwandlung“ innerhalb der Paratyphusgruppe immerhin noch zurückhaltend sein müssen.

Es scheint mir aber auch gar nicht das Entscheidende, ob die Variation bis zur völligen Typumwandlung gelingt oder nicht. Diese Frage mag für die allgemeine Biologie der Bakterien von grundsätzlicher Bedeutung sein — und es ist nach dem eben Ausgeführten (Unbeständigkeit bei naher Verwandtschaft) zweifelhaft, ob das Gebiet des Paratyphus zur Entscheidung der grundsätzlichen Frage ein sehr geeignetes Feld ist. Für die Praxis der Paratyphuserkrankungen genügt die Feststellung, daß die verschiedenen Paratyphus-Enteritiscacillen eine große Variationsbereitschaft haben und daß der Grad der Variation bei Anwendung der gewöhnlichen Methoden bis zum völligen Verlust der Typeigenschaften und zur Annahme der Eigenschaften eines anderen Typs führen kann. Dabei bestehen deutliche quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen. Je vollkommener ein Stamm seinen Typus darstellt, um so schwerer gelingt es in der Regel, ihn kulturell zu variieren, eine Erfahrung, die auch Seiffert bei seinen Variationsstudien gemacht hat. Leichte

<sup>1</sup> Es ist nicht ganz unwahrscheinlich, daß bei dem gleichzeitigen Auffinden von B- und Typhusbacillen im Blut derselben Menschen, wie es J. Beckers, L. Bitter, R. Müller (4b), G. Wagner beschrieben haben, ähnliche Abspaltungen vorliegen.

Variierbarkeit kennzeichnet den Stamm als „latente Übergangsform“. Wie beim Einfluß des Tierkörpers sehen wir auch im Kulturexperiment die größere Beständigkeit bei den Epidemiestämmen und die größere Variabilität bei den Stämmen aus Einzelfällen, besonders atypischen. Daneben kommt nach vielfachen Beobachtungen bestimmten Typen allgemein eine erhöhte Variabilität zu, wie z. B. dem Voldagsentypus, den Neukirchstämmen, den Schafabortstämmen, dem Hühnertyphusbacillus (Bernhardt, Neukirch, Mießner, Pfeiler).

Die Variation erstreckt sich auf alle bekannten Lebensäußerungen der Paratyphusbacillen. Sie wird besonders augenfällig beim Studium der Koloniemorphologie, des Vergärungsvermögens, des serologischen und pathogenen Verhaltens. Zur Variation der Kolonie gehören namentlich die zahlreichen Abwandlungen des Schleimwalls: wie die sektorenförmige Wallbildung, die Wallknospen, die zentralwärts verlegten Wälle, der gänzliche Verlust des Walles, ferner die auftretende, fehlende oder modifizierte (Krümelung) Verwurzelung und die unter Lysineinwirkung entstehende Mucosusform Sonnenscheins. Die Variation des Vergärungsvermögens von Kohlehydraten und höheren Alkoholen äußert sich in Differenzen der Säure- und Gasbildung, die, auch wenn sie nur quantitativer Art sind, bei der gewöhnlichen Laboratoriumstechnik leicht als qualitative Unterschiede in Erscheinung treten können. Daher ist es so wichtig (s. Kap. II), auch bei diesen Prüfungen hinsichtlich Ausgangskultur, Impfmenge, Bebrütungsdauer, Nährbodenherstellung so weit wie möglich quantitativ zu arbeiten. Die serologischen Variationen werden durch Agglutination, Agglutininbildung und Agglutininbindung nach der im Kapitel VII beschriebenen Methodik festgestellt. Variationen der Pathogenität dürfen nicht nur an Rasenkulturen geprüft werden. Bei Ausspatelung erweisen sich oft einzelne Kolonien und die von ihnen angelegten Subkulturen als verschieden virulent (Wilson [3]).

Die voranstehende Darstellung der Variabilität in der Paratyphusgruppe könnte den Anschein erwecken, als würden damit die Grenzen zwischen den Typen zu weitgehend verwischt. Daß das nicht der Fall ist, wird sich aus den folgenden Kapiteln über „Typentrennung“ und „Diagnostik“ ergeben. Dasselbe ergibt sich ferner aus der Überlegung, daß die Variabilität bei diesen Keimen ja nicht eine so große Rolle spielen könnte, wenn nicht ihre Labilität, die „Biegsamkeit ihrer genotypischen Anlage“ (van Loghem) so beträchtlich wäre. Gerade diese Biegsamkeit ist es, die unter dem Einfluß äußerer Faktoren, namentlich der Species des Wirtsorganismus und scharf charakterisierter Organerkrankungen zur Prägung und Ausbildung differenter Typen von hoher Spezifität und oft großer Beständigkeit führt. Es ist also kein Widerspruch, sondern eine Folge der Variabilität, wenn wir in der Natur neben fluktuierenden Übergängen feste Formen, Sackgassen antreffen, deren Dauer von verschiedenen äußeren Umständen abhängt und gegebenenfalls endgültig (im relativen Sinne) sein kann.

Wir dürfen aber über der Feststellung solcher Typen nicht ihre Entstehungsgeschichte unberücksichtigt lassen, die wir auf dem Paratyphusgebiet besser als auf vielen anderen Gebieten der Bakterienwelt an Hand der Schicksale dieser Keime im menschlichen, tierischen Körper und in Kulturen verfolgen können. Zu dieser Auffassung gelangt man aber nur bei

einer dynamischen, nicht bei einer statischen Betrachtung des Paratyphus und seiner Bakteriologie, d. h. bei voller Würdigung der Variabilitätserscheinungen, denen wir auf Schritt und Tritt bei den Paratyphusbacillen begegnen.

Freilich, in welchem Ausmaße letzteres bei den einzelnen Untersuchern der Fall ist, kann nicht unabhängig von ihrem besonderen Arbeitsfeld sein. Ein Forscher, der es sich zur Aufgabe macht, aus einer möglichst großen Sammlung in aller Welt aufgefundener Paratyphustypen eine Systematik der ganzen Gruppe aufzustellen, erlebt das Gebiet des Paratyphus anders als ein Krankenhausbakteriologe, der mit der Vielseitigkeit der klinischen Erscheinungsformen die Abwandlungen der Bakterientypen in ihrer ganzen Fülle zu sehen bekommt. Wiederum anders können die Erfahrungen in Medizinaluntersuchungssämtern sein, deren besondere Aufgabe die Untersuchung von Epidemien ist. Ähnliches gilt für die tierärztlichen Untersucher. Vielen von ihnen führt ihr Arbeitsgebiet insofern ein ausgesuchtes Material zu, als sie meistens aus verendeten oder vor dem Verenden stehenden, schwer kranken Tieren ihre Bakterienbefunde erheben. Sie bekommen auf diese Weise, da in solchen Fällen der Kampf zwischen dem Makro- und Mikroorganismus schon zugunsten des letzteren entschieden ist, mehr typische und selten atypische Bakterienformen zu sehen. Es ist mir nicht zweifelhaft, daß auch den tierärztlichen Bakteriologen je mehr sie Lebenduntersuchungen und Durchuntersuchungen bei den Tieren vornehmen, um so mehr Typenabweichungen begegnen werden.

Der Variabilität in der Paratyphusgruppe muß mithin eine große und grundsätzliche Bedeutung zugesprochen werden. Sie veranschaulicht das Krankheitsgeschehen im befallenen Organismus, erschließt uns ärztliche Erkenntnisse und gestattet uns klinische und epidemiologische Ausblicke. Sie ist die Grundlage für das Verständnis der Erscheinungsformen, in denen uns der Paratyphusbacillus begegnet, die Grundlage einer natürlichen Gruppierung der Typen und damit jeder Systematik in der Paratyphusgruppe.

## XI. Typentrennung.

### a) Allgemeines.

Versuchen wir von dieser Basis aus, die zur Paratyphusgruppe gehörigen Keime zu typisieren und zu ordnen, so wollen wir dabei von dem allgemeinen Grundsatz ausgehen, den Pribram einmal aus seiner großen Erfahrung mit Bezug auf den *B. septicaemiae haemorrhagicae* so treffend ausgesprochen hat: „Je weiter die Wissenschaft in einem bestimmten Wissenszweige fortschreitet, um so größer wird die Zahl der Individuen, die sich dem ursprünglich aufgestellten Schema nicht mehr einfügen läßt, so daß man dazu gedrängt wird, an Stelle der scharf voneinander getrennten, für die Unterscheidung zunächst vorteilhaften Gruppen eine kontinuierliche Reihe aufzustellen, welche alle Übergänge zwischen den Endgliedern der Reihe, den sog. typischen Gruppen enthalten kann. Einzelne Glieder dieser Reihe mögen häufiger, andere seltener, andere gar nicht in der Natur vorkommen — es sind aber Möglichkeiten, mit denen der exakte Forscher zu rechnen hat, der über der Materie steht.“

Wenn ein Variationsreiz einen variationsbereiten Stamm trifft und zur Variation bringt, so ist denkbar, daß wir den Erfolg zunächst nur auf einem Teilgebiete, etwa nur auf dem Gebiete der Serologie wahrnehmen. Trotzdem dürfte es naturwissenschaftlich nicht unwahrscheinlich und praktisch häufig sein, daß die somatische Veränderung nicht nur den Rezeptorenapparat, sondern den Bacillus als Ganzes trifft und daß bei genauerem Zusehen auf mehr als einem Gebiete Veränderungen nachweisbar werden. Wenigstens sollte immer mit möglichster Vollständigkeit darauf untersucht werden.

Es haben sich nun aber bei den Autoren insofern bestimmte Richtungen ausgebildet, als einzelne Untersucher und Schulen einzelne dieser Gebiete in bevorzugtem Maße bearbeitet haben. So wurde seit längster Zeit in Holland (de Nobele, van Ermengem), später in England (Savage, White, Schütze, Andrewes, Arkwright), in Deutschland, Österreich, Tschechoslowakei durch Weil und seine Mitarbeiter, Schiff, Seiffert u. a., in Japan (Aoki und seine Mitarbeiter) der Serologie besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Die aus der Kieler Schule hervorgegangenen Autoren sowie Heim und seine Mitarbeiter förderten besonders das Gebiet der Koloniemorphologie. Innerhalb der Veterinärmedizin (Lütje, Standfuß) blühte namentlich die Pflege der „bunten Reihe“. Natürlich wurden von den Autoren die anderen Gebiete nicht vernachlässigt. Wohl aber stützen manche Autoren die Ergebnisse ihrer Typentrennungen mehr oder weniger ausschließlich auf das von ihnen bevorzugte Differenzierungsverfahren. Da nun bei den gefundenen Stämmen „die Zahl der Individuen, die sich dem ursprünglich aufgestellten Schema nicht mehr einfügen läßt“ (Příbram), ständig wächst, sehen sich die Autoren zu immer weiterer Sublimierung ihrer Methodik gezwungen. Das im Kapitel VII abgedruckte Schema der Suipestifer-Hirszfeld-Gruppe veranschaulicht den bisher erreichten Grad der Verfeinerung der Analyse deutlich. Überhaupt ist diese Entwicklung am auffallendsten bei der serologischen Typendifferenzierung.

Ein hier in der systematischen Bearbeitung der Typentrennung vielfach beschrittener Weg besteht darin, daß der betreffende Autor aus den verschiedensten Instituten des In- und Auslandes die bisher beschriebenen Stämme sammelt, um zu einem möglichst vollständigen und zutreffenden System zu gelangen. Diese manchmal aus zweiter und dritter Hand erhaltenen Stämme haben ein oft erhebliches geschichtliches Alter und eine recht verschiedene züchterische Vergangenheit. Sie können zwar unter günstigen Umständen ihr ursprüngliches Verhalten im wesentlichen beibehalten haben; sie können sogar durch eine Reihe Umzüchtungen ihren reinen Typ erst gewonnen haben (M. Neisser); sie können aber nach dem oben über Variabilität Gesagten auch weitestgehende Änderungen erfahren haben. Welche von diesen Möglichkeiten vorliegt, ist in vielen einzelnen Fällen nicht zu entscheiden. Für die kulturmorphologischen und biochemischen Besonderheiten gilt es heute als eine Selbstverständlichkeit, daß man typspezifische Eigenschaften nicht an „Museumskulturen“ studieren darf, sondern frisch isolierte Stämme untersuchen muß. Sollte der Fall bei dem Rezeptorenapparat anders liegen? Schon Friedberger und Moreschi machten auf die Bedeutung der Tierspezies für den Aufbau des Rezeptorenapparats aufmerksam. Passagen durch verschiedene Tierarten können zu beträchtlichen Unterschieden führen. Das ist ja inzwischen aus der Herstellung agglutinierender Laboratoriumssera ganz allgemein bekannt

geworden. Zu gleichen Ergebnissen kam Jeney (2); er schloß, „daß das Ausschneiden eines Bacteriums aus dem Rahmen einer Bakterienart nur auf Grund veränderter serologischer Reaktion, wenn die morphologischen und biologischen Eigenschaften sonst gleich geblieben sind, nicht begründet ist“. Sobernheim und Seligmann zeigten, welchen umwälzenden serologischen Abwandlungen Gärtnerstämme bei einfacher Fortführung der Kultur auf den gebräuchlichen Nährböden ausgesetzt sind. Ein enormes Material über serologische Abwandlungen erbrachten im Uhlenhuthschen Institut Seiffert und seine Mitarbeiter. Viele der in Kapitel VII genannten Arbeiten führten zu ähnlichen Ergebnissen. Auf solche Weise erzielte Varianten können, wenn weiterhin gleiche Kulturbedingungen eingehalten werden, hohe Beständigkeit zeigen und erweisen sich den Untersuchern bei monatelangem Arbeiten als konstant. Diese angenommene Konstanz läßt aber keinerlei Schlüsse über vorangegangene Veränderungen zu; ebensowenig ist eine Voraussage über neueintretende Änderungen möglich. Nimmt man noch hinzu, daß viele von den historischen Stämmen (Bernhardts Voldagsenstämme, Neukirchs und Weil und Felix' Stämme, die N-Stämme, einige englische Stämme) von vornherein aus atypischen Fällen stammen oder durch atypisches und inkonstantes Verhalten gekennzeichnet, also zur Variation vorbestimmt waren: so bleiben an der Verwendbarkeit der auf diese Weise aufgestellten serologischen Systeme zur Typendifferenzierung bei aller Bewunderung für die hier geleistete Arbeit gewisse Zweifel bestehen.

Die bedeutsamen Forschungen Andrewes' über die diphasische Natur der Stämme sind ohne Frage geeignet, schärfere Zusammenfassungen zu erzielen, als bisher möglich war. Beseitigen können sie die Schwierigkeiten, die der serologischen Systematisierung der Paratyphustypen durch die Variabilität erwachsen, aber wohl nicht. Denn auch die Andrewessche Analyse konstatiert ja nur jeweils einen vorliegenden Typus, der durch Variation angenommen sein kann. Wenn möglichst viele Paratyphusstämme nach Andrewes analysiert werden, so lernen wir dadurch eine möglichst große Zahl in der Natur realisierter und realisierbarer Varianten kennen, was sowohl von theoretischer wie praktischer Bedeutung ist. Durch breitere Anwendung dieser Forschungen wird sich aber erst erweisen, wie mannigfaltig die unter den verschiedensten Variationsreizen entstehenden Varianten sind und an wie verschiedenen Stellen sie in ihrem Variationsprozeß stehen bleiben können.

Man braucht ja nur auf die englischen Untersucher hinzuweisen, die außer den in anderen Ländern bekannten Typen in den letzten Jahren u. a. den Newport-, Mutton-, G-, L-, Reading-, Binns-, Stanley-, Derby-, „Typ“ aufgefunden haben. An der serologischen Differenziertheit dieser Typen kann bei der Gründlichkeit, mit der die Untersuchungen durchgeführt wurden, und der Konstanz der Ergebnisse bei wiederholter Prüfung kein Zweifel sein. Wird nun auch in Deutschland (Kauffmann) oder anderorts (Japan) der Newporttyp aufgefunden, so würde das nach dieser Auffassung nur besagen, daß im Bereiche der theoretisch unbegrenzten Variationsmöglichkeiten nun auch dieser Fall hier realisiert ist. Dafür, daß dem Newporttyp irgendeine grundsätzliche Bedeutung zukäme in dem Sinne, daß er unter ganz bestimmten Umständen — etwa wie der Typus abortus equi — entsteht, liegt nach allem, was bisher über den Typ bekannt ist, keinerlei Anhaltspunkt vor. Alles spricht

dafür, daß bei den englischen und außerenglischen „Newporttypen“ nur eine zufällige, wenn auch weitgehende Receptorenähnlichkeit besteht. (Von Receptorengleichheit zu sprechen, ist auf Grund von Absorptionsversuchen mit einigen willkürlich ausgesuchten Receptoren nicht angängig, wahrscheinlich bei den kaum zu erschöpfenden Möglichkeiten von Nebenreceptoren überhaupt unmöglich.) Wenn Landsteiner und Furth durch Analyse der spezifischen Kohlehydrate die serologische Sonderstellung der zahlreichen englischen Typen bestätigen konnten, so ist das nicht, wie es scheinen könnte, ein Beweis gegen die hier vertretene Auffassung, sondern beweist nur mit den Mitteln der chemischen Antigenanalyse das Vorhandensein bestimmter, spezifischer Receptoren, was niemals bezweifelt worden ist.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, sei nochmals ausdrücklich betont, daß meine Kritik der serologischen Verfahren in keiner Weise der mustergültig erscheinenden Methodik gilt. Sie richtet sich vielmehr in erster Linie gegen die nur-serologische Methode als Weg zu einer befriedigenden Typentrennung. Sie richtet sich in zweiter Linie gegen die nach meiner Meinung unberechtigte und unzweckmäßige Erweiterung des Begriffes „Typus“, die ich für eine Folge ungenügender Berücksichtigung der Variabilität der ganz offensichtlich noch in voller Entwicklung begriffenen Paratyphusbacillengruppe halte. Uhlenhuth und Seiffert (2) sprechen sogar von einem „hemmungslosen Züchten von Varianten“, das „heute den Grundsatz von der Artspezifität unserer Erreger unseres Erachtens in unberechtigter Weise umzustößen droht“. Gehen wir den Weg, aus jeder Abnormität, alias Variante, einen Typus zu machen, dann kommen wir statt zu einer Ordnung zu einem immer breiteren Nebeneinander, obwohl das gar nicht nötig, sondern wohl vermeidbar ist. Wenn nun aber dieselbe Variante gehäuft vorkommt? Auch dann kann man nicht ohne weiteres, d. h. ohne feste pathogenetische Unterlagen, von einem Typus sprechen. Denn hängen diese gehäuften Fälle epidemiologisch zusammen, dann rechnen sie bei dieser Betrachtung praktisch als ein Fall; hängen sie epidemiologisch nicht zusammen, dann handelt es sich nur um zufällige, wenn auch noch so weit gehende Ähnlichkeiten des Receptorenapparats, wie sie bei der Variabilität der Paratyphusbacillen nach den Zufallsgesetzen geradezu zu erwarten sind. Um die praktische Seite dieser Frage zu beleuchten, sei z. B. die bereits erhobene Forderung erwähnt, daß die diagnostischen Institute sich von den bisher bekannt gewordenen und bekannt werdenden serologischen Gelegenheitstypen monospezifische Sera vorrätig halten sollten, weil sie nur dadurch die Möglichkeit gewinnen, die nicht seltenen inagglutinablen, scheinbar nur paratyphusähnlichen Stämme als echte Paratyphusbacillen zu erkennen. Diese Frage wird im Kapitel XII näher behandelt werden.

Wenn hier gegen gewisse praktische Auswirkungen der serologischen Analyse der Paratyphusbacillen Stellung genommen wird, so soll damit die große Bedeutung dieser Forschungen in keiner Weise angetastet werden. Das Studium des Receptorenapparats in Gemeinschaft mit den neueren Forschungen über die Struktur der Antigene (Landsteiner, Dochez, Avery, Zinsser) und mit der Zerlegung des Antigens nach den Lehren von Andrewes und Arkwright sind von noch nicht übersehbarer Bedeutung für die Klärung der Beziehungen zwischen den Erscheinungsformen des Paratyphusbacillus. Man kann auf diesem Wege, wie es White getan hat, suchen, einen Einblick in die

Entwicklung innerhalb der Paratyphusgruppe zu gewinnen und so zu einem System der Typen zu gelangen. Diese Forschungen sind noch weit von einer praktischen Anwendbarkeit entfernt. Wir können und müssen sie aber mit größtem Interesse verfolgen, um aus ihren Teilergebnissen das Wichtige, was wir heute schon nutzbar machen können, in unsere tägliche Arbeitspraxis zu übernehmen.

Grundsätzlich gilt das, was von der in Sublimierung begriffenen serologischen Differenzierung gesagt wurde, auch für die Praxis der biochemischen Analyse. Auch sie findet ihre natürlichen Grenzen an der Variabilität der Paratyphusbacillen und wird, wenn sie übersteigert wird, zu einem Versuch am untauglichen Objekt. Wie bei einer Schraube ohne Ende muß sie dann, um hinter den „Ausnahmen“ nicht zurückzubleiben, zu immer weiteren Unterteilungen und Differenzierungen greifen und immer neue Differenziernährböden hinzunehmen. Diese Entwicklung ist heute nur in Ansätzen vorhanden. Im ganzen können wir sagen, daß die „erweiterte bunte Reihe“ (s. Kap. II) gerade bei dem Mangel einfacher serologischer Differenzierungsverfahren von großer praktischer Bedeutung ist und wir sie heute namentlich für die Zwecke der Veterinär-, aber auch die der Humanmedizin nicht mehr missen möchten.

### b) Spezielle Typendifferenzierung.

Seit der allgemeinen Anerkennung der Kieler Lehre ist von verschiedenen Seiten der Versuch einer Systematisierung der Paratyphusbacillen unternommen worden. L. Bitter (3) hat sich sehr eingehend mit dieser Aufgabe beschäftigt. Er nimmt für die ganze Ruhr-Typhus-Coligruppe eine „zyklische Entwicklung“ an, „die wohl in dieser Gruppe sich vielleicht ereignet hat und weiterhin sich ereignen dürfte“. Er projiziert die Typen auf einen Kegelmantel, dessen Spitze etwa *Bact. coli* ist, und läßt „die Ausgangsbakterien mindestens in drei Richtungen“ sich entwickeln, „wie das der Stellung auf einem Kegelmantel entspricht“. Als innerhalb der Paratyphusgruppe wesentlichste Typen unterscheidet er: „1. *Bacterium paratyphi* A (Brion - Kayser). 2. *Bacterium paratyphi* B (Schottmüller). 3. *Bacterium enteritidis* Breslau (Flügge-Kaensche sive Aertrycke). 4. *Bacterium enteritidis* Gärtner. 5. *Bacterium paratyphi* C (Neukirch). 6. *Bacterium enteritidis* Bernhardt.“ Manteufel und Beger unterscheiden:

|                     |   |        |                       |
|---------------------|---|--------|-----------------------|
| „Typus Brion-Kayser | = | bisher | Paratyphus A-Bacillus |
| „ Schottmüller      | = | „      | Paratyphus B-Bacillus |
| „ Flügge-Kaensche   | = | „      | Paratyphus B-Bacillus |
| „ Salmon-Smith      | = | „      | Suipestifer-Bacillus  |
| „ Gärtner           | = | „      | Gärtner-Bacillus.“    |

Zur Gruppe Salmon-Smith rechnen sie „die menschenpathogenen Paratyphus  $\beta$ -Bacillen und die tierpathogenen Glässer - Voldagsen- und Ferkeltyphusstämme“. Die Autoren setzen sich auch kritisch mit dem Vorschlage Kruses auseinander, die Typen ähnlich wie bei Ruhr mit den Buchstaben des Alphabets zu benennen, doch hatte Kruse diese Einteilung nur als eine vorläufige bezeichnet. Januschke (2) stellte folgendes Schema auf:

## Sammelname für I—III Hogcholerabakterien

- I. Pty. Typus A, B und C (inagglutinel, menschenpathogen)
- II. 1. Enteritis A (Gärtner)
- a) Typus bipathogenes (Fleischvergifter)
- b) Typus ratti (Rattenschädlinge)
- c) Typus bovinus (Kälberpty.)
2. Enteritis B (Breslau)
- a) Typus bipathogenes (Fleischvergifter)
- b) Typus murium (Mäuseptyphus)
- c) Typus equinus (Stutenabort, Fohlenpty.)
3. Enteritis C (inagglut. oder biochem. atypisch)
- Typus ovis (Schafabort) etc.
- III. Suipestifer Typus A (Glässer, Voldagsen)
- „ B (Suipestifer, Kunzendorf, Erzindjan) Pty. β und
- „ C (atypische und inagglutinable)

Die von der Ent.-Gruppe erzeugten Tierkrankheiten sollen „spez. infekt. Enteritis der Kälber und der Fohlen, bzw. Enteritisbacillenabort der Stute“ heißen.

Die entsprechende Krankheit b. Schwein soll „bacilläre Schweinepest“ heißen.

Sehr eingehend beschäftigen sich Lütje und Standfuß mit den Fragen der Typentrennung und besonders letzterer mit der Ordnung der Typen untereinander. Zwei Schemata von Standfuß, die interessieren dürften, seien hierunter wiedergegeben.

Tabelle 9. Gegenläufiges Verhältnis von biochemischer Wirksamkeit und krankmachenden Fähigkeiten.  
(Nach R. Standfuß: Bakteriologische Fleischbeschau.)

| <i>Bakt. Coli</i>                 | <i>Inaggl. Paratyphus B</i> | <i>Enteritis Bakt. Breslau, Gärtner</i> | <i>Paratyphus B, Suipestifer, Paratyphus A</i> | <i>Hühner-typhus, Stuten-u. Schaf-Abort, Voldagsen-B.</i> | <i>B. Typhi hom.</i> |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|--|---|----------------------|
| <i>Biochemische Eigenschaften</i> |                             |   |  |   |                      |
| <i>Krankmachende Fähigkeiten</i>  |                             |   |  |   |                      |

Standfuß urteilt (nach persönlicher Mitteilung) folgendermaßen über „die Zusammenhänge zwischen tierischen Erkrankungen aus dem Gebiete der Paratyphusenteritisgruppe und menschlichen Fleischvergiftungen“:

„Innerhalb der großen Paratyphusenteritisgruppe, die entwicklungsgeschichtlich und epidemiologisch betrachtet offenbar ihre Urheimat im Darmkanal der Säugetiere hat, gibt es:

a) Erreger ausgesprochener Infektionskrankheiten des Menschen (Bac. paratyphosus B. Schott müller, Bac. paratyphosus A, Bac. paratyphosus C [Erzindjan] usw.),

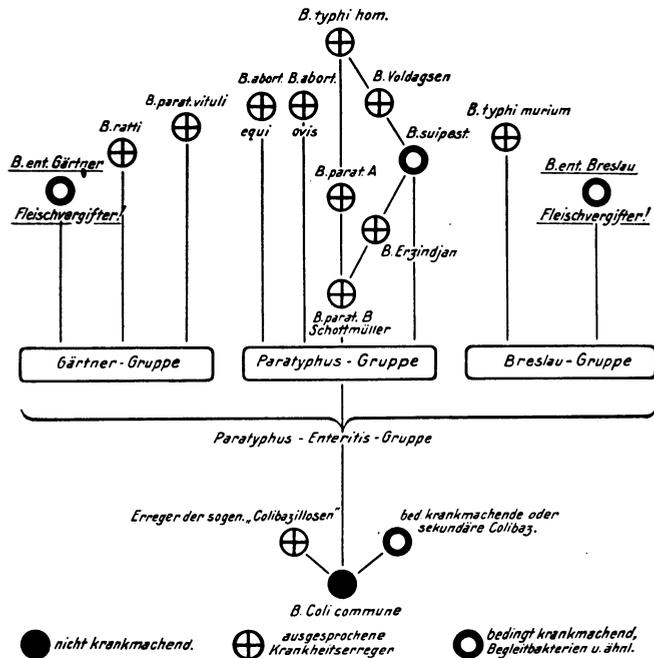
b) ausgesprochene Krankheitserreger bei Tieren, die jeweils ein ganz scharf umgrenztes Krankheitsbild bei einer bestimmten Tierart hervorrufen (Stutenabort, sog. Kälberparatyphus, Hühnertyphus, Rattentyphus, Mäuseptyphus).

Diese sowohl nach Krankheitsbild wie epidemiologisch und ätiologisch scharf umgrenzten Krankheiten sind nicht wechselseitig übertragbar, wenngleich natürlich die Möglichkeit einer gelegentlichen Erkrankung bei Aufnahme

größerer Mengen der betreffenden Erreger oder unter anderen seltenen besonderen Umständen nicht bestritten werden soll.

c) Bedingt krankmachende Enteritisebakterien der Gruppe Gärtner oder Breslau. Sie kommen sowohl beim Menschen wie beim Tiere vor. Es genügt aber ihr bloßes Vorhandensein, die bloße Infektion in der Regel nicht zur Erzeugung einer Krankheit, sondern es bedarf hierzu in der Regel einer erheblich mitwirkenden Causa praedisponens; sie wirken beim Menschen hauptsächlich durch ihre Toxine.

Tabelle 10. Schema der Typhus-Paratyphus-Coli-Gruppe.  
(Nach R. Standfuß: Bakteriologische Fleischbeschau.)



Sie sind es, welche die Fleischvergiftungen des Menschen verursachen. Sie werden bei den Schlachttieren hauptsächlich bei enteritischen Erkrankungen, sodann aber — als eine Art Sekundärbefund — bei den Erkrankungen aus dem alten Bollingerschen Blutvergiftungsbereich besonders im Anschluß an die Geburt und schließlich auch bei Krankheiten der aller verschiedensten Art, sofern sie nur mit einer Störung des Allgemeinbefindens verbunden sind, gefunden.

d) Übergangsstämme. Hierher gehören alle unter a—c nicht einzureihenden Bakterien aus der Paratyphuseritisegruppe. Bei der Auffassung, daß der Darmkanal die Urheimat und wahrscheinlich auch heute noch der Rekrutierungsort dieser Keime ist, kann es nicht verwundern, wenn allenthalben Übergangsformen und Zwischenstufen gefunden werden. So insbesondere bei niederen Säugetieren wie Ratten und Mäusen; in dieses Gebiet gehören auch die sonst nicht deutlich einzureihenden „Paratyphusbacillenbefunde“ im Darm gesunder Tiere sowie in der Außenwelt.“

Savage und White, die in den beiden Special Report Series Nr. 91 (Savage und White) und 103 (White) ein in ihrer Art besonderes, ein Standardwerk über den Paratyphus und die Nahrungsmittelvergiftung geschaffen haben, fassen die hier mit Paratyphusbacillen bezeichneten Bakterienarten unter dem Sammelnamen „Salmonellagruppe“ zusammen. Sie haben die wichtigsten Vertreter der Gruppe serologisch differenziert und unterscheiden 10 Typen

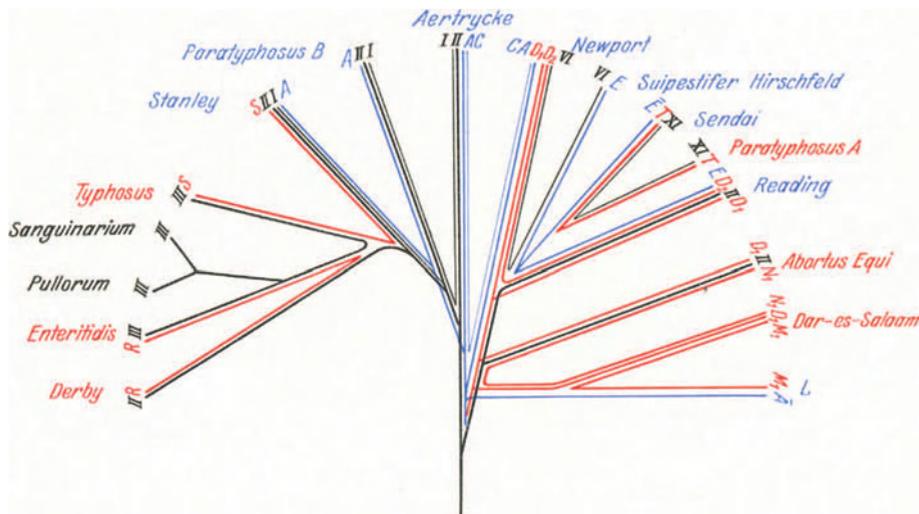


Abb. 1.

1. Red lines indicate the determined present, and supposed past, distribution of 'H', or labile, factors characterizing: (i) the specific phases of diphasic types; (ii) the monophasic types. Blue lines indicate the determined present, and supposed past, distribution of 'H', or labile, factors characterizing the non-specific phases of diphasic types; Black lines indicate determined present, and supposed past, distribution of 'O', or stable, factors. Each continuous line or connected branch represents a single factor.
  2. At the periphery of the system each factor represented is named (according to Table LVI) and its nature indicated by colour. In certain cases where there is reason to believe that a factor is only partially represented in a particular type, this is indicated by a - sign placed over the term.
  3. The diphasic types are named in blue characters, the monophasic types in red, and the solely 'O'-forms in black.
- In this system all factors only known to occur in one type are omitted, but all factors of importance distributed among two or more types are—with two exceptions—included. The two 'shared' factors which have been excluded to avoid undue complication of the figure are: (i) the factor 'G' common, in great part, to all the diphasic types, that is to say, to those named in blue characters; (ii) the factor 'B' which links Newport and Aertrycke with Suipestifer and (in part with) Reading. The figure clearly represents the fact that there is no known continuity between the labile antigens of monophasic types and the characteristic non-specific antigens of diphasic forms (drawn in blue), but abundant continuity with the specific labile antigens of various diphasic organisms.

(Rep. 91, S. 91): „B. paratyphosus A, B. enteritidis, B. paratyphosus B, B. aertrycke, Derbytype, Stanleytype, Newporttype, Readingtype, B. suipestifer (including B. paratyphosus C, Hog Cholera-type, Glässer-Voldagsentype), B. abortus equi.“ Nicht genauer untersucht haben sie — „obwohl unzweifelhaft in die Gruppe gehörig“ — B. morbificans bovis (Basenau) und B. paratyphi alvei (H. Bahr). White, der diese Untersuchungen fortgesetzt und in dem Report N. 103 veröffentlicht hat, nahm noch einige — nicht alle — der bekannten Typen hinzu und stellte auf Grund der serologischen Beziehungen eine Theorie der „Salmonella Phylogeny“ auf, die in einem hier mit dem Originaltext abgedruckten Schema ihren Niederschlag gefunden hat (Abb. 1).

Savage und White sagen mit Bezug auf die „Salmonella Group“: „Wir haben eine Gruppe von Bakterien vor uns, die fast sicher aus einem gemeinsamen Stamme entstanden ist und die sich in ihren Beziehungen zum Menschen und zum Tiere differenziert hat und sich noch ständig differenziert.“ In dieser Auffassung stimmen wohl die meisten deutschen Autoren mit ihnen überein.

Diejenigen Faktoren, die auf die Differenzierung, d. h. auf die Prägung der Typen einen bestimmenden Einfluß haben, sind in erster Linie die Species des Wirtes, die Krankheit des Wirtsorganismus und Umwelt-, z. B. klimatische Faktoren. Uhlenhuth hat in seinem Frankfurter Referat betont: „Es gibt unleugbar eine qualitative, auf die verschiedenen Tierspezies abgestimmte Pathogenität.“ Dem kann hinzugefügt werden, daß die Wirtsspezifität in der Regel auch mit einer Spezifität der Lokalisation und Pathogenese verknüpft ist. Der Breslaubacillus, der im Menschen fast nur toxische Fähigkeiten entfaltet, wirkt im Organismus der Tiere meist ausgesprochen infektiös. Ähnlich, nur nicht so gleichmäßig verhält sich der Gärtnerbacillus. Dem entsprechend sind die Krankheitsbilder und Lokalisationen bei Mensch und Tier ganz verschieden. Der B-Bacillus ist fast nur für Menschen pathogen, befällt Tiere auf natürlichem Wege nur selten und verursacht dann ein anderes Krankheitsbild. Die Typen Abortus equi und Abortus ovis sind art- und krankheitsspezifisch auf die Geburtswege und den seuchenhaften Abort der Stute und des Schafes eingestellt. Der Kälberparatyphus ist, wie schon in der tabellarischen Zusammenstellung der Typen hervorgehoben wurde, eine scharf umschriebene Krankheit der Kälber, als deren Erreger immer wieder zum Gärtnertypus gehörige Bacillen gefunden werden. Standfuß (6), der mit Entschiedenheit den Standpunkt der Spezifität dieser Typen vertritt, sagt ausdrücklich (S. 62): „Es gelingt nicht etwa, mit dem Erreger des Stutenaborts einen Kälberparatyphus zu erzeugen oder umgekehrt.“ Der Suipestifertypus wird überwiegend beim Schwein und zwar in bestimmten Organen und bei bestimmten pathologisch-anatomischen Veränderungen gefunden. Nicht anders wird es sich vermutlich mit dem Typus paratyphi alvei oder dem Psittakosebacillus verhalten. Gleiches gilt mit Sicherheit von dem Ferkeltyphusbacillus und dem Typus der paratyphösen Geflügelkrankheiten. Ja sogar innerhalb derselben Tierspezies können sich spezifische Anpassungen an das Jungvieh oder die ausgewachsenen Tiere und die dazu gehörigen Krankheiten ausbilden. Der Hühnertyphusbacillus überträgt sich unter natürlichen Bedingungen nicht ohne weiteres auf Kücken und der Kückenruhrbacillus nicht ohne weiteres auf die Hühner. In Holland, wo es viel Hühnertyphus aber keine Kückenruhr gab, soll die Kückenruhr erst bekannt geworden sein, als man zur künstlichen Brut überging. Vermutlich mußte erst die mit der künstlichen Brut zusammenhängende Veränderung der äußeren Bedingungen eintreten, um die natürliche Übertragung auf die Kücken zustande kommen zu lassen. Der Kälberparatyphus bleibt in der Regel (Ausnahmen s. Kap. VIII) auf die Kälber beschränkt und geht nicht auf die erwachsenen Rinder über, ebenso können bei seuchenhaften Gärtnerinfektionen der Rinder die Kälber verschont bleiben. Klimatische Einflüsse auf die Gestaltung des Typus sehen wir z. B. bei der C- oder Suipestifer-Hirszfeldgruppe, die bisher überwiegend in tropischen und subtropischen Ländern beobachtet worden ist und deren Entstehen außerdem anscheinend durch das

Vorhandensein gewisser Grundkrankheiten gefördert wird (Malaria, Syphilis, Febr. recurrens und exanthematicus).

Die Erfahrung lehrt eindeutig, daß mit allen diesen Angleichungen an bestimmte Wirte, an bestimmte Krankheitsbilder und Organe somatische Prägnanzen einhergehen, die in serologischen, biochemischen und kulturmorphologischen Differenzen ihren Ausdruck finden. Ja, es muß bei folgerichtiger Weiterentwicklung dieses Gedankens als möglich oder sogar wahrscheinlich bezeichnet werden, daß tatsächlich z. B. die bei Rattenepizootien [Lütje (6), David], beim Kälbertyphus und bei der menschlichen Fleischvergiftung züchtbaren Gärtnerbacillen jeweils gewisse Sondereigenschaften aufweisen, die mit verfeinerter Methodik noch nachweisbar sind.

Wir finden aber unter den beschriebenen Formen des Paratyphus auch solche, die durch die Unbeständigkeit des Krankheitsbildes oder der Eigenschaften des Bacillus ausgezeichnet sind, wie die meisten Formen der C-Gruppe. Oder es wurden als einmaliger Befund oder häufigeres Vorkommen Stämme als Typen beschrieben, die durch bestimmte serologische Eigenschaften (Sonderrezeptoren) gekennzeichnet waren, wie die genannten englischen Stämme. Auf diese Weise entstand jene verwirrende Fülle von Erscheinungsformen des Paratyphusbacillus, die nun gar unter dem Einfluß der individuellen Variabilität zu einem fast chaotischen Zustande zu führen droht und darum das Bedürfnis nach einer schärferen Zusammenfassung und Ordnung so allgemein macht.

Um sich nun in dem Gestrüpp der bekannt gewordenen Erscheinungsformen des Paratyphusbacillus nicht zu verlieren, sollte man zunächst den Begriff des Typus durch bestimmte Voraussetzungen fester zu umgrenzen suchen. Die Materie gestattet hierbei keine mathematisch-naturwissenschaftliche Definition. Die begrenzte Erfahrung und der praktische Zweck machen eine gewisse Willkür zur Notwendigkeit. Mit dieser Einschränkung wären als Typus diejenigen Erscheinungsformen des Paratyphusbacillus zu bezeichnen, die in bestimmten Tierarten (einschließlich Mensch) als Erreger charakteristischer, eindeutig ausgeprägter Krankheitsbilder konstant gefunden werden und bei frischer Isolierung aus solchen Krankheitsbildern konstante kulturmorphologische, biochemische und serologische Eigentümlichkeiten aufweisen. Die Festlegung auf den Begriff Typus kann nicht durch den Einzelfall erfolgen; denn bei diesem kann, obwohl ein klassisches, vollausgeprägtes Krankheitsbild vorzuliegen scheint, eine Variation im Spiele sein. Nur die breite Erfahrung und stete Wiederbestätigung des einheitlichen pathogenetischen und pathologisch-anatomischen Prozesses, des Krankheitsbildes und der Bakterieneigenschaften prägt den Typus. Entscheidender Wert wird bei dieser Definition auf das vollentwickelte, ausgeprägte Krankheitsbild gelegt, weil dieses die Entstehung von Variationserscheinungen am entschiedensten verhindert. Alle Erscheinungsformen des Paratyphusbacillus, die diesen Voraussetzungen nicht genügen, wären danach von der Kennzeichnung als „Typus“ auszuschließen und als „Varianten“ oder „Varietäten“ anzusehen. Das ist natürlich, wie erwähnt, in gewissem Sinne willkürlich, da ja auch die „Typen“ durch Variation entstanden zu denken sind. Aber die Typen sind nicht nur bakteriologisch in besonderem Maße gefestigt und konstant, sondern sie haben auch eine feste und konstante Beziehung

zu einem charakteristischen, voll ausgeprägten Krankheitsbilde. Zu den Varietäten und nicht zu den Typen würden daher z. B., soweit ich es bisher übersehe, die sämtlichen englischen Stämme gehören wie G, L, Newport, Stanley, Mutton, Reading, Binns, Derby; dazu gehört ferner mit Wahrscheinlichkeit der „Typus“ Berlin, über den zur Zeit noch zu wenig bekannt ist. Die englischen Stämme, in deren Besitz ich durch freundliche Vermittlung von Herrn Dr. Kauffmann gelangt bin, charakterisierten sich mir bei Ausspaltung durch die Buntheit des Koloniebildes und die Unsicherheit der Eigenschaften selbst innerhalb desselben Kolonietyps als ausgesprochene Übergangsformen. Wenigstens zeigten bei unserem eigenen klinischen Material die aus charakteristischen, voll entwickelten Krankheitsbildern herausgezüchteten Stämme auch in alten Kulturen nicht ein solches Verhalten. Kauffmanns Newportfälle zeigen auch klinisch, wie in Kapitel VI ausgeführt wurde, ein deutliches Abweichen vom Kieler Schema und bestätigen so die Auffassung, daß der Newport-„Typus“ nur eine Variante darstellt. Brown, Duncan und Henry unterscheiden einen „B. aertrycke, Mutton“ und „B. aertrycke, Newport“. Auf dem Boden unserer Definition des Typus erscheint es weiterhin zweifelhaft, ob bei ihrer Herauszüchtung charakteristisch-inkonstante Formen, wie der Voldagsen-,  $\beta$ -, Erzindjanbacillus als Typen und nicht vielmehr als Varietäten anzusehen sind. Savage und White S. 97, Table XLVII unterteilen ihre Supestifertype in: Paratyphoid C strains, Glässer and Voldagsen strains und Hog cholera and remaining strains, wobei jedoch zweifelhaft ist, ob diese Kennzeichnung in dem hier vertretenen Sinne beabsichtigt ist. Auch bei diesen Bacillen ist das zugehörige Krankheitsbild ganz unspezifisch und schwankend. Es erscheint widerspruchsvoll, nach allen Richtungen so atypische Formen als Typen zu kennzeichnen, und geeigneter, sie vorläufig nur als Standort- oder klimatische Varietäten anzusehen. Ähnliche Zweifel bestehen auf Grund unserer auf S. 80 und 98 mitgeteilten Erfahrungen gegenüber dem Freiburgbacillus<sup>1</sup>. Auch ob es einen „Typus“ murium oder „Typus“ ratti gibt, ist sehr ungewiß. Denn wenn auch der Löffler- und Danyszstamm — was vorläufig unsicher ist — gewisse Eigentümlichkeiten haben sollten, so sind damit die Voraussetzungen für die Bezeichnung „Typus“ murium oder ratti noch nicht erfüllt. Ich selbst konnte maßgebliche Unterschiede zwischen dem Löfflerschen und Breslau-, sowie zwischen dem Danyszschen und Gärtnerbacillus nicht feststellen. Die Benennung dieser Stämme mit den Namen der Autoren hat daher wohl nur ein historisches, aber kein praktisches Interesse, es sei denn, es ergäben sich sichere Unterschiede in der Pathogenität dieser Stämme gegenüber den zugehörigen Tieren einerseits und dem Menschen andererseits.

Suchen wir sodann die Typen zu ordnen, so kommen wir immer wieder auf zwei Grundformen zurück, die in ihrer reinen Erscheinungsform eine ausgesprochene Polarität zeigen: den B-Typ und den Breslautyp. Hat der B-Typ (beim Menschen) einen überwiegend infektiösen, nicht akut-toxischen Charakter, so gilt das Gegenteil vom Breslautyp. Ist der Breslautyp als

<sup>1</sup> Unser Freiburger-Stamm wurde uns (als erste Abimpfung von einem Seiffertschen Original-Freiburg-Röhrchen) von Herrn Professor Gildemeister freundlichst zur Verfügung gestellt. Der vom Freiburger Hygienischen Institut s. Z. direkt erbetene Freiburgerstamm ist bisher nicht eingetroffen.

Krankheitserreger im Tierreich außerordentlich verbreitet, so fehlt der B-Typ dort fast ganz. Ist der Breslautyp im Mäusefütterungsversuch in hohem Grade pathogen, so gilt das Gegenteil vom B-Typ. Gibt die B-Kolonie Schleimwallbildung, aber keine Verwurzelung, so ist es mit der Breslaukolonie genau umgekehrt. Diese Polarität und dieses gegenseitige Sichausschließen in Verbindung mit den markanten serologischen und biochemischen Unterschieden macht diese beiden Typen zu den ruhenden Polen jeder Einteilung, um die sich die anderen Typen in geringerer oder größerer Entfernung drehen, wobei sich ihre Bahnen in der verschiedensten Weise überschneiden.

Man muß sich der Versuchung widersetzen, dieses Bild näher ausmalen zu wollen. Im Beginn dieses Abschnitts wurden die bekanntesten Systeme aufgeführt. Es ist aber nicht meine Absicht, den bestehenden Systemen ein neues hinzuzufügen, weil ich die Materie in ihrer heutigen Gestalt und bis auf weiteres für nicht systematisierfähig halte. Vielmehr erscheinen mir alle bekannten Erscheinungsformen des Paratyphusbacillus als zufällig und von den innerhalb und außerhalb des Wirtsorganismus wirkenden Umständen bestimmt. Sie systematisieren zu wollen, wäre nur mit Interpolierung der Systematik, Physiologie und Pathologie der höheren Tiere möglich, d. h. also praktisch unmöglich. Alle bestehenden Systeme sind unter einseitiger Berücksichtigung einzelner biologischer Eigenschaften der Typen aufgestellt und darum naturfern. Sie schaden nichts, aber sie nützen auch nichts. Sie besagen nicht viel mehr als etwa die Einteilung einer Species nach der Größe oder Farbe der Individuen. Sie gewähren keinen befriedigenden Einblick in die Entwicklung innerhalb der Gruppe, weil diese größtenteils ortsbestimmt nebeneinander abläuft.

Die ordnende Hand muß sich daher heute damit begnügen, zwischen Typen und Varietäten zu unterscheiden und die Typen als gleich unter gleich nebeneinander zu setzen. Als ruhende Pole stehen in dieser Reihe der B- und Breslautyp mit ihren scharf getrennten, gegensätzlichen Eigenschaften. Um sie bewegen sich die anderen Typen unter verschiedenartigster Kombination der kulturmorphologischen, biochemischen, serologischen, pathogenen Eigenschaften. Es ist in vielen Fällen für das Verständnis und die Beurteilung der praktischen Bedeutung eines Typus sehr förderlich, methodisch zu untersuchen, ob er dem B- oder Breslautypus „nahesteht“. Zu den Typen zu rechnen wären nach dem heutigen Stande außer dem B- und Breslautyp: der Gärtner-, Suipestifer-Kunzendorf-, Abortus equi-, Abortus ovis-, Typhi suis-, Typhi gallinarum-, Pullorum-Typ. Diese Aufzählung erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit, zumal über manche Formen, wie den C-Bacillus, den Psittakose- und Paratyphus alvei-Bacillus zu geringe Erfahrungen vorliegen. Der Zusammenarbeit aller Beteiligten und der Zukunft bleibt es vorbehalten, diese Reihe der Typen zu vervollständigen oder, sofern dies nötig erscheint, einzuschränken. Hier kam es mehr auf die Festlegung der grundsätzlichen Linie an.

## XII. Diagnostik.

Die Aufgabe der bakteriologischen Paratyphus- und Fleischvergiftungsdiagnostik gliedert sich in die Anwendung geeigneter Kulturmethoden, den Nachweis pathogener Keime und die Ermittlung des vorliegenden Typus.

Bei der Verarbeitung von Material, das vom kranken Menschen stammt, werden die üblichen Ausstreichverfahren angewandt, die hier nicht aufgeführt zu werden brauchen. Von vielen Seiten wird die Anwendung von Anreicherungsverfahren empfohlen und über ausgezeichnete Erfolge berichtet (Müller; Rosen, Wagner, Saccharowa und Sabolewa; v. d. Hoeden; Killian; Havens; Silberstein; Clauberg). Die gebräuchlichsten Mittel sind Malachitgrün, Brillantgrün und Tetrathionat. Ich selbst habe mich von der großen Überlegenheit der Anreicherungsverfahren bei der Diagnostik aus dem Stuhle bisher nicht in vollem Maße überzeugen können. Zu berücksichtigen ist, daß die Ausbeute positiver Fälle eine Funktion der zur Untersuchung verfügbaren Zeit und der besonderen Eignung des Untersuchers ist. Wo ein ungünstiges Verhältnis der Zahl der Untersuchungsproben zur Zahl der qualifizierten Untersucher besteht und wo es an der nötigen Zeit zur sorgfältigen Durchsicht der Originalplatten fehlt, werden Anreicherungsverfahren sicherlich wertvolle Dienste leisten<sup>1</sup>. Das gleiche gilt dort, wo nicht stetige, sehr erfahrene und sorgsame Untersucher mit der Durchsicht und Abimpfung betraut werden können. Großen Vorteil bringen die Anreicherungsverfahren dagegen unter allen Umständen bei der Untersuchung von verdächtigen Nahrungsmitteln, wie Wurst- und Fleischwaren. Die Wahl des Nährbodens für das Originalausstreichen des Materials — Endo-, Drigalski-, Gaßnerplatte o. a. — dürfte eine Frage des persönlichen Geschmacks und ohne größere Bedeutung sein.

Verdächtige Kolonien gestatten bei positiver Probeagglutination (s. unten) bereits eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose; über den Typ kann man in günstig liegenden Fällen nach weiteren 24 Stunden ein Urteil haben. Möglichst frühzeitige Abimpfung einer kleinsten Materialmenge der verdächtigen Kolonien auf Sektoren von Kulturschalen gestattet schon am frühen Nachmittag<sup>2</sup> das Anlegen einer bunten Reihe unter quantitativ gleicher Beimpfung, Ansetzen des Lysinversuchs nach Sonnenschein, Ausspatelung zur Erzielung von Einzelkolonien, Anlegen der erweiterten bunten Reihe und einer Gelatinekultur, Beimpfung von Nährböden zur Prüfung des Verwendungsstoffwechsels und eines zur Trennung der wichtigsten Typen dienenden Einzelnährbodens, wie des Diammoniumphosphat-Bromthymolblauröhrchens. Wir selbst begnügen uns mit einer Auswahl dieser Verfahren. In der humanmedizinischen Diagnostik handelt es sich meist um eine Entscheidung zwischen dem B-, Breslau- oder Gärtnertypus, und dies läßt sich in der Regel nach 48 Stunden mit Hilfe der Schleimwallbildung auf der Originalplatte, des Verhaltens gegen Traubenzucker, Milchzucker (oder Saccharose), Lackmusmolke, Sternbouillon, Rhamnosemolke, Geruchprüfung, Indolprobe, Beweglichkeitsprüfung, Lysinversuch und Probeagglutination entscheiden. Hieran schließt sich dann die Prüfung auf Verwurzelung, Verhalten in Mannit, Dulcitol und Arabinose, Austritierung im

---

<sup>1</sup> Das Ansetzen der Anreicherung braucht zwar ebenfalls viel Zeit, kann aber auch von weniger erfahrenen Personen ausgeführt werden.

<sup>2</sup> Ich halte dieses Verfahren für besser, als wenn die Kolonie, die oft auf dem ganzen Plattensatz die einzige verdächtige ist, im ganzen abgenommen und auf dem Umweg über eine Aufschwemmung zum Anlegen der ganzen bunten Reihe usw. benützt wird. Es ist oft wichtig oder lehrreich, die (auf der Originalplatte stets angezeichnete) Kolonie am nächsten Tage und weiterhin noch im wesentlichen erhalten zu haben und näher beurteilen zu können (Schleimwall, Verwurzelung).

Röhrchen oder Neisserschen Blockschälchen, Fütterungsversuch. In der Praxis kommt man in vielen Fällen mit noch weiterer Vereinfachung aus, ohne die Exaktheit des Ergebnisses zu gefährden.

Was die serologische Grunddiagnose und Differenzierung anlangt, so möchte ich hinsichtlich der Technik vor allem der Objektträgeragglutination das Wort reden. Sie ist nicht nur ein vorläufiger Ersatz, sondern eine Erweiterung der Röhrchenagglutination, da die Agglutination als solche in hohem Maße ein Oberflächenphänomen darstellt und auf dem Objektträger charakteristischer ausfallen kann als im Röhrchen (daher die Richtigkeit des Prinzips der M. Neisserschen Schälchenagglutination). Die Behandlung von Kaninchen mit mehreren natürlichen (nicht nach Andrewes zerlegten) echten B-Stämmen führt zu einem Serum, in dem sicherlich über 99% aller vorkommenden Paratyphusbacillentypen und -varianten auf dem Objektträger Agglutination ergeben. Da schwache Agglutinationen schwer erkennbar sind, muß der Objektträger, wenn die Agglutination beim Ansetzen negativ zu sein scheint,  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde in der feuchten Kammer (Petrischale mit angefeuchtetem Fließpapier auf dem Boden, darauf 2 Träger für den Objektträger) im Brutschrank stehen und außerdem stets mit der Lupe (aplanat., 6fach) betrachtet werden. Mit Hilfe eines solchen übergreifenden Serums läßt sich die wichtigste Feststellung treffen, ob überhaupt ein Bacterium der Paratyphusgruppe vorliegt. Ein gleichzeitig mit diesem Serumtropfen und der Kontrolle angesetzter Gärtner- und Breslauserumtropfen läßt meist durch den Vergleich der drei Tropfen den vorliegenden Typus zutreffend kennzeichnen. Denn das Gärtner Serum pflegt nur Gärtnerstämmen nennenswert zu agglutinieren, und das Breslauserum gibt bei dieser Methode mit B- und Gärtnerstämmen nur eine geringe oder gar keine Agglutination, während es Breslaustämme stark agglutiniert. Vorteilhafter wird es sein, wenn man sich zur Kontrolle der auf so einfachem Wege erzielten Ergebnisse auch monospezifische Sera für alle 3 Typen vorrätig hält, weil in ihnen die Mitagglutinationen nicht störend mitwirken. Am zweckmäßigsten dürfte zur Herstellung dieser Sera die Behandlung der Kaninchen mit dem monophasischen spezifischen Antigen sein, worauf dann noch nach Bedarf die Absättigung des so gewonnenen Serums mit den spezifischen Linien der wichtigsten anderen Stämme vorgenommen wird.

Erfolgt in den genannten Seris keine Agglutination, dann liegt entweder kein Paratyphusstamm vor, oder die Agglutination ist bei der frischen Herauszüchtung aus dem Körper gestört, oder es liegt ein seltenerer Typus oder eine Variante vor. Mit dem Aussprechen eines völlig negativen Resultats wird man vor allem dann zurückhaltend sein müssen, wenn die erweiterte biochemische Prüfung für die Echtheit des Stammes spricht. Sehr wichtig ist hier die Geruchsprüfung, auf die nochmals ausdrücklich hingewiesen sei. Auftreten des üblen Geruchs in der Kulturschale der Reinkultur (s. Kap. I, b, d) erlaubt bei negativer Probeagglutination ohne weiteres die Abgabe eines negativen Resultats, Fehlen des Geruchs erhöht das Verdachtsmoment auf Vorliegen eines Paratyphusstammes. Die anfängliche Inagglutinabilität eines frisch herausgezüchteten Stammes ist nicht leicht zu überwinden. Olitzki (3) nimmt als Ursache eine Schädigung des H-Antigens an, die entweder durch die gallensauren Salze (Kleinsorgen und Zusatz) oder durch die alkalische Reaktion der unteren Darmabschnitte zustande käme. Man kann zur Agglutinations-

prüfung in diesem Falle einen Versuch mit dem erhitzten Stamme machen (da das H-Antigen ja bereits zerstört ist) oder die Natur des Stammes durch Absorptionsversuche oder Tierversuch (Injektion und Rückzüchtung) zu bestimmen suchen. Meist verschwindet die Inagglutinabilität schon in der nächsten Passage, selten später.

Für die Erkennung seltener Typen braucht man die passenden agglutinierenden Sera, wie z. B. Suipestifenserum, die zweckmäßig stets vorrätig gehalten werden. Erinnert man sich jedoch der Fülle von Typen und Varianten, die bisher bekannt sind und zu denen jederzeit weitere hinzukommen können, so wird es praktisch nicht mehr möglich, monospezifische Sera für sie alle bereit zu halten. Ebenso aussichtslos wäre die Herstellung eines polyvalenten Serums durch Mischung aller dieser Seren schon wegen der zu großen Verdünnung, die die einzelne spezifische Linie dabei erfährt. Ob die Injektion aller spezifischen Linien auf ein Kaninchen zu einem praktisch befriedigenden polyvalenten Serum führt, läßt sich nicht vorhersagen.

Wohl aber kann man sich zur Behebung dieser Schwierigkeit der von Andrewes festgestellten Tatsache erinnern, daß die Stämme der Paratyphusgruppe bei Ausspatelung zwei serologisch verschiedene Kolonietypen ergeben, deren eine im wesentlichen das für den Typus spezifische, die andere das Gruppenantigen enthält. Elkeles (1) schlug daher vor, in den Fällen, wo ein mit den gebräuchlichsten natürlichen Seren (B, Breslau, Gärtner, Suipestifer) nichtagglutinierender Stamm aus dem Körper oder der Speise isoliert wird, diesen Stamm auszuspätern<sup>1</sup> und am nächsten Tage so lange einzelne Kolonien mit dem B-Serum oder einem Mischserum der vier Typen auf dem Objektträger zur Agglutination anzusetzen, bis man auf eine das Gruppenantigen enthaltende Kolonie stößt und damit eine positive Agglutination erhält. Damit ist die Paratyphusdiagnose gesichert, ohne einen Aufschub zu erleiden. Diese Methode hat uns in den seltenen Fällen, wo sie überhaupt bisher nötig wurde, wertvolle Dienste geleistet. Wenn tatsächlich einmal eine seltene Variante bei Herauszüchtung nur in der spezifischen Phase vorliegt — aus theoretischen Erwägungen dürfte das nie vollständig der Fall sein, doch zieht der praktische Zweck der Methode dem Suchen nach einer Gruppenkolonie eine Grenze — dann dürfte durch Subkultur das Gruppenantigen sich sehr schnell anreichern, wenn man vom Rasen und nicht etwa von der spezifischen Einzelkolonie weiterimpft. Dieser Weg erscheint mir um vieles gangbarer und einfacher als die Bereithaltung monospezifischer Sera aller beschriebenen Typen und Varianten, zumal deren Zahl prinzipiell unerschöpflich ist. Vor allem darf man bei der Beurteilung dieser Frage nicht aus dem Auge verlieren, daß echte Paratyphusbacillen, die mit den gangbaren Seren nicht agglutinieren, große Seltenheiten sind und daß unter diesen seltenen Fällen (die nicht B-, Breslau-, Gärtner-, Suipestiferstämme sind) natürlich vorkommende, vollständig monospezifische Stämme wiederum eine besondere Seltenheit darstellen. Unter Hunderten von Fällen wird einem Untersucher kaum ein Fall dieser Art begegnen. Daraus ist zu erkennen und verdient Berücksichtigung,

---

<sup>1</sup> Ausspateln = mit der Öse auf eine Platte so ausstreichen, daß möglichst viele einzeln stehende Kolonien entstehen. Wir nennen das „z. E. ausstreichen“ = zur Einzelkolonie-Bildung ausstreichen.

daß die praktische Seite dieser Frage vorläufig von sehr geringer Bedeutung ist.

Die Serodiagnose aus dem Krankenserum hat bei den B-Erkrankungen dieselbe große Bedeutung wie beim Typhus abdominalis, weil die Erreger vermöge ihrer Invasionskraft die Schranke des Darms durchbrechen und ins Blut und die Organe, namentlich Milz, Leber, Niere, gelangen und so eine kräftige Agglutininbildung anregen. Bei den unkomplizierten akuten Enteritiden der Breslau- und Gärtnerinfektion läuft die Krankheit lokal im Darm ab. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei diesen Fällen kein oder nur ein unbedeutender, diagnostisch meist nicht verwertbarer Titeranstieg gegenüber den Erregern eintritt. Nur wenn die Krankheit einen atypischen Verlauf nimmt — und das ist häufiger bei Gärtnerinfektionen der Fall — dann steigt auch der Agglutinationstiter gegenüber dem Erreger an; wie nicht anders zu erwarten, tritt hier, wie bei den anderen Paratyphusinfektionen, auch ein Übergreifen auf andere Typen ein. Bei den selteneren andersartigen paratyphösen Erkrankungen des Menschen (C, Suipestifer, Voldagsen, Newport u. a.) wird nach demselben patho-biologischen Prinzip die Stärke der Serumagglutination mit dem Erreger jeweils von dem lokalen oder invasiven Charakter der Erkrankung abhängen.

Im gesamten Tierreich, wo der lokale, akut toxische Charakter der natürlichen paratyphösen Erkrankung fast unbekannt ist und wohl stets eine Invasion in das Blut und die Organe stattfindet, muß es zur Ausbildung reichlicher Agglutinine kommen. Und in der Tat spielt in der modernen Veterinärmedizin die Paratyphus-Agglutinationsprüfung des Krankenserums für die Diagnose und noch mehr für die Beurteilung der Durchseuchung von Viehbeständen eine große und noch immer zunehmende Rolle. Aus diesen Gründen läßt sich die Bildung von Agglutininen auch der Diagnose aus verdächtigem Fleisch dienstbar machen, indem, wie es de Nobele schon empfahl, der Fleischsaft auf Agglutinine gegenüber den bekanntesten Typen geprüft wird.

Wird dem Laboratorium auf Paratyphus verdächtiges Fleisch oder ein anderes Nahrungsmittel eingeliefert, so empfiehlt sich folgendes Verfahren.

Fleisch oder Fleischwaren aller Art werden an der Oberfläche sorgfältig mit breitem erhitzten Spatel abgebrannt. Aus der Mitte der Fleischstücke wird in steriler Weise ein genügend großes Stück herausgeschnitten, das mit steriler Schere in kleinste Teile zerlegt wird. Diese Fleischstückchen werden steril in einen Erlenmeyerkolben gebracht, einige ccm austitrierte Brillantgrünbouillon hinzugefügt und gründlich durchgeschüttelt. Mehrere Ösen der Aufschwemmung werden sofort auf einen Satz Endo- (oder einen anderen Differenzialnährboden) Platten ausgestrichen. Zu der Aufschwemmung im Kolben kommen alsdann etwa 50 ccm Brillantgrünbouillon. (Die Brillantgrünbouillon wird vor jeweiligem Gebrauch aus der Stammlösung frisch angesetzt.) Diese Fleischaufschwemmung wird für 5 Stunden in den Brutschrank gestellt. Unter Vermeidung von Schütteln wird der Kolben dann herausgenommen, und von der Oberfläche der Aufschwemmung werden etwa 10 Ösen auf 3 Endoplaten fraktioniert mit dem Drigalski-Spatel ausgestrichen. In Fällen, wo das Fleisch dem äußeren Anschein nach als stark mit Saprophyten (*B. proteus*, *B. mesentericus* u. a.) durchsetzt vermutet werden kann, empfiehlt sich außerdem das

Anlegen eines zweiten Brillantgrünbouillonkölbchens (Br II) von dem ersten ähnlich dem zweiten Peptonkölbchen bei der Cholerauntersuchung<sup>1</sup>. Die zwei Brillantgrünkolben werden bis zum nächsten Tage weiter bebrütet und abermals fraktioniert ausgestrichen. Außerdem wird von der eingesandten Fleischprobe ein etwa haselnußgroßes Stück an 2 Mäuse verfüttert. Das nicht benutzte Fleisch wird im Eisschrank aufbewahrt, und am nächsten Tage werden die Mäuse erneut davon gefüttert. Wenn die Mäuse an Aufnahme von Fleisch nicht gewöhnt sind, dann wird es, feinst zerkleinert, mit Brotkrümeln gut vermengt. Befinden sich unter den eingesandten Proben auch Röhrenknochen, so werden diese mit 70<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igem Alkohol oberflächlich desinfiziert, zersägt und das Knochenmark ebenfalls mit Brillantgrünbouillon angereichert. Aus dem Fleisch kann ferner Preßsaft gewonnen und in steigenden Verdünnungen mit Aufschwemmungen von B-, Breslau-, Gärtner- und Suipestiferbacillen zur Agglutination angesetzt werden.

### XIII. Namengebung.

Durch F. Mauthner, den großen Sprachgelehrten, der das Wesen der Sprache gleichzeitig mit der visionären Kraft des Dichters gesehen und durchdacht hat, wissen wir, ein wie unvollkommenes, letzter Logik immer spottendes Werkzeug für die Erfassung konkreter Dinge die Sprache ist und bleiben muß. Ist sie doch ohne System und, ganz dem Zufall von außen preisgegeben, zugleich mit den Sinneswerkzeugen und dem Denkvermögen des Menschen geworden und gewachsen, ehe der erste ordnende Geist nach den Gesetzen der Sprache forschte und sie in Regeln zwang. „Noch heute wächst die Sprache allein durch Übertragen (*μεταφέρειν*) eines fertigen Wortes auf einen unfertigen Eindruck, durch Vergleichung also, durch diesen ewigen Akt des à-peu-près, durch dieses ewige Umschreiben und Bildlichreden, das die künstlerische Kraft und die logische Schwäche der Sprache ausmacht“ (Kritik der Sprache bei F. Meiner, Leipzig, 3. Aufl. II, S. 451). So gibt uns die Sprache niemals die Dinge selbst, sondern immer nur Bilder, und wenn irgendwo, so gilt für die Logik der Sprache und Sprachbegriffe der Goethesche Satz: „Der Mensch weiß niemals, wie anthropomorphisch er ist.“ Wir sollten also auch in der Benennung der Paratyphus- und Fleischvergifterbacillen von vornherein die in der Unvollkommenheit der sprachlichen Begriffs- und Wortbildung liegenden Schwierigkeiten mit in Rechnung setzen und an eine „logische“ und „allein richtige“ Terminologie nicht zu hohe Erwartungen knüpfen.

Geschichtlich ist festzustellen, daß schon lange bevor der Name Paratyphus von Achard und Bensaude geprägt wurde, die Bezeichnung „Enteritidibacillen“ in aller Form von A. Gärtner geprägt war, in aller Form, da der Name naturwissenschaftlich korrekt „Bac. enteritidis“ lautete und von A. Gärtner selbst dem Bacillus beigelegt wurde. Diese Bezeichnung wurde auch bald allgemein in die Fachsprache übernommen. Der Name charakterisierte die Krankheit zutreffend, da er den wichtigsten Teil des Krankheitsbildes und der krankhaften Veränderungen kennzeichnete, und war auch vom Standpunkt der Bakteriensystematik nicht zu beanstanden, da der Bac. enteritidis sich von

<sup>1</sup> Wir selbst erzielten in einem sehr ungünstig liegenden Falle solcher Art nur mit dieser Methode ein positives Ergebnis.

den damals bekannten, ihm im System nahestehenden Bacillen: dem Typhus- und Colibacillus, in allen Beziehungen deutlich unterschied. Die pathogene Bedeutung des Hogcholerabacillus für den Menschen war damals unbekannt. Sowohl nach der klinischen wie nach der bakteriologischen Seite hin traten jedoch terminologische Schwierigkeiten auf. Infektiöse Enteritiden von pathogenetisch und klinisch völlig übereinstimmender Art konnten, wie man erkannte, von anderen, später gefundenen, dem Gärtnerbacillus sehr ähnlichen, aber doch konstant von ihm verschiedenen Bakterien erzeugt werden: Breslau-, Suipestifer-, verschiedene C-Bacillen. Es gab also nicht nur eine, sondern mehrere Arten „Enteritisbacillen“. So kam es, daß im Sprachgebrauch die einfache Bezeichnung „Bac. enteritidis“ immer seltener angewandt wurde und daß man, im Gegensatz zu dem sonstigen Brauch in der Bakteriologie, entweder von „Gärtnerbacillen“ sprach oder den Namen des Bacteriums mit dem Autornamen zusammen gebrauchte. Die einfache Bezeichnung „Enteritisbacillen“ oder „Bac. enteritidis“ für Gärtnerbacillen ist heute, von einigen ausländischen Autoren abgesehen, ganz ungebräuchlich. Vielmehr hat die Bezeichnung „Enteritisbacillen“ für den Sprachgebrauch durch die Kieler Schule einen anderen Sinn bekommen: sie kennzeichnet die Gruppe der bakteriologisch dem Paratyphusbacillus nahestehenden Stäbchen, die aber nicht das infektiös-paratyphöse, sondern das toxisch-gastroenteritische Krankheitsbild beim Menschen auslösen und sowohl für den Menschen wie das Tier pathogen sind. Wenn es auf diese Weise zwar möglich ist, von einem B. enteritidis Gärtner und einem B. enteritidis Breslau zu sprechen, so entstehen neue Schwierigkeiten bei der Benennung anderer Enteritiserreger, wie der Suipestifer- und C-Bacillen, weil das durch sie erzeugte Krankheitsbild nicht so regelmäßig das der akuten Gastroenteritis ist (s. Kap. VI). Auch Bitter (3) bezeichnet diese Arten nur als „Bacterium paratyphi C (Neukirch)“ und „Bacterium suipestifer“ ohne den Zusatz „enteritidis“. Diese Arten bilden mit ihrem beim Menschen teils lokal-toxischen, teils invasive Vermögen den Übergang zu dem Paratyphus B-Bacillus, der überwiegend invasive und wenig enteritisch-toxische Wirkung entfaltet.

Wie ist es gekommen und wie ist es zu rechtfertigen, daß der Name Paratyphusbacillen kennzeichnend für die ganze Gruppe einschließlich der Enteritisbacillen in engerem Sinne geworden ist?

Zufall und Wesentliches, Irrtum und Richtiges, Blickfeld, Erfahrungsbild und grundsätzlicher Standpunkt des einzelnen Untersuchers haben zu ihrem Teil die Entwicklung beeinflußt. Schottmüller hielt anfangs seine Paratyphus B-Bacillen für identisch mit den Gärtnerbacillen (s. Kap. „Geschichtliches“). Er sowie Uhlenhuth und seine Schule vertreten bis auf heute die Unität der Paratyphusbacillen, und Uhlenhuth hat mit Seiffert diese Ansicht in den letzten Jahren zu stützen gesucht. Seligmann rechnet die Breslaubacillen zu den Paratyphus B-Bacillen. Auch amerikanische Autoren sprechen vom B. paratyphosum B (Aertrycketype) (s. z. B. Branham [4] und Branham, Robey und Day). Die Kieler Schule, vor allem L. Bitter (3), verlangt, daß „unsere krankheitserregenden Bakterien, soweit sie trennbar sind, den Namen der Krankheit tragen sollen, die sie hervorrufen“. Darum fordert er die Bezeichnung Bact. enteritidis Gärtner und Breslau und fordert die bewußte Weglassung von „Paratyphus“, weil diese Keimarten kein paratyphöses Bild zu erzeugen vermögen. Nur Erkrankungen dieser letzten Art dürfe der Zusatz

„Paratyphus“ beigelegt werden. Ihm folgt ein großer Teil der Human- und Veterinärmediziner. Die englischen Autoren, die unabhängig von dieser Entwicklung in Deutschland zu einer gleichen Trennung der enteritischen und paratyphösen Erkrankungen gelangt sind, ähnlich auch die japanischen Autoren, verzichten auf zusammenfassende Kennzeichnungen im Namen und benennen meistens die Keime „*B. paratyphosus* B, *B. aertrycke*, *B. enteritidis* (mit oder ohne Zusatz von „Gärtner“), *B. suipestifer*“. Elkeles (3) kam auf Grund klinischer und serologischer Erfahrungen sowie seiner Beobachtungen bei Variabilitätsstudien, beim Kultur- und Tierexperiment (Kap. VI, X) zu der Überzeugung, daß alle genannten hierhergehörigen Typen und Varianten eine einheitliche Gruppe darstellen, deren vollkommenster und namentlich in seinem antigenen Verhalten umfassendster Vertreter der *B-Bacillus* ist. Er kam weiterhin zu der Überzeugung, daß, wenn alle diese Erscheinungsformen nicht durch ein einheitliches, bezeichnendes Kennwort zusammengefaßt würden, sie ohne Notwendigkeit und zum Schaden des Verständnisses und der Verständigung vollkommen auseinanderfallen müßten. Denn wer sollte aus dem Namen *Bac. abortus equi* oder *Bac. suipestifer* oder *Bac. psittacosis* oder *Bac. breslaviensis* oder *Voldagsen* usw. die enge Zusammengehörigkeit untereinander und zu dem *Paratyphusbacillus* erkennen! Durch diese Art der Bezeichnung wird schließlich das ganze Gebiet nicht nur den Ärzten und Tierärzten völlig unfaßbar, sondern auch den Fachbakteriologen die Übersicht äußerst erschwert. Elkeles will daher allen Arten das Kennwort „paratyphosus“ beigegeben wissen und schlug, da er im Prinzip auf dem Boden der Kieler Lehre steht, die Namen *Bact. paratyphosum* B, *Bact. paratyphosum enteritidis* Gärtner und *Bact. paratyphosum enteritidis* Breslau vor. Diese Bezeichnung drückt die bakteriologische Zusammengehörigkeit der ganzen Gruppe aus, kennzeichnet das durch die wichtigsten Fleischvergifter (*Enteritisbacillen*) erzeugte Krankheitsbild und begreift, da sie sich im übrigen nicht festlegt, das Vorkommen der praktisch nicht seltenen klinischen und bakteriologischen Übergangsformen ein. Nach diesem Grundsatz wären die Namen aller anderen Typen zu bilden: z. B. *B. paratyphosum suipestifer*, *C, vituli, abortus equi* usw. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Lütje (6), dessen Ansicht als eines Vertreters der Veterinärmedizin und vorzüglichen Kenners der Tierparatyphosen für die Humanmediziner sehr lehrreich ist und daher hier etwas ausführlicher wiedergegeben sei: „Ist auch das Wort *Paratyphus* ursprünglich ein klinischer Begriff analog der Bezeichnung *Enteritis*, so muß doch der Kliniker sich mit der Tatsache abfinden, daß hieraus ein derartig starker bakteriologischer Begriff geworden ist, daß er sich aus der allgemeinen Vorstellung nicht mehr herausnehmen läßt. Arzt wie Tierarzt hat bei Nennung des Namens *Paratyphusbakterien* sofort einen Zusammengehörigkeitsbegriff für eine Reihe verwandter Typen. Hierunter fallen auch die Fleischvergifter. Sie aber als *Enteritisbakterien* losgelöst vom Verwandtschaftsnamen zu benennen, weil sie beim Menschen vorwiegend eine toxische *Enteritis* verursachen, bei Tieren aber nicht, halte ich für abwegig. Den Erreger von Abort, septischer Pneumonie, Arthritis oder einer typhusähnlichen Allgemeinerkrankung generell als *Enteritisbacterium* als *concessio ad hominem* zu bezeichnen, ist zuviel des Entgegenkommens an die Historie. Das Wort *Typhus* billige ich allein dem Erreger der bekannten menschlichen

Infektionskrankheit zu, das Wort *B. paratyphi* nur der typhös verlaufenden Infektionskrankheit des Menschen. Bei Fleischvergiftern möchte ich das Wort Enteritisebakterien im Grundstamm verlassen, aber als Zugeständnis gegenüber dem inneren Kliniker das Wort *paratyphi* gegen die Bezeichnung *Bacterium paratyphosum* eintauschen mit dem Zusatz *enteritidis*. Es hieße dann z. B. *Bacterium paratyphosum Enteritidis Gärtneri*. Allgemeinverständlich. Ein nicht sporenbildendes Kurzstäbchen aus der Familie der Paratyphaceen<sup>1</sup> als Ursache einer Enteritis zuerst von Gärtner ermittelt.“ Dann Beispiele:

„1. *B. paratyphosum bovis* = *Bacterium paratyphosum Enteritidis Gärtneri* beim Menschen

2. *B. paratyphosum equi* = Stutenaborteerreger pp.

3. *B. paratyphosum suis suipestifer* oder Kunzendorf.

4. *B. paratyphosum suis Voldagsen*.

5. *B. paratyphosum ovis* usw.“

„... Diese Typen traditionell als *Bacterium paratyphosum B.* zu bezeichnen, gäbe Anlaß zu Verwechslungen mit dem nur beim Menschen vorkommenden Schottmüllertyp, dem spezifischen Typus *hominis*. Meine Auffassung dürfte durch diese kurze Darstellung verständlich sein. Sie trägt praktischen Gesichtspunkten Rechnung.“

Gegen diese Benennung (Elkeles, Lütje) hat L. Heim (2) eingewandt: „Krankheitserreger beim Tier oder Fleischvergifter des Menschen, die keine Paratyphus B-Bacillen sind, dürfen diesen Namen nicht tragen; sie dürfen nicht *Bact. paratyphosum enteritis Gärtner* bzw. *Breslau* — was außerdem dem Gebrauch der Zweinamengebung zuwiderläuft — genannt werden, wie es Elkeles (4) u. a. taten.“ Herr Professor Heim hatte die Freundlichkeit, mir auf meine Bitte seine Ansicht brieflich noch näher zu begründen. Er schrieb: „In der Systematik der Zoologie wie der Botanik ist der Grundsatz der Zweinamengebung, der „binären Nomenklatur“, wie es fremdwörtlich heißt, von Linné übernommen und von ihm und seitdem von allen Naturwissenschaftlern streng durchgeführt worden. Infolgedessen muß er auch von den Medizinern in der Bakteriologie befolgt und eingehalten werden. Es heißt: *Homo sapiens*, *Mus rattus*, *Mus musculus* usw., *Triticum sativum*, *Rosa canina* usw. Daß hie und da statt 2 Worten 3 stehen ist nur eine scheinbare Abweichung. In der Systematik folgt auf den Speciesnamen der Name des Gebers, also *Triticum sativum Lmk* (= Lamarek), *Rosa canina L.* (= Linné); nun zugleich als Beispiel für die seltene und nur scheinbare Dreinamigkeit: *Neottia Nidus avis Rich.* (= Marie Richard), die Vogelnestwurz; *Erythronium dens canis L.* (= Linné), die Hundszahnlilie, *Scilla non scripta Hoffmannsegg et Link*, das Hasenglöckchen, eigentlich die nicht beschriebene Meerzwiebel.

<sup>1</sup> L. Heim (2) beanstandet den viel gebrauchten Ausdruck „Paratyphaceen“, „weil das Wort von Typhaceen abgeleitet ist, dieser Name aber bereits für die Rohrkolbengewächse vergeben ist.“

Bei Lütje und Januschke bin ich der Bildung „breslöide“ begegnet. Diese Form ist sprachlich nicht möglich, da „Bresl“ nicht den Stamm des Wortes *Breslau* bildet. Man wird dabei an die allerdings nicht mehr zu beseitigenden Verbindungen des Wortes *Röntgen* erinnert, das, weil es auf „en“ endigt, wie ein Zeitwort gebraucht wird. Man bildet von *Röntgen*: ich röntge, du röntgst ..., röntgen, geröntgt! statt ich röntgene, röntgenen, geröntgent.

Für uns kann es also nur heißen *Bac. enteritidis* Gärtner und *Bac. breslaviensis*, aber hier nicht Kaensche, weil dieser nicht diesen Namen gegeben hat.“ Bei der Autorität des verehrten Meisters der Bakteriologie schien es mir von Belang, seine Ausführungen vollständig wiederzugeben. Wir müssen uns aber die Frage vorlegen, wie wir den unveränderten Grundsatz der Linné'schen Zweinamengebung mit den neuzeitigen Forschungen auf dem Paratyphusgebiet in Einklang bringen sollen. Schon die Bezeichnung *Bacterium paratyphi* A und B, gegen die bisher kein Einspruch erhoben wurde, durchbricht das Prinzip. Statt A und B dürften nur die Gebernamen stehen. Was aber diesen Bacillen recht ist, sollte den anderen billig sein. Danach müßte *Bact. paratyphi vituli* terminologisch zulässig sein. Wenn diese Bezeichnung von uns nicht gewählt wird, so unterbleibt das wegen der Verschiedenheit der Pathogenese und pathologischen Anatomie der entsprechenden menschlichen und tierischen Erkrankung. Für „paratyphi“ wird dagegen „paratyphosum“ vorgeschlagen, weil aus diesem Kennwort im Sprachgebrauch zum mindesten auch ein „starker bakteriologischer Begriff“ (Lütje) geworden ist und weil außerdem nach der hier vertretenen Ansicht der B-Bacillus ein Variationszentrum (Andrewes und Winslow) für den Streuungskreis der genannten Typen und Varianten darstellt. Auf den Wortstamm „paratyph“ beim sog. Kälbertyphusbacillus und den anderen Typen ganz verzichten, hieße die natürliche Zusammengehörigkeit im System der Bakterien künstlich sprengen, statt, wie es doch wohl richtiger wäre, sie schlagartig mit dem einen Wort auf die kürzeste und prägnanteste Weise zu beleuchten. Da dieser naturwissenschaftlich und praktisch gleichermaßen bedauerliche Verzicht nur um des Prinzips der Zweinamengebung willen geschähe, so müssen wir uns fragen, ob die strenge Durchführung dieses Prinzips überhaupt noch den neuen Forschungsergebnissen der Variabilität und Typendifferenzierung gerecht wird und ob nicht die zeitgemäße Lockerung und Erweiterung des Prinzips gerade seiner Erhaltung förderlicher wäre. Auch in der Botanik hat man schon seit langem zur notwendigen Ergänzung der Genera und Spezies die Subgenera zu Hilfe gerufen. Geringe Unterschiede innerhalb einer Art (Spezies), die sich konstant erhalten können, haben auch in der Botanik zur Unterscheidung von „Varietäten“ geführt. Was wir als Varietäten ansehen, das sollten wir sinnvollerweise auch in möglichst einfacher Form bei der Namengebung als solche kennzeichnen. Sollen wir z. B. beim Pneumokokkus die einzelnen Typen wegen ihrer unbezweifelbaren Verschiedenheit mit ganz fremden Namen belegen, obwohl die enge Zusammengehörigkeit durch Überführungsmöglichkeit des einen Typs in den anderen bewiesen ist? Es ist richtig, daß der Vergleich insofern nicht vollständig ist, als alle Typen Pneumonieerreger sind. Forscht man indessen genauer, so ergeben sich für die einzelnen Typen verschiedene Zahlen der durch sie am häufigsten erzeugten Krankheiten, so daß man bei ihnen in gewissem Grade nach dem Typus verschiedene pathogene Fähigkeiten annehmen kann, ähnlich wie es in stärkerem und beständigerem Maße bei den Paratyphusbacillen der Fall ist.

Als ein Ausweg aus dieser Schwierigkeit erscheint mir die von uns vorgeschlagene Namengebung, an der ich trotz des Einwandes L. Heims aus den genannten Gründen festhalten möchte. Wenn schließlich noch eingewandt werden sollte, daß der Name dann nicht in jedem Falle die Krankheit genügend

kennzeichnet, dann sei daran erinnert, daß wir in der Bezeichnung der krankheitsregenden Bakterien und Protozoen in dieser Beziehung sehr wenig konsequent gewesen sind. Neben nach der Krankheit orientierten Namen, wie *B. typhi* und *dysenteriae*, finden wir kulturmorphologisch, biochemisch, ortsbestimmte Namen in buntem Durcheinander wie *Spirochaeta pallida*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Bact. proteus*, *Bact. pyocyaneum*, *Diplococc. lanceolatus*, *Strept. lacticus*, *Bact. coli*. Man kann sich damit abfinden, daß die Erreger der drei klinischen Formen der Malaria streng nach dem Gesetz der Zweinamengebung als *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium immaculatum* bezeichnet werden. Aber man braucht diese Namengebung weder folgerichtig, noch kennzeichnend, noch einfach zu finden. Mit der für das ganze Paratyphusgebiet empfohlenen Festhaltung des Wortstammes „paratyph“ kann im übrigen vom Standpunkt des zu kennzeichnenden Krankheitsbildes bei den Fleischvergiftungen auch darum keine Ausnahme gemacht werden, weil die Fleischvergifter ein paratyphöses und die paratyphösen Bacillen ein Fleischvergiftungsbild erzeugen können (s. Kap. VI, X).

Wenn die Forscher sich grundsätzlich über die Zusammengehörigkeit der Paratyphustypen und ihre engen und untrennbaren Beziehungen zueinander einig sind, dann sollte eine Einigung über die Namengebung hier um so einfacher sein, als wir in der glücklichen Lage sind, die wichtigsten Namengeber noch unter uns zu sehen und ihre Zustimmung zu einer zusammenfassenden und ordnenden Benennung einzuholen. Eine solche Einigung müßte natürlich unter Beteiligung der ausländischen Autoren erfolgen. Mag auch Name nur Schall und Rauch sein, so ist doch nicht zu bezweifeln, daß eine klare, den zeitgenössischen Erkenntnissen gerecht werdende Namengebung viel Verwirrung beseitigen und eine Verständigung sehr erleichtern würde.

### Schlußwort.

Die vorstehende Darstellung des Paratyphus und der Fleischvergiftung sollte, wie in der Einleitung ausgesprochen wurde, im Zeichen des Fortschritts stehen, der auf diesem Gebiete in den letzten Jahren erzielt worden ist. Überblickt man an Hand der Übersicht, die hier gegeben wurde, den Stand der Forschung, so darf man mit ihren Ergebnissen zufrieden sein. Ausgestattet mit einer außerordentlich vervollkommenen diagnostischen Technik, ist sie in der Kenntnis der menschlichen und tierischen Paratyphosen soweit vorangekommen, daß sie hoffen darf, die wesentlichen Zusammenhänge richtig erfaßt und damit das feste Fundament für eine wirksame Bekämpfung dieser Krankheiten geschaffen zu haben. Der Versuch, das ganze Gebiet einmal zur besseren Übersicht hier auszubreiten, hat gezeigt, daß die verwirrende Fülle von Einzelheiten sich einem einzigen Entwicklungsgedanken willig und folgerichtig einordnet. Wir sehen, daß eine morphologisch, biochemisch, serologisch und pathogenetisch nahe verwandte Gruppe von Bakterien, die wir die Paratyphusbacillengruppe nennen und deren hervorstechendstes Kennzeichen die außerordentliche Variationsbereitschaft ist, in wechselndem Verhältnis den Menschen und seine Haustiere befällt und vom Menschen auf die Tiere, vom Tiere auf den Menschen übergeht. Die Variationsbereitschaft äußert sich in einer hohen Anpassungsfähigkeit an die Umweltbedingungen und erklärt die

außerordentliche Verbreitung im Tierreich und die Mannigfaltigkeit der Krankheitsbilder. Die Biegsamkeit der Anlage führt dabei zum Entstehen zahlreicher Typen und Varietäten von praktisch wichtiger Beständigkeit der bakteriologischen und epidemiologischen Eigenschaften. Die Typen und Varietäten sind wie die Gipfel eines Bergplateaus, die man nur von der gemeinsamen Hauptebene aus erreicht und die alle zu ihr zurückführen. Der Nebel, der über dieser Landschaft lag und die grundsätzliche Orientierung sowie viele Einzelheiten dem Auge verhüllte, hat sich zerteilt und gestattet der Forschung ein früher nicht erreichtes Maß der Übersicht und Erkenntnis. Mit ihr ausgestattet, dürfen wir voll Zuversicht an die weitere Arbeit gehen.

#### Literatur.

Gemeinsam bearbeitet mit Alice Schneider.

Bei der Zusammenstellung des Schrifttums gingen wir davon aus, daß die einschlägige Literatur bis zum Jahre 1913 bei Uhlenhuth und Hübener, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, 2. Aufl., 1913, Bd. 3, Verlag von Gustav Fischer, Jena zusammengestellt ist und daß u. a. die 98 Arbeiten umfassende Literatursammlung M. Müllers, Zbl. Bakter. 1918 I, 546 sowie die 137 Arbeiten umfassende Literatursammlung W. Gärtners, ebenda I. Abt. Orig. 87 (1923), 525 das weitere wesentliche Schrifttum bis zum Jahre 1922/23 enthält. Unsere Zusammenstellung umfaßt daher außer den in der Arbeit zitierten Veröffentlichungen aus früherer Zeit das einschlägige Schrifttum vom Jahre 1923 bis zur Gegenwart. Bei der Zusammenstellung sind wir durch Fräulein K. Liepmann aufs wirksamste unterstützt worden.

- Achard u. Bensaude: Infection paratyphoidiques. C. r. Soc. méd. Hôp. Paris 1896 und 1897
- Alessandrini, A. (1): Conservazione del virus di Danysz allo stato di virulenza per la distruzione delle arvicole. Ann. Igiene 33, No 3, 169—179 (1923).
- (2): Sulla patogenesi del tifo murino. Ann. Igiene 35, No 6/7, 558—578 (1925).
- et N. Sette: Conservazione quadriennale in sangue di coniglio del virus di Danysz allo stato di virulenza. Ann. Igiene 36, No 6, 433—440 (1926).
- Altmann u. Rauth: Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bacterium coli. Z. Immun.forschg 7 (1910).
- Amako: Untersuchungen über das Conradische Ölbad und den Bakteriengehalt der Organe gesunder Tiere. Z. Hyg. 66, 166 (1910).
- Amoss, H. L. (1): Experimental epidemiology. I. An artificially induced epidemic of mouse typhoid. J. of exper. Med. 36, Nr 1, 25—43 (1922).
- (2): Experimental epidemiology. II. Effect of the addition of healthy mice to a population suffering from mouse typhoid. J. of exper. Med. 36, Nr 1, 45—69 (1922).
- u. P. Haselbauer: Immunological distinctions of two strains of the mouse typhoid group isolated during two spontaneous outbreaks among the same stock. J. of exper. Med. 36, Nr 1, 107—113 (1922).
- Anderson, J. S.: Epidemic enteritis in Aberdeen due to food infections. J. of Hyg. 22, 89—99 (1923).
- Andrejew: Arb. Reichsgesdh.amt 33 (1910). Zit. nach Standfuß (6).
- Andrewes (1): Untersuchungen über Gruppenagglutination. Zit. nach Topley u. Ayrton. J. of Path. 25, 505 (1922).
- (2): Studies in group agglutination. II. The absorption of agglutinin in the diphasic salmonellas. J. of Path. 28, Nr 2, 345—359 (1925).
- and Neave: The nature and systematic position of B. paratyphosus C. Brit. J. exper. Path. 2, 157 (1921).
- Andrjewski, P.: Praktische Methoden zum Nachweis der Bakterienvermehrung im Fleisch und zur Erkennung vergiftungsgefährlichen Fleisches. Z. Inf.krkh. Haustiere 32, H. 2, 89—149 (1927).
- Anigstein, L. and Zofja Milińska (1): Investigation on jaundice of bacterial origin. J. trop. Med. 26, Nr 22, 337—340 (1923).

- Anigstein, L. and Zofja Milińska (2): Infektions Ikterus. Med. dóswiadcz. i spol. (poln.) **1**, 32—62 (1923).
- — (3): Untersuchungen über Gelbsucht bakteriellen Ursprungs. Zbl. Bakter. **91**, 383 bis 388 (1924).
- D'Antona, L.: Sul valore pratico del terreno di Wilson e Blair al glucosio solfito di bismuto-ferro per l'isolamento del bacillo del tifo dalle feci. Giorn. Batter. **4**, 323—328 (1929).
- Aoki, K. (1): Über eine agglutinatorische Analyse von Bacillen aus der Paratyphus-B-Gruppe, Hogcholera- und Paratyphus-A-Gruppe. Z. Immun.forschg **50**, H. 1/2, 126—145 (1927).
- (2): Über die agglutinatorische Typenbestimmung bei Paratyphus-B. Zbl. Bakter. Orig. **105**, H. 4/5, 181—182 (1928).
- (3): Über agglutinatorische Typen von Paratyphusbacillen, welche sowohl bei Menschen als auch bei Tieren vorkommen. Zbl. Bakter. Orig. **105**, 313—322 (1928).
- (4): Über den Newporttypus von Paratyphusbacillen. Zbl. Bakter. Orig. **105**, 322—326 (1928).
- (5): Über agglutinatorische Typen von Paratyphusbacillen, welche bei Fleischvergiftung nachweisbar sind (Bact. enteritidis Gärtner ausgenommen). Z. Hyg. **108**, H. 3, 554—566 (1928).
- u. T. Hayashi: Agglutinatorische Analyse von *B. breslaviensis*. Z. Immun.forschg **51**, H. 5/6, 435—457 (1927).
- u. Y. Ikegami, K. Shoji, K. Murakami, Y. Tazawa: Über Paratyphus-A-ähnliche Bacillen. Tohoku J. exper. Med. **5**, 6, 452—481 (1925).
- u. T. Konno: Über die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination. IX. Mitt. Beobachtung über die Mitagglutination von Typhus- und Paratyphus-B-Bacillen während der Immunisierung von Kaninchen mit Paratyphus-A-Bacillen. Tohoku J. exper. Med. **3**, Nr 1/2, 56—69 (1922).
- u. M. Kuroda: Über die agglutinatorische Analyse von Paratyphus  $\beta$  von Weil. Z. Immun.forschg **60**, 354 (1929).
- u. K. Sakai (1): Über von Hogcholerabacillen einseits, von Paratyphus-A-Bacillen andererseits schwer differenzierbare, in Japan vorkommende Paratyphusbacillen. Zbl. Bakter. Orig. **95**, H. 2/4, 152—157 (1925).
- — (2): Bakteriologische Untersuchung bei Ausbruch einer Nahrungsmittelvergiftung in einer Seidenspinnerei. Zbl. Bakter. **98**, 145—148 (1926).
- — T. Hayashi: Über die agglutinatorische Untersuchung von Bacillenstämmen europäischer Abstammung der Paratyphus-B-Gruppe nach unserem Schema. Z. Immun.forschg **52**, H. 5/6, 370—401 (1927).
- u. G. Takayanagi: Weitere agglutinatorische Analyse der Paratyphus-B-Gruppe (Paratyphus B Schottmüller und Mäusetypusbacillen). Z. Immun.forschg **50**, H. 1/2, 145—154 (1927).
- Arai, K.: Experimentelle Studien über die Ausscheidungswege der Paratyphus-B-Bacillen im Körper der Organismen. Zbl. Bakter. **90**, H. 4, 212—219 (1923).
- Arai, M. (1): An experiment of the route of elimination of the bacilli by experimental paratyphoid infection of rabbits. Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Tokyo **1**, 65—68 (1922).
- (2): On the reproducing paratyphoid bacillus infection by oral introducing in rabbits and its immunity. Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Tokyo **1**, 69—71 (1922).
- Arkwright, J. A. (1): Variation in Bacteria in Relation to Agglutination by Salts and by specific Sera. J. of Path. **23**, 358 (1920).
- (2): The value of different kinds of antigen in prophylactic „enteric“ vaccines. J. of Path. **30**, Nr 2, 345 (1927).
- (3): Microscopic Evidence of the different Manuer of Clumping of mortile Bacteria with somatic and flagellar Agglutinins. J. of Path. **30**, 566 (1927).
- (4): The relation of agglutination by specific serum to agglutination by acid. J. of Path. **31**, 665 (1928).
- u. Goyle: The relation of the „smooth-and-rough“ forms of intestinal bacteria to the „O“ and „H“ forms of Weil and Felix. Brit. J. exper. Path. **5**, 104—114 (1924).
- Arndt, F.: Bemerkungen zu einer Fleischvergiftung in Rothenbach, Schwarzwaldau und Forst im Kreise Landeshut. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **33**, H. 2, 11—12 (1922).

- Arnold, L. (1): Über keimtrennende Kräfte im Dünndarm. *Klin. Wschr.* **6**, H. 13, 607—609 (1927).
- (2): Food poisoning. *Illinois med. J.* **53**, Nr 5, 353—357 (1928).
- Arnold u. Singer: Susceptibility of gastro-intestinal tract to irritating action of Salmonella group of food-poisoning bacteria. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 833 (1927).
- Atkin (1): Some cultural characteristics exhibited by serological types of meningococci. *J. of exper. Path.* **4**, 325 (1923).
- (2): The significance of serological of gonococcus. *J. of exper. Path.* **6**, 235 (1925).
- Avenarius, C. P.: Über Meerschweinchen-Salmonellosen. *Nederl. Tijdschr. Hyg.* **2**, 163—175 (1927).
- Bachmann, Alois (1): Über das Vorhandensein anormaler Paratyphus-B-Bacillen in Tucumán. *Rev. Inst. bacter. Buenos Aires* **3**, No 2, 3—16 (1922).
- (2) Neue Rassen von Paratyphusbacillen. *Prensa méd. argent.* **9**, No 7, 161—162 (1922).
- et J. de la Barrero: *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, No 27, 756—758 (1923).
- Baerthlein, K. (1): Über Mutationserscheinungen bei Bakterien. *Arb. ksl. Gesdh.amt* **40**, 433 (1912).
- (2): Über die Mutation bei Bakterien und die Technik zum Nachweis dieser Abspaltungsvorgänge. *Zbl. Bakter.* **71**, 1 (1913).
- (3): Über bakterielle Variabilität, insbesondere sog. Bakterienmutationen. *Zbl. Bakter.* **81**, 369 (1918).
- Bahr, L. (1): *Arch. f. Bienenkde* **1922**.
- (2): Verslg Ges. dtsh. Naturforsch. *Innsbruck*, 22.—27. Sept. **1924**.
- (3): *Z. Inf.krkh. Haustiere* **27**, H. 4, 257—275 (1925)
- (4): Über das Endotoxin des Ratinbacillus und einiger Gärtnerstämme. *Vorl. Mittg. Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **36**, 231 (1926).
- (5): Paratyphus der Honigbiene. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1926**, 127.
- (6): Einige Untersuchungen über die Virulenzverhältnisse eines zur Paratyphusbacillen-gruppe gehörenden Bacteriums. *II. Mitt. Z. Inf.krkh. Haustiere* **30**, H. 3/4, 273—291 (1927).
- (7): Kurze Mitteilung über einige Untersuchungen von Soorparatyphus. *Gärtnergruppe-Bakterienarten. Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1919**, 214.
- u. Dyssegaard: Die Endotoxine der Paratyphus-Enteritis-Bakterien. *Zbl. Bakter. Orig.* **102**, H. 6/7, 268—297 (1927).
- Ball, N. u. Price-Jones: A laboratory epidemic in rats due to Gaertners bacillus. *J. of Path.* **29**, Nr 1, 27—30 (1926).
- Balogh, E. v.: Unter dem Bilde der toxischen Formen von Paratyphus verlaufende Typhusinfektionen. *Wien. klin. Wschr.* **35**, Nr 43, 844—845 (1922).
- Baltesanu, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, Nr 29, 931—932 (1922).
- et Gh. Tudoran (1): Essais de vaccination cutanée des souris contre le typhi-murium. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, No 12, 954 (1923).
- (2): Vaccination de la souris contre le bacillus typhi murium à l'aide d'un vaccin soluble. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, Nr 12, 867 (1924).
- Barlow: Fleischvergiftung in Grießbeckerzell und Kloten: zit. nach *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **35**, 305 (1925).
- Barnewitz: Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition. VI. Über die Bedeutung der Zahl der infizierenden Bakterien bei der Fütterungsinfektion. *Z. Hyg.* **102**, 164 (1924).
- Barth, E. (1): Kann die Differenzierung des Bacillus Paratyphus B in einen echten Paratyphus-B-Bacillus (Schottmüller) und in ein Bacterium enteritidis Breslau aufrechterhalten werden? *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, Beih. 1, 9—17 (1925).
- (2): Die Bakterien der Paratyphusgruppe. *Med. Klin.* **23**, Nr 38, 1445 (1927).
- (3): Die Anreicherung von Typhus- und Paratyphusbacillen auf Farbstoffnährböden. *Z. Hyg.* **109**, 611—615 (1929).
- Basenau: Über eine im Fleisch gefundene infektiöse Bakterie. *Arch. f. Hyg.* **20**, 242 (1894).
- Baylis, Adelaide: Further studies on the standardisation of bacterial vaccines by photometric methods. *J. inf. Dis.* **40**, Nr 4, 497—501 (1927).

- Beaudette, F. u. Ph. Edwards: The etiology of a canary bird epizootic. *J. of Bacter.* **12**, Nr 1, 51—55 (1926).
- Beck, A. (1): Die wissenschaftliche und praktische Bedeutung der serologischen Differenzierung der Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe unter besonderer Berücksichtigung eigener Untersuchungen mit monovalenten Euglobulin- und Albumin-Pseudoglobulinserien. *Z. Immun.forschg* **46**, 295—351 (1926).
- (2): Beitrag zu dem kulturellen, biochemischen, serologischen und tierexperimentellen Verhalten der Taubenparatyphusstämmen. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **35**, 124—138 (1929).
- u. W. Huck: Beitrag zu den „Coli-Typhus“-Erkrankungen der Haustiere. *Zbl. Bakter.* **92**, H. 5/6, 397—413 (1924).
- u. E. Meyer: Enzootische Erkrankungen der Tauben durch Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **30**, 15—41 (1926).
- Beckers, J.: Zur Frage der Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbakterien. *Hyg. Rdsch.* **1908**, Nr 6.
- Beckmann, K.: Eine neue Methode der Bakterienabtötung in den Gallenwegen bei Cholangitis bzw. Cholecystitis und Bakteriocholie. *Münch. med. Wschr.* **1928** **II**, 2042 bis 2043.
- u. Hürthle: Über eine Proteusepidemie in zeitlichem Zusammenhang mit einer Infektion einer zentralen städtischen Wasserleitung. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 39.
- Behnke u. Heuner: Eine Enteritisinfektion bei Kühen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **36**, Nr 24, 417—419 (1928).
- Belin, M.: Nouvelle technique de différenciation des Pasteurella et des paratyphiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, Nr 31, 1321—1322 (1927).
- Beller u. Henninger: Über das Vorkommen und die Differenzierung von Bakterien der Paratyphusgruppe bei der Viruspest der Schweine. *Zbl. Bakter. Orig.* **114**, 493 (1929).
- u. Latif: Bakterielle Kückenruhr (sog. weiße Ruhr) und ihre Beziehungen zur hämorrhagischen Septikämie. *Arch. Tierheilk.*, April **1929**, 60.
- Beniasch: Die Säureagglutination der Bakterien. *Z. Immun.forschg* **12**, 268 (1912).
- Bensted, H.: Experiments in agglutination and absorption with the Salmonella group of organisms. *J. Army med. Corps* **44**, Nr 1, 11—22 (1925).
- Bericht II. Tagg dtsh. Ver. Mikrobiol. Frankfurt a. M., 24.—26. Sept. 1925. „Paratyphus“, Referate und Aussprache. *Zbl. Bakter. I. Orig.* **97**, 219—333 (1926).
- Bermann, H. (1): Über das Vorkommen von Paratyphus-B- und paratyphusähnlichen Stämmen in Organen frisch geschlachteter, gesunder Tiere. *Z. Hyg.* **108**, H. 1, 54—60 (1927).
- (2): Erwiderung auf Herrn Dr. Glietenbergs Ausführungen zu meiner Arbeit: Über das Vorkommen von Paratyphus B usw. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, H. 9, 153 (1928).
- Bermbach: Erkrankungen von Menschen nach dem Genusse von Käse aus der Milch paratyphuskranker Kühe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, 358.
- Berndt, Paul: Beiträge zur Biologie des Paratyphus-B-Bacillus. Inaug.-Diss. 1924.
- Bernhard, Inkeri: Die Lagerung der Paratyphusbakterien in der Muskulatur und ihre Bedeutung für die Unterscheidung der intravitalen und postmortalen Infektion. Inaug.-Diss. Leipzig 1924. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **1925**, 220.
- Bernhardt, G.: Beitrag zur Frage der Fleischvergiftungserreger. Paratyphus-B-Bacillen vom Typus Voldagsen als Erreger menschlicher Fleischvergiftungen. *Z. Hyg.* **73**, 65 (1913).
- u. Ornstein: Über Variabilität pathogener Mikroorganismen. *Berl. klin. Wschr.* **1913**, 16.
- Besson, A. et V. de Lavergne: Les aertryckoses humaines. *Ann. Inst. Pasteur* **36**, Nr 6, 502—527 (1922).
- Beutter u. Mayser: Massenerkrankungen nach Genuß von Notschlachtungsmaterial und Leberwurst zu Kirchberg a. M. (Württemberg). Sonderdruck aus: *Württemberg. med. Korresp.bl.* **1928**, 7.
- Beyer: Fleischbeschau und bakteriologische Fleischuntersuchung. Kennzeichnung der ordentlichen Schlachtungen und der Notschlachtungen. Ein Vorschlag. *Dtsch. Schlachthofztg* **28**, 355—356 (1928).

- Bie, V.: Traitement vaccinothérapique des fièvres typhoïde et paratyphoïde. Acta med. scand. (Stockh.) **60**, 95—119 (1924).
- Bierotte u. Machida: Untersuchungen über Keimgehalt normaler Organe. Münch. med. Wschr. **1910**, 636.
- Bitter, L.: Drei interessante bakteriologische Typhusbefunde. Dtsch. med. Wschr. **1910**, 400.
- (1): Massenerkrankung an Gastroenteritis nach Genuß von geräucherten Makrelen, bedingt durch das Bacterium enteritidis Breslau. Z. Hyg. **90**, 388 (1920).
- (2): Zur Epidemiologie der durch Paratyphus-B-Bakterien verursachten Erkrankungen in Schleswig-Holstein. Zbl. Bakter. Orig. **85**, 110 (1921) u. Beiheft 68.
- (3): Zur Unterscheidung der Erreger von Enteritis und Paratyphuserkrankungen. Zbl. Bakter. **88**, H. 6, 435—455 (1922).
- (4): Über den klinischen Verlauf der durch Paratyphus-B- und Enteritis-Breslau-Bakterien bedingten Erkrankungen. Z. Hyg. **100**, 347 (1923).
- (5): Zur Frage der Verschiedenheit des Paratyphus-B-Bacillus und des Gastroenteritis-Stammes Breslau. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 226.
- (6): Frankf. Tagg **1925**. Zbl. Bakter. **97**, 320 (1926).
- u. Holtz: Die Bedeutung der Typentrennung in der Paratyphus-Enteritisgruppe. Arch. Tierheilk. **50**, 119—156 (1923).
- Weigmann u. Habs: Bestimmung der gebildeten Säuremenge zur Unterscheidung verwandter Bakterien. Rhamnosereaktion zur Differenzierung von Paratyphus-B- und Breslau-Bakterien. Münch. med. Wschr. **73**, Nr 23, 940—941 (1926).
- Blix, A. u. Schyke u. M. Tesdal: Zwei Epidemien von Gastroenteritis nach Genuß von infiziertem Käse gleicher Herkunft mit Nachweis eines Mikrobiom der Paratyphusgruppe (B. Aertrycke). Norsk Mag. Laegevidensk. **89**, 689—709 u. englische Zusammenfassung 1928. S. 707—709.
- Blume, C. A.: Über eine Hausepidemie von Paratyphus und die Behandlung von Bacillenausscheidern. Ugeskr. Laeg. (dän.) **89**, Nr 27, 599—601 (1927).
- Blumenthal, N.: Zur Biologie der Erreger des Paratyphus B und der Fleischvergiftung. J. de Microbiol. **4**, No 3, 195—204 u. deutsche Zusammenfassung 1927. S. 278—279.
- Boecker u. Kauffmann: Zur Differentialdiagnose zwischen den Typen Schottmüller und Breslau der Paratyphus-B-Gruppe. Z. Hyg. **109**, 464 (1929).
- Böhme, A.: Weiterer Beitrag zur Charakterisierung der Hogcholera- (Paratyphus-) Gruppe. Z. Hyg. **25**, 97 (1905).
- Bollinger: Vortrag auf der 4. Verslg. Ver. öffentl. Gesdh. pfl. Düsseldorf 1876 und im Ärzte-Ver. München 1880. Zur Ätiologie der Infektionskrankheiten, Sammlung von Vorträgen, Teil II, Vortrag 14. München 1881 bei Finsterlein.
- Bongartz: Z. Fleisch- u. Milchhyg. **21**, H. 10, 331 (1911). Zit. nach Standfuß (6).
- Bonne, W. u. S. Igel: Über die praktische Bedeutung der Schleimwallbildung zur Unterscheidung von Salmonella Schottmülleri und Salmonella Aertrycke (Breslau). Nederl. Tijdschr. Genesk. **1929** I, 2255—2261.
- Borchert, Alfred: (1) Über das Vorkommen von Bakterien aus der Paratyphusgruppe im Darmkanal der gesunden Honigbiene. Vergleichende biologische Untersuchungen an einigen aus der Biene stammenden Bakterienarten. Arb. biol. Reichsanst. Land- u. Forstw. **11**, H. 7, 507—565 (1923).
- (2) Z. Schädlingsbekämpfung **1923**, H. 2/3.
- Bourmer u. Doetsch (1): Bericht über gehäuftes Auftreten von Gärtnerinfektionen beim Rinde auf einem Gut. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **38**, H. 13, 229 (1928).
- (2): Über eine durch den Bacillus enteritidis Gaertner hervorgerufene Erkrankung in dem Rinderbestande des Gutes Karthäuserhof bei Koblenz und eine durch Käse verursachte Übertragung auf den Menschen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **38**, 389—391 (1928).
- Bowie, F. u. P. Kinloch u. J. Smith: Paratyphoid fever and Aertrycke enteritis in Aberdeen. A contrast. J. of Hyg. **25**, Nr 4, 444—452 (1926).
- Branham, Sara (1): Toxic products of Bacterium enteritidis and of related microorganisms. J. inf. Dis. **37**, Nr 4, 291—308 (1925).
- (2): A specific carbohydrate from Bacterium enteritidis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, Nr 4, 349—350 (1927).

- Branham, Sara (3): Antigens in culture filtrates of *Bacterium enteritidis*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, Nr 1, 25—27 (1927).
- (4): A gastro-intestinal poison produced by *Bacterium enteritidis* and by *Bacterium paratyphosum B* (Aertrycke type). J. of Bacter. **15**, Nr 1, 36—37 (1928).
- u. Eleanor Humphreys: Soluble antigens of *Bacterium enteritidis*. J. inf. Dis. **40**, Nr 4, 516—524 (1927).
- L. Robey u. L. A. Day: A poison produced by *Bacterium enteritidis* and *Bacterium aertrycke* which is active in mice when given by mouth. J. inf. Dis. **43**, 507 (1928). J. Bacter. **15**, 36 (1928).
- Bratlie, O. G.: Versuche über Veränderungen der Agglutinabilität eines Stammes von *Bact. enteritidis* Gaertner. Tierärztl. Rdsch. **1928 II**, 693—696.
- Braun, H.: Das Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 27.
- u. Cahn-Bronner (1): Die synthetischen Fähigkeiten verschiedener Bakterienarten. Zbl. Bakter. Orig. **86**, 196 (1921).
- — (2): Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entbehrlichkeit oder Unentbehrlichkeit des Sauerstoffes. Zbl. Bakter. Orig. **86**, 1, 196 u. 380 (1921).
- — (3): Über Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien. Klin. Wschr. **1922**, 1824.
- — (4): Der Verwendungsstoffwechsel pathogener Bakterien. Biochem. Z. **131**, H. 3/4 (1922).
- u. Goldschmidt (1): Die Brutschrankluft als Stickstoff- bzw. Kohlenstoffquelle für Typhus-, Paratyphus-B-, Shiga-Kruse- und Coli-Bacillen. Zbl. Bakter. Orig. **101**, 283 (1927).
- — (2): Die Bedeutung der Mineralien für den Stoffwechsel der Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe. Zbl. Bakter. Orig. **101**, 330 (1927).
- u. Fr. Mündel: Über den Erreger der Offenbacher Speiseeis-Epidemie. Klin. Wschr. **1927**, Nr 27, 1286.
- u. Salomon (1): Über den Fleckfieber-*Proteus-Bacillus* (Weil-Felix). Zugleich ein Beitrag zum Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. Zbl. Bakter. Orig. **81**, 20 (1918).
- — (2): Die Fleckfieber-*Proteus-Bacillen* (Weil-Felix). Ihr Verhältnis zueinander und zu Nicht-Fleckfieber-*Proteus-Stämmen*. Zbl. Bakter. Orig. **82**, 243 (1919).
- u. Schäffer: Ein Beitrag zur Frage der Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf Bakterien. Z. Hyg. **89**, 339 (1919).
- Breinl, F. u. M. Fischer: Variationserscheinungen in der Paratyphusgruppe. Z. Immunforsch. **35**, H. 1/2, 205—214 (1922).
- u. F. Hoder: Bakteriophagenwirkungen in der Paratyphusgruppe. Zbl. Bakter. Orig. **96**, H. 1, 1—8 (1925).
- Brekenfeld (1): Lebensmittelbakterien- und Vergiftungen. Zbl. Bakter. **99**, 353—385 (1926).
- (2): Über den Nachweis von Anaerobiern in Fleischwaren und deren Zusammenhang mit Magen-Darmstörungen. Z. Unters. Nahrungsmitt. **48**, H. 2, 174—175 (1924).
- (3): Eine Preßkopfgiftung und ihre Lehre. Zbl. Bakter. Orig. **110**, 139—147 (1929).
- Bretin et Forgeot: Epidémie de fièvre paratyphoïde transmise par lait. Lait **5**, No 49, 882—888 (1925).
- Breuil: Intoxication par des conserves de sardines à l'huile. Arch. Méd. nav. **112**, No 6, 494—496 (1922).
- Brinck, J.: Beiträge zur Paratyphusfrage mit besonderer Berücksichtigung des Kulturbildes der einzelnen Paratyphaceentypen. Zbl. Bakter. Orig. **104**, H. 5/6, 304 (1927).
- Brocq-Rousseau, Urbain et Barotte: Sur un paratyphique du cheval. Rev. gén. Méd. vét. **35**, 78—81 (1926).
- Bronfenbrenner, J. and C. Korb: On variants of *Bacillus pestis caviae* resistant to lysis by the bacteriophage. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, Nr 1, 3—5 (1925).
- Brown, H., J. Duncan and T. Henry: The differentiation of food-poisoning bacteria. J. of Hyg. **23**, Nr 1 (1924). Lancet **210**, Nr 3, 117 (1926).
- Brügge mann: Inaug.-Diss. Hannover 1916. Ref. Ellbg. Schütz, Jg. 37, S. 48. 1917. Zit. nach Standfuß (6).
- Brummund: Über eine Fleischvergiftungsepidemie. Z. Med. beamte **1909**, Nr 10.

- Bruns, Hayo u. W. Fromme: Über eine durch den *Bacillus enteritis* Gaertner bedingte Pferdefleischvergiftungsepidemie. *Z. Hyg.* **104**, H. 3, 398—407 (1925).
- u. Gasters: Paratyphusepidemie in einer Hammelherde; dadurch bedingte Massen-erkrankungen an Fleischvergiftung in Überruhr (Landkreis Essen). *Z. Hyg.* **90**, 263 (1919).
- Bugge u. Diercks: *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **32**. Zit. nach Karsten. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927**, 781.
- u. Kiessig: *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **22**, 69 (1912). Zit. nach Standfuß (6).
- Buice, W., H. Schester and R. Dienst: Occurrence of *Bacterium coli* of intestinal origin on hands of food handlers. *J. inf. Dis.* **40**, Nr 2, 348—351 (1927).
- Bumke, E.: Niere und Typhus. Beobachtungen an Typhus-Paratyphus-A- und B-Urinaryausscheidern. *Virchows Arch.* **256**, H. 2, 446—494 (1925).
- Burgess, W. L.: An outbreak of food poisoning caused by the *Bacillus Aertrycke*. *Proc. roy. Soc. Med.* **18**, Nr 10, sect. epidemiol. a. state med., 26. März 1925, 61—72 (1925).
- Burke, V. and Ch. May: Presumptive test for the etiologic factor in bacterial food poisoning. *J. amer. med. Assoc.* **79**, Nr 20, 1669—1674 (1922).
- Burnet, F. M.: The relationships between heat-stable agglutinogens and sensitivity to bacteriophage in the salmonella group. *Brit. J. exper. Path.* **8**, Nr 9, 121—129 (1927).
- Bushnell, L. D. and C. B. Hudson (1): Preparation of *Salmonella pullorum* antigens for complement fixation tests. *J. inf. Dis.* **41**, Nr 5, 383—387 (1927).
- (2): Complement fixation and agglutination tests for *Salmonella pullorum* infection. *J. inf. Dis.* **41**, Nr 5, 388—394 (1927).
- Buthmann: Ein Beitrag zur Frage der Verbreitung des *Bac. paratyphosus*. Inaug.-Diss. Gießen 1909.
- Cao: *Giorn. roy. Soc. Igiene* **1908**. Zit. nach Standfuß (6).
- Capeller, F.: Über eine eigenartige Paratyphus-B-Epidemie. *Dtsch. med. Wschr.* **50**, 574—575 (1924).
- Castellani, Aldo: (1) Action of bacilli of paratyphoid, dysentery and metadysentery groups on various starches. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, Nr 6, 509—511.
- (2): Further observations on the action of bacilli of the paratyphoid, dysentery and metadysentery groups on various starches. *J. trop. Med.* **30**, Nr 18, 229—230 (1927).
- Cazeneuve, P.: Les intoxications alimentaires et la protection des consommateurs. *Ann. Hyg. publ.* **2**, Nr 10, 577—585 (1924).
- Cech, K. M.: Metritis paratyphosa bei Kaninchen. Ein Beitrag zu den Paratyphuserkrankungen der Versuchstiere. *Zbl. Bakter. II* **71**, Nr 8/14, 314—318 (1927).
- Chilles: Zur Frage des Vorkommens von Bakterien in den Organen von Schlachttieren. Inaug.-Diss. Straßburg 1901.
- Clauberg: Zur Praxis der bakteriologischen Typhus-Paratyphusdiagnostik. *Zbl. Bakter.* **114**, 115 (1929).
- Cohn, Hans: Über die Beziehung des *Bacterium proteus vulgare* (Hauser) zur Fleischvergiftung. *Z. Hyg.* **103**, H. 3, 533—538 (1924).
- Combesco, D.: Recherches sur les modifications antigéniques du bacille paratyphique B. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, No 27, 732—733 (1924).
- Conradi (1): a) Eiskonservierung und Fleischvergiftung. *Münch. med. Wschr.* **1909**, Nr 18. b) Über den Keimgehalt normaler Organe. *Münch. med. Wschr.* **1909**, Nr 26.
- (2): Zur Pathogenese der Fleischvergiftungen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **20**, 105 (1909).
- v. Drigalski u. Jürgens: Über eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. *Z. Hyg.* **42**, 141 (1903).
- Cordes, W. u. E. Nauck: Beiträge zur Klinik und Bakteriologie des Paratyphus. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **28**, H. 6, 248—254 (1924).
- Cornils, E.: Über Perforationsperitonitis bei ambulanten Paratyphus. Anhang: Perforation einer isolierten Dünndarmtuberkulose, die vorher symptomlos verlief. *Dtsch. Z. Chir.* **187**, H. 5/6, 422—431 (1924).
- Cowan (1): Variation phenomena in streptococci, with special reference to colony form, haemolysin production, and virulence. *Brit. J. exper. Path.* **3**, 187 (1922).

- Cowan (2): Variation phenomena in streptococci: Further studies on virulence and immunity in mice and rabbits. *Brit. J. exper. Path.* **5**, 226 (1924).
- Crouzon, D. et S. de Sèze: Une petite épidémie de fièvre paratyphique B observée dans un milieu hospitalier chez des sujets récemment vaccinés. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **44**, No 13, 645—651 (1928).
- Dack, G. M., W. E. Cary and P. H. Harmon: Unsuccessful attempt to produce Salmonella intoxication in man. *J. prevent. Med.* **2**, 479—483 (1928).
- P. H. Harmon u. Irene Jazza: Negative results obtained on introducing heat-killed cultures of Salmonella aertrycke and Salmonella enteritidis into the intestinal tract of monkeys and other animals. *J. prevent. Med.* **2**, 461—478 (1928).
- E. O. Jordan and W. L. Wood: Experimental „food poisoning“ in monkeys with living paratyphoid bacilli. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 301—302 (1929).
- Dammann u. Stedefeder: Untersuchungen über Schweinepest. *Arch. Tierheilk.* **36**, 432 (1910).
- Damon, S. and L. Leiter: The possibility of human infection and intoxication by certain organisms of the salmonella group. I. Rate and extent of growth and physical changes produced in food by *Bacillus suispestifer*, *Bacillus pestis cavae*, *Bacillus sanguinarium* and *Bacillus anatum*. *Amer. J. Hyg.* **7**, 27—39.
- Danysz (1): a) Un microbe pathogène pour les rats. *Ann. Inst. Pasteur* **1900**. b) Immunisation de la bactérie charbonneuse contre l'action du sérum du rat. *Ann. Inst. Pasteur* **1900**.
- (2): Séance du 10. sept. 1917. *C. r. Acad. Sci. Paris* **165**, 378 (1917).
- David, H.: Über die Stellung der Ratinbakterien und anderer Rattenschädlinge zur Gärtner-Gruppe. *Zbl. Bakter. Orig.* **109**, 416—430 (1928).
- u. J. Agnesy: Beitrag zur Infektion durch Gärtnerbakterien bei Milchkühen. *Seuchenbekämpfung* **5**, 284—290 (1928).
- Daxenberger: Paratyphus als landwirtschaftlicher Unfall. *Z. Med.beamte* **42**, 266—270 (1929).
- Delanoe, P. et A. Paoletti: Infection gastro-intestinale á bacilles paratyphiques B causée par l'ingestion de saucisses. *Arch. Inst. Pasteur* **4**, No 4, 575—579 (1926).
- Demnitz, Alb. (1): Ein Beitrag zur Rolle des *Bacterium proteus* bei bakteriellen Nahrungsmittelvergiftungen. *Zbl. Bakter.* **98**, 141—145 (1926).
- (2): Zur Frage der Menschenpathogenität des *Bacterium suispestifer*. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1926**, 345.
- Deutsches Reich (1): Ergebnisse bakteriologischer Fleischuntersuchungen bei Schlachtieren im deutschen Reich während des Jahres 1922. *Veröff. Reichsgesdh.amt* **48**, 16—19 (1924).
- (2): Fleischvergiftungen im Jahre 1923. *Veröff. Reichsgesdh.amt* **48**, Nr 37, 680 bis 682 (1924).
- Dienes u. Wagner: Über Paratyphus-B-Infektionen. *Z. Hyg.* **87**, 157 (1918).
- Dimitrijevic-Speth: Eine spezielle physikalische Anreicherungsverfahren für *Bacillus paratyphi* „B“. *Zbl. Bakter.* **100**, 289—292 (1926).
- Dittmar, Fred: On some outbreak of enteric fever due to carriers of infection. *Proc. roy. Soc. Med.* **16**, Nr 1, sect. epidemiol. a. state med., 1—10 (1922).
- Djrup: Paratyphus und Milch. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **86**, 291—293 (1924).
- Dlugatsch, L. M.: Zur Frage der Klinik und der Epidemiologie des Paratyphus N. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, H. 3/4, 196 (1928).
- Doetsch (1): Ein Beitrag zur bakteriologischen Fleischuntersuchung. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **34**, 16 (1923).
- (2): Ergebnis der weiteren Untersuchungen anlässlich der Feststellung von Fleischvergiftungen in Rieder und Eltville. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, 62 (1927).
- Dräger: Erwägung zur Technik der bakteriologischen Fleischuntersuchung. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **37**, H. 9, 148 (1927).
- Drigalski: Über eine durch Genuß von Pferdefleisch veranlaßte Massenvergiftung. *Festschrift zum 60. Geburtstag von Rob. Koch.* S. 409. Jena: Gustav Fischer 1903.
- Conradi u. Jürgens: Über eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. *Z. Hyg.* **42**, 141 (1903).

- Drigalski u. Karsten: s. unter Karsten (4). Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 781.
- Duncan, J. T. (1): A „new“ salmonella from a case of enteric fever. *J. of Hyg.* **22**, Nr 4, 402 (1923/24).
- (2): The fermentation of salts of organic acids as an aid to the differentiation of bacterial types. *J. of Hyg.* **23**, Nr 1, 1—22 (1924).
- (3): The differentiation of food-poisoning bacteria. *Lancet*, 16. Jan. **1926**, 117.
- (4): On a bactericidal principle present in the alimentary canal of insects and arachnids. *Parasitology* **18**, Nr 2 (1926).
- Durham (1): On an epidemic of gastro-enteritis associated with the presence of a variety of the bacillus enteritidis (Gaertner). *Brit. med. J.* **1898** u. **1899**.
- (2): On the serum diagnose of typhoid fever, with especial reference to the bacillus of Gaertner and its allies. *Lancet* **1898**, 154.
- Ebert, B.: Über die serologischen Beziehungen des Bacillus typhi spermophilorum und Bacillus Danysz zu den übrigen Vertretern der Bakterien der Coli-Typhusgruppe und über ihre Variabilität. *Zbl. Bakter. Orig.* **94**, H. 5, 249—265 (1925).
- u. O. Schulgina: Über Paratyphus und Typhus bei Vögeln. *Zbl. Bakter.* **91**, 496—508 (1924).
- Ecker, E. E. and E. Megrail (1): Immunologic alteration of bacterium typhosum and of bacillus pestis-caviae by growth in sterile fixation abscesses. *J. inf. Dis.* **33**, Nr 4, 269—273 (1923).
- (2): Production of toxic substances in young cultures of single cell strains of Bacillus paratyphosus B. *J. inf. Dis.* **37**, Nr 6, 546—548 (1925).
- u. A. Rademaekers: Studies on the effect of certain toxic substances in bacterial cultures on the movement of the intestines. I. The effect of soluble toxic substances of young cultures of Bacillus paratyphosus B. *J. of exper. Med.* **43**, Nr 6, 785 bis 795 (1926).
- and Rimington: A preliminary study of the chemical nature of the toxic substances produced by the Salmonella group of organisms. *J. of Hyg.* **27**, 44—48 (1927).
- u. Wolpaw: The failure of a paratyphoid vaccine to confer specific resistance to paratyphoid intoxication. *J. prevent. Med.* **1**, Nr 2, 145—147 (1926).
- Eckert: Weitere Beiträge zum Vorkommen von Bacillen der Paratyphusgruppe im Darminhalt gesunder Haustiere und ihre Beziehungen zu Fleischvergiftungen. Inaug.-Diss. Gießen 1908.
- Edwards, Ph. and L. Rettger: The paratyphoid-B-suipester groups of bacteria. Studies in differentiation. *J. Bacter.* **13**, Nr 2, 73—97 (1927).
- Eickmann: Vertrieb von Ratten- und Mäusetypuskulturen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **35**, Nr 49, 803—804 (1927).
- u. K. Söntgen: Beitrag zur Technik der bakteriologischen Fleischuntersuchung. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **36**, 342—345 (1926).
- Elkeles, G. (1): El estado actual de los resultados de investigaciones hechas sobre el paratífus. *La medicina* **1926**, No 10.
- (2): Zur Typentrennung und Pathogenität in der Paratyphusgruppe. *Zbl. Bakter. Orig.* **97**, Beih., 295—299 (1926).
- (3): Über Paratyphus und Fleischvergiftung. Experimentelle Untersuchungen zum Kulturbild und zur Pathogenität mit besonderer Berücksichtigung der Kieler Lehre. *Zbl. Bakter. Orig.* **98**, 326 (1926).
- (4): Über das Kulturbild und die Pathogenität der Paratyphusbacillen. *Klin. Wschr.* **5**, Nr 34, 1570 (1926).
- (5): Ber. 12. Tagg „d. Ver.igg Mikrobiol.“ Wien **1927**. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, Beih. 14, 189 (1927).
- (6): Die paratyphöse Gastroenteritis als Einzelerkrankung. *Zbl. Bakter. Orig.* **106**, 41—58 (1928).
- (7): Berh. Verl. mikrobiol. Ges. **1928/29**, 45; *Zbl. Bakter. Ref. I* **92/94**.
- (8): Über die Berliner Fälle von Papageien-Krankheit und den derzeitigen Stand der Psittakosis. *Münch. med. Wschr.* **1930**, H. 4.
- Engelmann: Bericht über mehrere Fälle von Enteritisinfektionen bei Schlachttieren unter besonderer Berücksichtigung einiger Verfahren zur Feststellung intravitale Infektion des Fleisches geschlachteter Tiere. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **33**, 180—184 (1923).

- Erban: Ein Beitrag zur Wallbildung der Paratyphusbakterien. *Z. Vet.kde* **40**, 304—306 (1928).
- Ermengem, van: Zit. nach Uhlenhuth und Hübener. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **1892**.
- Fain, L.: Über durch die Paratyphusbacillose hervorgerufene Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane. *Z. urol. Chir.* **24**, 320—347 (1928).
- Fedorejeff, A. S.: Über die eitrigen Gelenkentzündungen durch N-Paratyphusbacillus. *Arch. klin. Chir.* **149**, H. 2, 415—417 (1928).
- Felsenreich u. Trawiński: Über die Bedeutung des Kolonietypus für die Bestimmung und Differenzierung der Bakterienarten der Koli-Typhusgruppe. *Österr. San.wes.* **28**, Nr 36/40 (1916).
- Ficker, M.: Über den Nachweis von Typhusbacillen im Wasser durch Fällung von Eisensulfat. *Hyg. Rdsch.* **1904**.
- Fiessinger, N. et A. Ravina: Les intoxications par les moules comestibles. (*Mytilus edulis*. Leur évolution et leurs causes.) *Ann. Méd.* **17**, No 3, 235—257 (1925).
- Firth, D. and E. Creed: Two sporadic cases of infection by *B. Aertrycke*. *Lancet* **204**, Nr 24, 1212—1213 (1923).
- Fischer, A.: Vorlesungen über Bakterien. Jena: Gustav Fischer 1903.
- Fischer, Bernhard: Zur Ätiologie der sog. Fleischvergiftungen. *Z. Hyg.* **39**, 447 (1902).
- Fischer, M.: Versuche zur Systematik der Paratyphus-B-Bakterien. *Z. Immun.-forschg* **38**, 165 (1923/24).
- u. A. Bunte: Über die biochemische Natur der Mikroben des Paratyphus B Schottmueller und *Bacillus enteritis* Breslau sowie über ein neues Differenzierungsmedium für dieselben. *Biochem. Z.* **198**, 428—441 (1928).
- u. J. Großmann (1): Physikalisch-chemische Analyse des agglutinatorischen Apparates der Sera Paratyphus B Schottmueller und Breslau und die darauf begründete Methode der Differenzierung dieser Sera und der entsprechenden Mikroben. *J. de Microbiol.* **5**, No 1, 38—46 u. deutsche Zusammenfassung S. 92—93. 1927.
- (2): Eine auf physikalisch-chemischen Prinzipien begründete Analyse des agglutinatorischen Verhaltens der Sera Paratyphus B Schottmüller und Breslau und die darauf begründeten Methoden der Differenzierung dieser Sera und der betreffenden Mikroben. *Z. Immun.forschg* **55**, 142—149 (1928).
- Fischer, W. u. E. Glaser: Ein Beitrag zur Epidemiologie des Paratyphus. *Seuchenbekämpfung* **6**, Nr 37, 1754—1757 (1927).
- Flaum, A.: A study of antibodies in their relation to globulins in the cerebrospinal fluid. *Acta path. scand. (Københ.)* **5**, H. 1, 16—24 (1928).
- Fletcher, W. (1): Report upon the bacteriological examination of one thousand soldiers convalescent from diseases of the dysentery and enteritis groups. *J. Army med. Corps* **30**, 51.
- (2): Capsulated mucoid forms of paratyphoid and dysentery bacilli. *Lancet* **11**, 102 (1918).
- Flexner, Simon: Experimental epidemiology Introductory. *J. of exper. Med.* **36**, 9—14 (1922).
- Foltz, P.: Contributo allo studio delle infezioni intestinali da paratifo-simili. (Ricerche anatomiche e batteriologiche.) *Arch. di Biol.* **1**, 286—301 (1924).
- Fraenkel, E. u. H. Much (1): Zur Frage der Verschiedenheit des Paratyphus-B-Bacillus und des Gastroenteritisstammes Breslau. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 30, 1010.
- (2): Zur Frage der Verschiedenheit des Paratyphus-B-Bacillus und des Gastroenteritisstammes Breslau. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 6, 228.
- Franchetti, A.: Über antitoxisches Paratyphusserum. *Z. Hyg.* **60**, 127 (1908).
- Franke, G. u. R. Standfuß: Die Fleischvergiftung in Freienwalde im Jahre 1923. *Berl. tierärztl. Wschr.* **40**, Nr 25, 317—321 (1924).
- Fränkel, Ernst u. Ernst Schultz: Versuche zur Frage der peroralen Immunisierung. Perorale Immunisierung bei der Maus gegen Paratyphus B. *Z. Immun.forschg* **53**, H. 5/6, 478—486 (1927).
- Frei, Walter: Zur Giftwirkung der Fleischvergiftungsbakterien. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **37**, 98 (1926).
- Frickinger: Fleischvergiftungsepidemie im Anschluß an eine Paratyphuserkrankung beim Schaf. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **29**, 346 (1919).

- Friedberger u. Moreschi: Über Rassendifferenzen von Typhusstämmen. Berl. klin. Wschr. 1905, Nr 45.
- Friedlander, R. D.: Paratyphoid infection in cats. J. amer. vet. med. Assoc. 74, 932 bis 936 (1929).
- Friedländer, M.: Über den Wassergehalt der Kulturen der rauhen und glatten Stämme der Paratyphusgruppe. Arch. f. Hyg. 91, H. 6, 287—289 (1922).
- Friedlein: Der quantitative Verwendungsstoffwechsel des Paratyphus-B-Bacillus, des Bact. coli und des Bac. pyocyaneus. Biochem. Z. 194, H. 4/6, 273—291.
- Friesleben, M.: Das Vorkommen von Bacillen der Paratyphus-B-Gruppe in gesunden Schlachttieren sowie in Ratten und Mäusen. Dtsch. med. Wschr. 53, Nr 38, 1589—1590 (1927).
- Frosch, P.: Entgegnung auf die Arbeit des Herrn Dr. Th. Smith: „Zur Kenntnis der amerikanischen Schweineseuche“. Z. Hyg. 10, 509 (1891).
- Fukuda, Y.: Vergleichende Untersuchungen an englischen und deutschen Stämmen zur Typendifferenzierung innerhalb der Paratyphusgruppe. Z. Immun.forschg 52, H. 5/6, 533—542 (1927).
- Fürst: Variationserscheinungen bei Paratyphus A. Arch. f. Hyg. 87, 270 (1918).
- Furth, J. and K. Landsteiner (1): Further observations on the precipitable substances of Bacillus typhosus and Bacillus paratyphosus B. Prelim. report. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, Nr 8, 771—772 (1927).
- (2): On precipitable substances derived from Bacillus typhosus and Bacillus paratyphosus B. J. of exper. Med. 47, Nr 1, 171—184 (1928).
- (3): Studies on the precipitable substances of bacilli of the Salmonella group. J. of exper. Med. 49, 727—743 (1929).
- Fürth, J. (1): Zur Systematik der Paratyphus-B-Bakterien. Wien. klin. Wschr. 35, Nr 15, 337—339 (1922).
- (2): Variationsversuche mit dem Paratyphus  $\beta$  (Weil). Z. Immun.forschg 35, 155 (1923).
- (3): Receptorenanalyse und Variationsversuche mit Paratyphus Aerttryck. Z. Immun.forschg 35, 162 (1923).
- Gaffky u. Paak: Ein Beitrag zur Frage der sog. Wurst- und Fleischvergiftungen. Arb. ksl. Gesdh.amt 6, 159 (1890).
- Galli-Vallerio, B.: Danger de l'abatage clandestin d'animaux de boucherie. Schweiz. Z. Gesdh.pfl. 6, 285—293 (1926).
- Gärtner, Aug.: Über die Fleischvergiftung in Frankenhausen a. K. und den Erreger derselben. Korresp.bl. des allg. ärztl. Ver. Thüringen 1888 u. Breslau. ärztl. Z. 1888.
- Gärtner, Wolf: Kann der Paratyphus B abdominalis in klinischer, pathologisch-anatomischer, epidemiologischer und bakteriologischer Hinsicht von der sog. Gastroenteritis paratyphosa B abgetrennt werden? Zbl. Bakter. Orig. 87, H. 7/8, 486—525 (1922).
- Geiger, J. C. (1): Poisoning by food probably due to contamination with certain bacteria. Epidemiologic analysis of seven hundred and forty nine reported outbreak in the United States. J. amer. med. Assoc. 81, Nr 15, 1275—1282 (1923).
- (2): The status of bacterial food poisoning in the United States. Amer. J. publ. Health. 14, 302—308 (1924).
- E. Davis and H. Benson: Experimental relation of the bacteria of the paratyphoid enteritidis group to poisoning by food. Amer. J. publ. Health 14, Nr 7, 578—584 (1924).
- F. E. Greer and J. L. White: Bacterial flora of ground market meats. Outbreak of food poisoning probably due to crabmeats. Amer. J. publ. Health 18, Nr 5, 602 bis 606 (1928).
- Gersbach, A.: Über die sog. Vanillevergiftungen. Klin. Wschr. 3, Nr 28, 1278—1280 (1924).
- Gheorgiu, I.: Note sur les caractères d'un micro-organisme, appartenant au groupe des Salmonellae provenant de rats et de cobayes atteints d'une maladie épizootique. Ann. Inst. Pasteur 40, No 5, 447—449 (1926).
- et G. Costin: Infection par le bacille d'Aerttrycke chez les animaux d'abattoir. C. r. Soc. Biol. 97, No 26, 1025—1026 (1927).

- Gildemeister, E.: Über Dauerausscheider von Paratyphus-B-Bacillen. Zbl. Bakter. 78, 129 (1916).
- Glage: Berl. tierärztl. Wschr. 1916, 517. Zit. nach Standfuß (6).
- Glaser, E.: Zur Frage der Paratyphusinfektion durch Fleischwaren, zugleich ein Beitrag zur bakteriologischen Fleischuntersuchung. Z. Hyg. 67, 459 (1910).
- Glässer (1): Studie über die Ätiologie der deutschen Schweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1907, 617 u. 629.
- (2): Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der deutschen Schweinepest. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1908, Nr 40 u. 41.
- (3) Die Krankheiten des Schweines. M. u. D. Schaper, Hannover. 3. Aufl. 1927.
- Glietenberg, P. (1): Entgegnung auf den Artikel von H. Ber mann: Über das Vorkommen von Paratyphus-B- und paratyphusähnlichen Stämmen in Organen frisch geschlachteter gesunder Tiere. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 38, H. 6, 97—98 (1927).
- (2): Rattentyphusbacillen als Erreger von Paratyphusinfektionen beim Rinde. Berl. tierärztl. Wschr. 44, Nr 5, 70 (1928).
- Gminder, A.: Neuere Untersuchungen über die Paratyphus-Enteritisfrage und ihre Bedeutung für die bakteriologische Fleischbeschau. Eine Übersicht. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 34, 2—5 u. 13—15 (1923).
- Goebel, F.: Paratyphus B, Typus breslaviensis beim Säugling. Arch. Kinderheilk. 80, H. 3, 181—185 (1927).
- Goedecke u. F. Grüttner: Enteritis bei Kühen durch Bact. enteritidis breslaviense. Dtsch. tierärztl. Wschr. 36, Nr 7 106—107 (1928).
- Goerttler, V.: Beitrag zur Frage des Vorkommens von Fleischvergiftungsbakterien in Würsten. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 39, 253—257 (1929).
- Gorony, C.: Gewinnung bakteriologischen Materials bei an Fleischvergiftung Verstorbenen. Z. Mediz.beamte 39/48 Nr 4, 81—83 (1926).
- Gotschlich, E.: Die Variabilität der Mikroorganismen in allgemein-biologischer Hinsicht. Zbl. Bakter. 93, Beih. 2 (1924).
- Gouwens, Willis: Acid agglutination of paratyphoid bacilli. J. inf. Dis. 33, 113—123 (1923).
- Goyle, Amar Nath. (1): s. unter Ackwright and Goyle. Brit. J. exper. Path. 5, 104 (1924).
- (2): On bacterial variation with special reference to the alleged convergent phenomena exhibited by certain distinct pathogenic species. (Bact. typhosus and Bac. ent. Gaertner). J. Path. 29, 149 (1926).
- (3): A comparison of the pathogenicity for mice of the normal and rough forms of Salmonella enteritidis (Gärtner). J. Path. 29, 365 (1926).
- (4): The effect of heat on the agglutination of bacterial emulsions. J. Path. 30, 332 (1927).
- Grabert u. Mergell: Z. Fleisch- u. Milchhyg. 22, 171 (1912). Zit. nach Standfuß (6).
- Graetz, Fr.: Kritisches zur Paratyphus-Enteritisfrage. Zbl. Bakter. Orig. 97, 279 u. 317—333 (1926).
- Graham-Stewart, A., Manson-Bahr, Ph. and T. R. Goddard: An outbreak of paratyphoid B fever presenting novel features. Brit. med. J. 1928, Nr 3517, 934 bis 936.
- Graßberger, R.: Über Krankheitsübertragung durch Nahrungsmittel. Wien. med. Wschr. 1928 II, 1415—1426.
- Grawitz, Ernst Rob.: Zur Klinik und Bakteriologie der chronischen und abscedierenden Paratyphussepsie. Münch. med. Wschr. 1928, Nr 13, 560.
- Gray, I. D. Allan: The isolation of Bacillus paratyphosus from sewage. Brit. med. J. 1929, Nr 3551, 142—144.
- Gressel: Zur Differenzierung des Bacterium pullorum (Rettger) vom Bacterium paratyphosus (Bac. Gallinarum Klein, Bacterium sanguinarum Moore, Bac. typhi gallinarum alcalifaciens Pfeiler). Dtsch. tierärztl. Wschr. 36, 291—297 (1928).
- Griesinger: „Infektionskrankheiten“, im Handbuch der speziellen Pathologie (Virchow). II 2. Abt. Erlangen: C. Enke 1857.
- Griffith (1): Bacteriological studies of the pneumococcus. Rep. publ. Health and Med. Subj. Ministry of Health 1923, Nr 18.

- Griffith (2): Significance of pneumococcal typh. J. Hyg. **27**, 113 (1928).
- Grunt: Zit. nach Standfuß (6). Z. Fleisch- u. Milchhyg. **23**, 193 u. 491 (1913).
- Gruschka, Th.: Variationsversuche mit dem B. enteritidis Gaertner. Z. Immun.forschg **35**, H. 1/2, 97—132 (1922).
- Grutta, Ia: Influenza della concentrazione H-ionica dei terreni culturali su alcune proprietà biologiche dei batteri del gruppo tifo-coli. Giorn. Batter. **1**, 605—612 (1926).
- Grüttner, F. (1): Die Fleischvergiftung in Schnarsleben im November 1926. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **37**, H. 19, 327—331 (1927).
- (2): Bericht über eine Fleischvergiftung in Neuwegersleben und Hamersleben. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **38**, 409—410 (1928).
- Gundel, M. (1): Über das Vorkommen atypischer Bakterienstämme bei einer Paratyphus-B-Epidemie. Zbl. Bakter. **98**, H. 7/8, 444—452 (1926).
- (2): Über ein atypisches Bakterium der Typhus-Paratyphus-Enteritisgruppe. Zbl. Bakter. Orig. **107**, H. 6/7, 321—324 (1928).
- Gunn, Fr. D.: A bacillus of the paratyphoid-enteritidis group causing a fatal disease in guinea pigs. Bull. Buffalo gen. Hosp. **6**, 17—21 (1928).
- Gutmann, Max: Beitrag zur Klinik der Paratyphusinfektionen. Wien. Arch. inn. Med. **7**, H. 1, 83—86 (1923).
- Haan: Die Behandlung der Kälberruhr durch Impfung. Berl. tierärztl. Wschr. **38**, Nr 40, 461 (1922).
- Hadley, Ph.: Parallelism between serologic and bacteriophagic response in Bacillus typhosus and certain avian paratyphoids. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 443 bis 446 (1926).
- and Eugenia Dabney: Study of alpha and beta units of an antiparatyphoid bacteriophage. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 355—359 (1928).
- Haendel: Über Mutation bei Bakterien. Congr. roy. Inst. publ. Health. Zbl. Bakter. I Ref. **55**, 113 (1912).
- Haffner (1): Z. Hyg. Haustiere **47** (1904), unter Langer, zit. nach Uhlenhuth und Hübener.
- (2): Fleischvergiftung in Merken. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **39**, 24—25 (1928).
- Hage (1): Beobachtungen bei Erkrankungen durch Paratyphus-B-(Schottmüller-) Bacillen und durch Fleischvergifter (Breslau-Bacillen). Zbl. Bakter. **94**, 83 (1925).
- (2): Dtsch. med. Wschr. **51**, Nr 7, 270—271 (1925).
- Hamburger u. Rosenthal: Beiträge zur Klinik der Paratyphus-B-Infektionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, 415 (1918).
- Hammerschmidt: Gegenwärtiger Stand der Forschung über die Bakteriologie der Milch. II. (Mit besonderer Berücksichtigung der Arbeiten der letzten 10 Jahre: 1912 bis 1922.) Original. Zbl. Hyg. **5**, 353 (1924).
- Happold, F.: A precipitinogen obtained from cultures of B. aertrycke mutton (Salmonella aertrycke). J. of Path. **31**, Nr 2, 237—247 (1928).
- Harkins, Malcom, J.: Bacillus paratyphosus B infection of canary birds. J. amer. vet. med. Assoc. **69**, Nr 3, 376 (1926).
- Harms zum Spreckel: Eine Paratyphusepidemie durch Pferdefleisch. Münch. med. Wschr. **73**, 777—779 (1926).
- Hartoch, Benewolensky u. Smorodinzeff: Beitrag zur Frage des Verwendungsstoffwechsels der Pty-B-Bakterien. Zbl. Bakter. Orig. **110**, 9—17 (1929).
- Hartoch u. Schloßberger: Über einen neuen Nährboden zur Differenzierung der Typhus- und Paratyphusbacillen. Dtsch. med. Wschr. **50**, Nr 27, 904—905 (1924).
- Havens: Brilliantgreen bile cultures in 126 cases of typhoid fever. Amer. J. publ. Health **17**, 516 (1927).
- Havens, L. C. and Catherine Ridgway: The pathogenicity of Morgans bacillus: A series of thirteen cases attributable to infection with this organism. J. prevent. Med. **3**, 159—165 (1929).
- Hayashi, T. (1): Über einen neuen Paratyphusstamm (Sasaki-Stamm). Zbl. Bakter. **98**, 129—136 (1926).
- (2): Über Variationserscheinungen unseres neuen Paratyphusstammes (Sasaki-Stamm). Zbl. Bakter. **98**, 282—290 (1926).

- Hayashi, T. (3): Über Paratyphus C. I. Mitt.: Über die agglutinatorischen Beziehungen des Paratyphus C (Hirschfeld) einerseits und des atypischen Paratyphus A (Aoki) und der Hogcholerabacillen andererseits. Zbl. Bakter. **98**, 291—296 (1926).
- (4): Desgleichen. II. Mitt.: Über die Variationserscheinungen der Paratyphus-C-Bacillen (Hirschfeld). Zbl. Bakter. **98**, 296—299 (1926).
- (5): Über agglutinatorische Analyse von atypischen Paratyphus-A-Bacillen. Z. Immunforschg **51**, H. 5/6, 420—434 (1927).
- (6): Agglutinatorische Analyse von Stämmen Paratyphusbacillen: Typus L, Newport, Reading und Stanley. Z. Immunforschg **52**, H. 5/6, 497—532 (1927).
- Heap, H. and Bessie Cadness: The influence of carbohydrates on hydrogen sulphide production by *Bacillus aertrycke* (Mutton). J. of Hyg. **23**, Nr 1, 77—93 (1924).
- Heim, Ludwig (1): Paratyphuskolonien. Münch. med. Wschr. **1919**, 1399.
- (2): Die Unterscheidung der Paratyphus-B-Enteritis- und Suipestiferbakterien, insbesondere mit Hilfe der Gelatineplatte. Zbl. Bakter. Orig. **108**, 223 (1928).
- Heimann, W.: Über die durch einen sog. „Paratyphus C“-*Bacillus* verursachte Fleischvergiftungsepidemie in Hildesheim im Frühjahr 1911. Zbl. Bakter. **66**, 211 (1912).
- Henius, Kurt: Ein Beitrag zum klinischen Verlauf des Paratyphus-B. Z. Hyg. **96**, H. 2, 225—228 (1922).
- Henninger: Bakteriologische Befunde bei Kälberparatyphosen. Zugleich ein Beitrag zur Typentrennung in der Paratyphusgruppe. Zbl. Bakter. Orig. **114**, 108 (1929).
- Herrmann: Über Varianten in der Paratyphusgruppe: Gasloser Paratyphus B und rhamnosenegativer Erreger vom Breslautypus. Zbl. Bakter. Orig. **113**, 108 (1929).
- Herz, Albert: Über Paratyphus. Wien. med. Wschr. **73**, Nr 41, 1799—1802 u. Nr 42, 1858—1865 (1925).
- Herz, A. u. G. Herrnhaiser: Die Bakteriurie von Typhus- und Paratyphusbacillen während und nach typhösen Erkrankungen. Wien. Arch. inn. Med. **8**, H. 3, 413—488 (1924).
- Herzog, F. u. F. Schiff: Über durch Gärtnerbacillen bedingte Massenerkrankungen nach Fleischgenuß. Z. exper. Med. **29**, H. 5/6, 412—433 (1922).
- Hessen, V.: Vergleichende Untersuchungen über Zweckmäßigkeit der Verwendung des Wasserblau-Metachromgelb-Agars (Dreifarbennährboden nach Gaßner) bei der bakteriologischen Fleischschau. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **33**, H. 6, 51—53 (1922) u. H. 7, 65—68 (1923).
- Hicks, E. P. and R. C. Robertson: The occurrence of paratyphoid C in Shanghai. China med. J. **41**, 789—793 (1927).
- Himmelfarb, J.: Virulenzsteigerung des *Bacillus Danysz* bei Infektion der Ratten per os, zugleich mit *Bacillus proteus vulgaris*. Trudy 5. protivouchumnogo kraevogo sovesščanija S. 214—218 u. deutsche Zusammenfassung 1926, S. 228 (russ.).
- Hinshaw, W. R. and G. L. Dunlap: Atypical salmonella pullorum agglutinations caused by bacterial contamination. J. amer. vet. med. Assoc. **72**, Nr 5, 594—598 (1928).
- Hirschfeld, L.: A new germ of paratyphoid. Lancet **1919**, 296.
- u. Julja Seidel (1): Über die antigenen Eigenschaften der Typhus-Paratyphus und Proteusstämme. Przgl. epidem. (poln.) **2**, 139—167 (1922).
- (2): Recherches bactériologiques sur les fièvres paratyphoïdes. C. r. Soc. Biol. Paris **89**, No 37, 1347—1349 (1923).
- Hock, R.: Zur Kenntnis der Untersuchung von Würsten. Zugleich eine Entgegnung auf den Artikel des Wehrkreishygienikers und Stabsarztes Dr. Brekenfeld: Die Bedeutung von Schnittpräparaten für die Beurteilung und Begutachtung von Fleisch- und Wurstwaren durch den Bakteriologen. Tierärztl. Rdsch. **1929** I, 214—216.
- Hoder, Friedr. (1): Vergleichende Untersuchungen von Coli-, Dysenterie- und Paratyphusbakteriophagen. Zbl. Bakter. Orig. **93**, H. 6, 424—436 (1924).
- (2): Eine gelungene Anreicherung von Paratyphus B. aus Badewasser. Zbl. Bakter. Orig. **102**, H. 8, 427—428 (1927).
- (3): Über ein neues haltbares Typhus- und Paratyphusdiagnostikum. Dtsch. med. Wschr. **53**, Nr 44, 1850—1851 (1927).
- u. Liane Heller: Beitrag zur Diagnose von Paratyphus B mittels Bakteriophagen. Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 1, 489.

- Hoder, Friedr. u. E. Singer: Atypische, der Coli-Paratyphusgruppe angehörende Bakterien. Zbl. Bakter. Orig. **105**, H. 1/3, 7—14 (1927).
- u. Suzuki: Vergleichende Untersuchungen natürlich vorkommender und künstlich erzeugter paratyphusähnlicher Stämme. Z. Immun.forschg **52**, H. 5/6, 420—444 (1927).
- Hoeden, v. d.: Der Tetrathionatnährboden nach L. Müller in der Typhusdiagnostik. Zbl. Bakter. **104**, 477 (1927).
- Hofmeier, K.: Unterscheidung der echten Paratyphus-B- von den Breslau-Enteritisbakterien auf Ammonchlorid-Rhamnose-Agar. Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Pesch und Maschke in Jg. 7, Nr 9, 401 ds. Wschr. Klin. Wschr. **1928**, Nr 2, 1692.
- Hohn, Jos. u. Paul Becker: Bakteriologische und serologische Erfahrungen während der Häufung von Paratyphuserkrankungen in Essen: Herbst 1926. Zbl. Bakter. Orig. **103**, H. 4/5, 184 (1927).
- Holm u. Lewy: Klinisches und serologisches Verhalten des Paratyphus B Breslau. Z. Hyg. **96**, 288 (1922).
- Hood: The Widal test in the diagnosis of paratyphoid B fever in the inoculated subject. J. Army med. Corps **42**, 51—53 (1924).
- Hopfengärtner, M.: Bacillus paratyphus B Schottmueller beim Rind. Ein Beitrag zur Klärung des Entstehens von Fleischvergiftungen. Münch. tierärztl. Wschr. **1929**, Nr 1, 185—188.
- Horn: Z. Inf.krkh. Haustiere **8**, 242 (1910). Zit. nach Standfuß (6).
- Horváth, Mihály: Die Wirkung des Sublimats auf die Agglutininproduktion bei mit Paratyphus immunisierten Kaninchen. Magy. orv. Arch. **24**, H. 1, 29—40 (1923).
- Höb, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Systematik der Paratyphusbacillenarten. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1927.
- Huber, K.: Über Fleischvergiftungen mit spezieller Berücksichtigung der „Typhusepidemie“ von Kloten. Dtsch. Arch. klin. Med. **25**, 221 (1880).
- Hübener: s. unter v. Schjerning.
- Hülphers: Bacillus paratyphosus B beim Lamm. Sv. vet. Tidskr. **1911**, 65. Ref. Ellbg. Schütz. Jg. 31, S. 90. 1911, zit. nach R. Standfuß (6).
- Ilgner: Die Fleischvergiftungen im Mai 1912 in den Landkreisen Marienburg und Elbing. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **23**, H. 16, 361 (1913).
- Ishihara, M.: Experimentelle Studien über die durch verschiedene Bakterientoxine verursachten Nierenveränderungen. (I. Mitt.) Studien über die experimentelle Nephritis bei Paratyphus-B-Intoxikation. Trans. jap. path. Soc. **12**, 75 (1922).
- Ishiyama, K. (1): Über den Croceinnährboden zur Differenzierung von Paratyphusbacillen A und B. Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasski (jap.) **20**, 532—541 u. deutsche Zusammenfassung 1927, S. 28.
- (2): Über einen neuen Farbstoffnährboden zur Differenzierung von Paratyphusbacillen A u. B. Zbl. Bakter. Orig. **111**, 24—26 (1929).
- Isley, M. L.: Food poisoning probably caused by Bacillus proteus. J. amer. med. Assoc. **90**, Nr 4, 292—293 (1928).
- Iwaschenzoff, G.: N-Paratyphobacillose und Febris recurrens. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **30**, H. 1, 1—17 (1926).
- Jäger, Otto: Der diagnostische Wert der Hautveränderungen bei Paratyphus im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **46**, 229—232 (1928).
- Jahnke, Albert: Untersuchungen über den Mäusetyphus. Diss. München 1924 u. Berl. tierärztl. Wschr. **42**, 858—859 (1926).
- Jameson, H. P. and A. Signy: A case of paratyphoid B infection with purpura and specific broncho-pneumonia. Arch. of Childr. **3**, 238—242 (1928).
- Januschke, E.: Atypischer Paratyphus beim Huhn. Zbl. Bakter. **88**, H. 7/8, 518—521 (1922).
- (1): Zur Frage des Vorkommens einer Paratyphuskrankheit der Bienen. Berl. tierärztl. Wschr. **41**, 230—231 (1925).
- (2): Über die Nomenklatur der Bakterien der sog. Paratyphusgruppe und der von ihnen verursachten Krankheiten im Hinblick auf Fleischvergiftung und Fleischschau. Seuchenbekämpfung **2**, H. 1/2, 75—79 (1925).

- Januschke, E. (3): Zur Frage des Vorkommens einer Paratyphuskrankheit der Bienen. Berl. tierärztl. Wschr. **42**, Nr 19, 318 (1926).
- (4): Gibt es Krankheitserreger vom Voldagsentyp beim Menschen? Prag. Arch. Tiermed. **7**, Teil A, H. 1, 5—11 (1927).
- (5): Arch. Tiermed. **7**, A, 143 (1927).
- Jelancik, A.: Eine Typhus- und Paratyphusepidemie in Rostow am Don. Gig. i. Epidem. (russ.) **6**, Nr 1, 45—53 (1927).
- Jeney, A. v. (1): Experimentelle Untersuchungen über antagonistische Wirkungen innerhalb der Typhus-Coligruppe. (Ein Beitrag zur Gruppeneinteilung der Paratyphusarten.) Z. Hyg. **100**, H. 1, 47—58 (1923).
- (2): Ändert sich der Paratyphus-A-Bacillus durch Tierpassage? Beiträge zur Theorie der Agglutination. Zbl. Bakter. **91**, 366 (1924).
- Joest: Die Beziehungen des Schweinepesterregers zu anderen Bakterien mit besonderer Berücksichtigung der Fleischvergifter. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **1905**, Nr 10; Monographie „Schweineseuche und Schweinepest“. Jena: Gustav Fischer 1906.
- Joffe: Zur Frage der kulturellen Differentialdiagnostik der Coli-Typhusgruppe. Dtsch. med. Wschr. **50**, Nr 27, 905—906 (1924).
- Jordan, E. D. (1): Bacilli of the paratyphus B group. Differentiation of the paratyphoid enteritidis group VII. J. inf. Dis. **33** II, 567 (1923).
- (2): The differentiation of the paratyphoid enteritidis group IX. Strains from various mammalian hosts. J. inf. Dis. **36**, Nr 3, 309—329 (1925).
- Jordan, E. and J. C. Geiger: Two „food poisoning“ outbreaks apparently due to bacilli of the paratyphoid enteritidis group. J. inf. Dis. **32**, Nr 6, 471—478 (1923).
- Jordan, E. D. and P. H. Harmon: A new differential medium for the paratyphoid group. J. inf. Dis. **42**, Nr 3, 238—241 (1928).
- Junack, M.: Fleischvergiftungen und kein Ende! Sind alle Fleischvergiftungen zu vermeiden? Dtsch. Schlachthofztg **26**, Nr 15, 231—233 (1926).
- Jungeblut, Cl. and Al. Roß: On the presence of heterophile (Forssmans) antigen in bacteria of the paratyphoid-dysentery group. J. of Immun. **16**, 369—390 (1929).
- Juul, L., S. Gørtz u. K. Bojlén (1): Die Paratyphusepidemie in Aabyhøj im Herbst 1927. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1929** I, 267—272.
- (2): Desgleichen. II. Gørtz: Klinische Übersicht. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1929** I, 292—294.
- Kaensche: Zur Kenntnis der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen. Z. Hyg. **22**, 53 (1896).
- Kallert u. Standfuß: s. unter Rubner.
- Kapeller, H.: Über einen gelungenen Nachweis von Paratyphus-B-Bacillen im Leitungswasser. Zbl. Bakter. Orig. **96**, H. 1, 8—11 (1925).
- Karlinksi: Zur Kenntnis des Bacillus enteritidis Gaertner. Zbl. Bakter. Orig. **6**, 289 (1889).
- Karsten (1): Paratyphus der Kälber. Berlin: R. Schoetz 1921.
- (2): Über das Vorkommen von spezifischen Agglutininen im Blutserum paratyphuskranker Kälber. Zugleich Stellungnahme zu Stadtveterinär Dr. Engelmanns Bericht „Über mehrere Fälle von Enteritisinfektionen bei Schlachttieren unter besonderer Berücksichtigung einiger Verfahren zur Feststellung intravitale Infektionen des Fleisches geschlachteter Tiere“. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **34**, 12—13 (1923).
- (3): Weitere Fälle von durch Paratyphusbakterien hervorgerufenem Verlammen und über Paratyphuserkrankungen bei jungen Lämmern. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34**, Nr 3, 47—49 (1926).
- (4): Zur Ätiologie der Paratyphuserkrankungen unserer Haustiere auf Grund der im Tierseucheninstitut zu Hannover festgestellten Paratyphusbefunde. Dtsch. tierärztl. Wschr. **35**, Nr 48, 781 (1927).
- (5): Zum Vorkommen von Erregern aus der Paratyphus-Enteritis-Gruppe bei Kälbern und erwachsenen Rindern. Erwiderung auf den Artikel in Nr. 16 dieser Zeitschrift. Dtsch. tierärztl. Wschr. **36**, Nr 18, 317 (1928).
- (6): Über gehäuftes Auftreten von Gärtnerinfektionen bei Kälbern. Z. Fleisch- und Milchhyg. **39**, 297 (1929).
- u. Ehrlich: Über bakteriologische Fleischschau und einige Fälle von Fleischvergiftungen. Tierärztl. Rdsch. **1924**, zit. nach Karsten, Dtsch. tierärztl. Wschr. **35**, Nr 48, 781 (1927).

- Kathe u. Schade: Die bakteriologischen Untersuchungen nach den Bestimmungen der neuen Sektionsvorschriften, besonders bei Verdacht auf Fleischvergiftung. *Z. Med.-beamte* **36/45**, Nr 7, 93—97 (1923).
- Kauffmann, Fritz: Weitere Beiträge zur Frage der antagonistischen Wirkungen in der Paratyphus-Coligruppe. *Z. Hyg.* **102**, 68—75 (1924).
- (1): Zur Typ Spezifität in der Paratyphusgruppe. *Z. Hyg.* **108**, H. 2, 411—423 (1928).
- (2): Über den Sonderreceptor des Paratyphus-Breslau-Bacillus. *Z. Hyg.* **109**, 47 (1928).
- (3): Paratyphöse Gastroenteritis durch Bacillen der Paratyphus-C-(Suipestifer-Voldagsen-) Gruppe und durch Schottmüller-Bacillen. *Z. Hyg.* **109**, 427 (1929).
- (4): Nachtrag zu der Arbeit S. 427 dieses Heftes. — *Z. Hyg.* **109**, 491—492 (1929).
- (5): Das Vorkommen von Paratyphus Newport-Bacillen in Deutschland. *Z. Hyg.* **110**, 161—168 (1929).
- (6): *Verh. Berl. mikrobiol. Ges.* **1928/29**; *Zbl. Bakter. I Ref.* 240.
- Kaunitz u. Trawiński: Über den Befund von Bacillus suipestifer im Blute eines kranken Menschen. *Wien. med. Wschr.* **1917**, Nr 35.
- O'Kelly, W. D. (1): Report on an outbreak of bacterial food-poisoning. *J. of Hyg.* **21**, Nr 2, 113—125 (1922).
- (2): Some observations on the Enteritic-Salmonella bacilli. *Ir. J. med. Sci. V. s.* **1922**, Nr 10, 452.
- Kerrin, J. C.: Bacillus enteritidis infection in wild rats. *J. of Path.* **31**, Nr 3, 588 bis 589 (1928).
- Kersten, H.: Zur Arbeit von H. Kapeller - Marburg. „Über einen gelungenen Nachweis von Paratyphus-B-Bacillen im Leitungswasser“ (*Zbl. Bakter.* **96**, 8). *Zbl. Bakter.* **98**, 7—8 (1926).
- Killian, H.: Brillantgrün, seine elektiv-bactericide Wirkung und seine Verwendung zur Typhus- und Paratyphusdiagnose. *Z. Hyg.* **103**, H. 1, 193—203 (1924).
- Kinloch, J. P., J. Smith and J. S. Taylor: The Aberdeen outbreak of milk borne Gaertner enteritis. Juli 1925. *J. of Hyg.* **25**, Nr 4, 434—443 (1926).
- Kisch: Die Verwertbarkeit verschiedener chemischer Verbindungen als Stickstoffnahrung für einige pathogene Bakterien. *Zbl. Bakter.* **82**, 28 (1919).
- Kißkalt, K. (1): Eine verhinderte Paratyphusepidemie. *Münch. med. Wschr.* **74**, Nr 28, 1183 (1927).
- (2): Die Disposition des Darmes zu bakteriellen Erkrankungen in Abhängigkeit von Bakterienzahl und Schädigungsdosis. *Arch. f. Hyg.* **101**, 205—221 (1929).
- Kister: Über Fleischvergiftung nach Genuß von Pferdefleisch. *Techn. Gemeindebl.* **26**, Nr 18, 160—162 (1923).
- Klaften, E.: Zur Frage der Verwertbarkeit der Gruber-Widalschen Reaktion bei fieberhaften Erkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung des Paratyphus B. *Zbl. Bakter. Orig.* **92**, H. 7/8, 490—499 (1924).
- Klein: Über eine epidemische Krankheit der Hühner, verursacht durch einen Bacillus — Bacillus Gallinarum. *Zbl. Bakter. Orig.* **5**, 689 (1889).
- Klemperer, P., J. Killian and Ch. Heyd: The pathology of „icterus catarrhalis“. *Arch. of Path.* **2**, Nr 5, 631—652 (1926).
- Klieneberger, Emmy (1): Ist der gaslose Paratyphus-B-Bacillus eine besondere Art? *Zbl. Bakter. Orig.* **101**, H. 6/7, 305 (1927).
- (2): Die Erzeugung von Modifikationen durch „spezifischen“ Reiz als Mittel der Artcharakterisierung. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, H. 7/8, 456—459 (1927).
- Klimmeck (1): Kasuistik der Fleisch- und Wurstvergiftungen in Preußen in den Jahren 1924 und 1925. *Berl. tierärztl. Wschr.* **43**, Nr 2, 17—34 (1927).
- (2): Desgleichen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **43**, Nr 37, 613—622 (1927).
- (3): Kasuistik der Fleischvergiftungen in Preußen im Jahre 1927. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, 317.
- Klimmer und Haupt: Über Infektion von Hühnern mit dem Bacterium gallinarum Klein (1889). *Zbl. Bakter. Orig.* **105**, 99 (1927).
- Klüchin, S. (1): Paratyphus N. *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, 495 (1924).
- (2): N-Paratyphusbacillosis. *Moskov. med. Z.* **4**, Nr 6, 3—10 (1924).

- Knorr, M. (1): Akute Gastroenteritis und typhöser Paratyphus. Zbl. Bakter. Orig. **99**, 25 (1926).
- (2): Ursachen biochemischer Reaktion in der Paratyphusgruppe und ihre praktische Bedeutung. Zbl. Bakter. Orig. **101**, H. 8, 482—488 (1927).
- (3): Über Ursachen der Schleim- und Schleimwallbildung der Paratyphusbacillen. Zbl. Bakter. Orig. **102**, H. 6/7, 297—309 (1927).
- (4): Frankf. Tagg Zbl. Bakter. Orig. **97**, Beih., 328 (1925).
- u. A. Braun: Einseitige Ernährung und Wuchsform der Paratyphusbacillen. Zbl. Bakter. Orig. **105**, H. 4/5, 173 (1928).
- u. C. Mukawa: Variabilitätsfragen im Paratyphusproblem. (Schleimbildende Dauermodifikationen der Enteritisbacillen vom Typ Breslau.) Arch. f. Hyg. **100**, 309 bis 324 (1928).
- Kobayashi: Studien über Breslauinfektion der Mäuse, speziell mit Rücksicht auf die Bedeutung des Retikuloendothelialgewebes. Z. Immun.forschg **55**, 34 (1928).
- Kobez, D. u. K. Muratova: Klinisch-bakteriologische Untersuchung paratyphöser Erkrankungen und akuter Gastroenteritis. J. de Microbiol. **4**, No 3, 179—194 u. deutsche Zusammenfassung 1927, S. 278.
- Koehler, Gertrud: Die Ratte als Krankheitsüberträger. Zbl. Hyg. **10**, 161 (1925).
- Kolf, Paul (1): Beitrag zur Frage der Abtrennung des Bacillus enteritidis Breslau gegen Paratyphus-B-Bacillen. Zbl. Bakter. **98**, H. 7/8, 453—456 (1926).
- (2): Über die Herkunft einer Paratyphusepidemie in einem Krankenhaus. Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 1, 279—280.
- Köhlisch: Herauszüchtung eines Paratyphus-B-Stammes aus einem Typhusstamm in Rinderdarmschleimhaut. Zbl. Bakter. **81**, 6 (1918).
- Konno, T.: Gärtnerinfektion bei Rindern und Meerschweinchen in Japan. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, Nr 2, 573—574.
- u. K. Sakai: Beobachtungen über agglutinatorische Veränderlichkeit der Mäusetyphusbacillen von einem Typus zum anderen. Tohoku J. exper. Med. **3**, Nr 5/6, 333—340 (1922).
- Kopp, R.: Zur Frage der Menschenpathogenität des Bacillus suipestifer. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 51.
- Koser: Trehalose fermentation in the differentiation of the paratyphoid-enteritidis group. J. inf. Dis. **29**, 67 (1921).
- Development of paratyphoid-enteritidis group in various foodstuffs. J. inf. Dis. **31**, Nr 1, 79—88 (1922).
- Kosmodemiansky, W. N. (1): Infection paratyphique B expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1708—1709 (1928).
- (2): Experimenteller Paratyphus B. Z. Immun.forschg **60**, 383—398 (1929).
- Koßmag: Betrachtungen zu den Fleischvergiftungen. Tierärztl. Rdsch. **32**, 713—714 (1926).
- Kranepuhl: Absceßbildung durch den Bacillus paratyphosus -B. Münch. med. Wschr. **1905**, Nr 28.
- Kraus: Zur Kenntnis des Hühnertyphus. Zbl. Bakter. Orig. **82**, 282 (1919).
- u. Stenitzer (1): Über Paratyphusgifte und deren Neutralisation mit Typhusantitoxin. Wien. klin. Wschr. **1907**, Nr 25, 753.
- — (2): Über anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der Typhus- und Paratyphusbacillen. Wien. klin. Wschr. **1908**, Nr 18.
- Kraus, E. J. u. A. Reisinger: Über einen Fall von Paratyphus  $\beta$  in Prag. Med. Klin. **19**, Nr 2, 45—47 (1923).
- Kredba, M.: Bacillus paratyphi B in Milch. Čas. lék. česk. **64**, Nr 11, 424—426 (1925).
- Kristensen, M.: Widalkreaktion bei früheren Paratyphuskranken. Hosp.tid. (dän.) **1928**, H. 2, 1172—1176.
- Kristianpoller, S.: Untersuchungen über Paratyphus B im Gebiet der Freien Stadt Danzig, beurteilt unter dem Gesichtspunkt der Typentrennung. Zbl. Bakter. Orig. **102**, H. 1/3, 9 (1927).
- Krogh-Lund, G.: Untersuchungen über die Agglutininbildung bei weißen Mäusen nach Verabfolgung lebender Ty-, Pty- A- und Pty-B-Bacillen per os. Z. Immun.forschg **59**, 406—415 (1928).

- Kruif, de P. (1): Dissociation of microbic species. I. Coexistence of individuals of different degrees of virulence in cultures of the bacillus of rabbits septicemia. *J. exper. Med.* **33**, 773, (1921).
- (2): Mutation of the bacillus of rabbits septicemia. *J. exper. Med.* **35**, 561 (1922).
- Krumwiede, Ch., Dorothee Prevost and G. Cooper: Studies on the paratyphoid-enteritidis group. VII. Enteritic infection („food poisoning“) due of tapioca pudding contaminated with *B. cholera suis* (*B. suipestifer*). *J. med. Res.* **43**, 53 (1922).
- Kohn u. Valentine: The correlation of culture and agglutination results, with special reference to *B. paratyphosus* „B“ and *B. cholerae suis*. *J. med. Res.* **38**, 89 (1918).
- W. H. Park, G. Cooper, M. Grund, Ch. Taylor, C. Rosenstein: The purification of contaminated oysters in natural waters. *Amer. J. publ. Health* **18**, Nr 1, 48—52 (1928).
- Kruse (1): *Allgemeine Mikrobiologie*. Leipzig: F. C. W. Vogel 1910.
- (2): Einführung in die Bakteriologie. 1920, zit. nach Manteufel u. Beger.
- Kulescha: Siehe bei Klüchin (1).
- Kumagai, K. u. A. Motomura: De la vaccination par voie buccale contre le *Bacillus typhi murium*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 493—494 (1929).
- Kuppelmayr (1): Die Abänderung der Ausführbestimmungen A zum Fleischbeschau-gesetze. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **32**, 277—280 (1922).
- (2): Zur Kasuistik der Fleischvergiftungen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **34**, H. 16, 181—186; H. 17, 195—198; H. 18, 213—215 (1924).
- Kurth: Eine typhusähnliche, durch einen bisher nicht beschriebenen *Bacillus* bedingte Erkrankung. *Dtsch. med. Wschr.* **1901**, Nr 30/31.
- Lahage, J. et R. Willems: Une maladie des pigeons due à un germe du groupe des *Salmonella*. *Ann. Méd. vét.* **72**, Nr 6, 241—260 (1927).
- Lama, Angelo: Nahrungsmittelmasseninfektion in Faenza. *Semana méd.* **30**, No 13, 608—609 (1923).
- Landsteiner, K. and Furth (1): Extraction of precipitable substances of bacilli with dilute alcohol. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, Nr 4, 379 (1927).
- (2): Precipitable substances prepared from bacilli of the *Salmonella* group. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, Nr 7, 565—567 (1928).
- Lange, Bruno u. Yoshioka: Beobachtungen über Infektion und Immunität beim Mäuse-typhus. *Z. Hyg.* **101**, H. 4, 451—465 (1924).
- Lange u. Preßler: Bericht über zwei Fleischvergiftungsepidemien im Bezirk St. im Jahre 1924. Zugleich ein Beitrag über die Genese und den Verlauf der Gärtner-infektion des Rindes nebst Vorschlägen zur Verhütung ihrer Verbreitung. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **36**, 177—180 (1926).
- Larsen, S. A.: Frikandellen und Paratyphus. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **89**, Nr 46, 1052—1053 (1927).
- Lavergne, V.: Bacille paratyphique B. La pénétration dans les voies lymphatiques mésentériques, après ingestion chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, Nr 18, 1429 bis 1430 (1924).
- Ławrynowicz, A., H. Piotrowska u. M. Stankowska: Bacillenträger des Typhus und Paratyphus in Warschau. *Polska Gaz. lek.* **1928**, Nr 2, 917—920.
- Lehfeldt, Hans: Colitis paratyphosa B im Säuglings- und frühesten Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 6.
- Lehr, Erich (1): Über eine durch den *Bacillus enteritidis* Gaertner hervorgerufene seuchen-hafte Darmentzündung in einem Rinderbestande. *Berl. tierärztl. Wschr.* **43**, Nr 17, 274—280 (1927).
- (2): Über das Vorkommen von echten Paratyphus-B-Schottmüller-Bacillen bei Tieren. *Zbl. Bakter. Orig.* **107**, H. 1/3, 69—83 (1928).
- (3): Zum Vorkommen von Erregern aus der Paratyphus-Enteritis-Gruppe bei Kälbern und erwachsenen Rindern. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **36**, Nr 16, 278—279 (1928).
- (4): Zum Vorkommen von Keimen aus der Paratyphus-Enteritis-Gruppe bei Kälbern und erwachsenen Rindern. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **36**, 350 351 (1928).
- (5): Primäre und sekundäre Krankheitserscheinungen beim Vorkommen von Fleisch-vergiftungen bei Tieren. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, Nr 1, 189—194.
- Lehr, Ferd.: Paratyphusepsie. *Med. Klin.* **22**, 848—849 (1926).

- Lennierre, A. et J. L'évesque: Présence d'un bacille paratyphique B dans le sang d'une pneumonique sans fièvre paratyphoïde. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **38**, No 24, 1045 (1922).
- Lentz, Otto (1): Beiträge zur Differentialdiagnose des Paratyphus. Zbl. Bakter. I Ref. **38**, 63 (1905).
- (2): Über Fleischvergiftungen. Z. Hyg. **103**, H. 2, 321—339 (1924).
- Leonhardt (1): Über Gastroenteritis paratyphosa. Zbl. Bakter. **100**, 168—170 (1926).
- (2): Über atypische Stämme und Variantenbildung in der Paratyphusgruppe. Zbl. Bakter. Orig. **104**, H. 5/6, 334 (1927).
- Lerche: Beobachtungen über die bakterielle Kükenruhr in Schlesien. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 708.
- Lesbre, Ph.: Immunisation expérimentale par la voie digestive contre le bacille paratyphique B. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, Nr 15, 1216 (1927).
- Leuchs, J.: Über den Nachweis von Typhus- und Paratyphusbacillen durch Anreicherung. Zbl. Bakter. Orig. **102**, H. 8, 428—432 (1927).
- Leue: Eine Fleischvergiftung in Opelneugarten bei Oels. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **35**, H. 22, 349 (1925).
- Levine, Max, G. Ajvani and J. Weldin: The Morgan group of paratyphoids. Amer. J. publ. Health **15**, Nr 1, 17—21 (1925).
- Levinthal, W.: Studien an Diphtheriebacillen. I. Die Umwandlung echter Diphtheriebacillen in Diphtheroide in vitro und in vivo mit Ein-Zell-Kulturen. Z. Hyg. **106**, 679 (1926).
- Lévy, M. (1): Essai d'immunisation contre la typhose des souris à l'aide du bactériophage. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, No 21, 82—83 (1925).
- (2): Essai de traitement de la typhose murine par le bactériophage. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, Nr 25, 395—396 (1925).
- (3): Essai de protection de la souris contre la typhose murine par l'ingestion de bactériophage. C. r. Soc. Biol. **93**, 25, 396—398 (1925).
- Li, Chen - Pien, and Ni, Yin-Yocan: A case of bacillus enteritidis septicemia. J. inf. Dis. **42**, Nr 3, 226—229 (1928).
- Liebermeister: Über die Epidemie in Andelfingen (Kanton Zürich) vom Jahre 1839. Abdominaltyphus oder Trichinenkrankheit? Dtsch. Arch. klin. Med. **3**, 221 (1867).
- Lignières: Zit. nach Lütje: Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, 691.
- Lockhart, L. P.: The measurement of bacterial virulence and of certain allied properties with special reference to the virulence of *B. aertrycke*. J. of Hyg. **25**, Nr 1, 50 (1926).
- Lode u. Schindelka: Anzeigepflicht bei Paratyphus. Bericht an den österreichischen Obersten Sanitätsrat mit Forderung der Anzeigepflicht für Paratyphus. Gesetzentwurf. Mitt. Volksgesdh.amt Wien **1925**, Nr 4, 152—153.
- Löffler, E.: Einige Bemerkungen zum Schleimwallphänomen des *Bacillus paratyphi B*. Z. Immun.forschg **52**, H. 1/2, 124—137 (1927).
- Loeffler, F.: Über Epidemien unter den im hygienischen Institute zu Greifswald gehaltenen Mäusen und über die Bekämpfung der Feldmausplage. Zbl. Bakter. **11**, 129 (1892).
- Loeper et G. Marchal: Un cas de pneumonie authentique avec présence de bacille paratyphique B dans le sang. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **38**, Nr 24, 1053—1054 (1922).
- Loewenthal: Ein veränderlicher, Milchzucker spaltender Paratyphusbacillus. Zbl. Bakter. **83**, 227 (1919).
- u. Seligmann: Ein Paratyphusbacillus ohne Gasbildung. Berl. klin. Wschr. **1913**, 250.
- Loewenthal, W. u. E. Tomarkin: Einige seltenere Typhus- und Paratyphusbefunde. Schweiz. med. Wschr. **54**, Nr 41, 969—971 (1927).
- Loghem, J. van (1): Antigene Struktur und Spezifität. Arch. f. Hyg. **101**, 308.
- (2): Eine vergleichende Untersuchung von Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe. Zbl. Bakter. **83**, 401 (1919).
- (2a): Änderungen bei Bakterien, aufgefaßt als adaptative und regressive Änderungen während der individuellen Existenz. Zbl. Bakter. **88**, 257 (1922).
- (3): Die Individualitätstheorie der bakteriellen Veränderlichkeit. Z. Hyg. **110**, 382 (1929).

- Lomry et Gillet: Sur l'identification des bacilles pathogènes de l'intestin. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, No 6, 648—667 (1927).
- Louis et Trabaud: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **39**, No 39, 1866—1870 (1924).
- Lubich, V.: Nuovo metodo di diagnosi biologica delle infezioni tifiche e paratifiche. *Arch. di Biol.* **1**, No 2, 113—117 (1924).
- Lubinski, H.: Beiträge zur Receptorenanalyse. I. Die serologischen Beziehungen zwischen Typhus- und Gärtnerbacillen. *Zbl. Bakter. Orig.* **106**, 200—209 (1928).
- Lusena, M.: Osservazioni sull'agglutinazione spontanea in un ceppo di paratifo B. *Sperimentale* **80**, 321—343 (1926).
- Lusztig, Al.: Agglutinationsversuche mit dem *Bacillus paratyphus abortus equi*. *Zbl. Bakter.* **91**, 410—413 (1924).
- Lütje (1): Ein weiterer Beitrag zum Kapitel der Paratyphusinfektionen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1924**, 142.
- (2): Ein weiterer Beitrag zur Typenfrage bei den Paratyphaceen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1925**, 327.
- (3): Ein weiterer Beitrag zur Typenfrage bei den Paratyphaceen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1925**, H. 20 u. 21.
- (4): Paratyphuserkrankungen, verursacht durch das *B. enteritidis* Gaertneri bei erwachsenen Rindern. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **34**, 437 u. 453 (1926).
- (5): Weitere Forschungsergebnisse über intrauterine Paratyphusinfektionen bei der Stute. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **34**, 691—695 (1926).
- (6): Paratyphus und Typenfrage. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **35**, 115—118 (1927).
- Lynch, Clara J.: An outbreak of mouse typhoid and its attempted control by vaccination. *J. of exper. Med.* **36**, Nr 1, 15—23 (1922).
- Maas, A.: Paratyphus-B-Bakterien als Eitererreger beim Pferd. *Berl. tierärztl. Wschr.* **40**, 231—233.
- Maasland, J. H.: Bemerkungen im Anschluß an das Typhus- und Paratyphusmaterial des C.B.Z. in Weltevreden 1926. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **67**, H. 5, 690—723 (1927).
- Mac Adam: *Lancet* **1919**, 296.
- Macalister and Brooks: Report upon the post mortem examination of rats at Ipswich. *J. of Hyg.* **14**, 316 (1914).
- Mac Cordock, A.: A bacillus of the paratyphoid group. *Bull. Hopkins Hosp.* **37**, Nr 6, 412—419 (1925).
- Mackie and Bourn: Note on the characters of an anomalous member of the paratyphoid group met with in Mesopotamia. *J. Army med. Corps* **33**, 154 (1919).
- Magnusson: *Zit. nach Beller u. Latif*.
- Mallmann, W. L.: *Salmonella pullorum* in the intestinal contents of baby chicks. *J. inf. Dis.* **44**, 16—20 (1929).
- and Dorothy Snyder: Differential medium for *Salmonella pullorum*, *Salmonella gallinarum*, *Pasteurella avicida* and *Escherichia coli*. *J. inf. Dis.* **44**, 13—15 (1929).
- Manifold, I. A.: *Bacillus aertrycke*. The possible causative bacillus of canine typhus (Stuttgart dog disease). *J. Army med. Corps* **51**, 402—409 (1928).
- Manninger, R. (1): Zur Ätiologie des Ferkelparatyphus. *Zbl. Bakter.* **89**, H. 4/5, 23—29 (1922).
- (2): Zur Diagnostik der Paratyphusbacillen der Hogcholeragruppe. *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, H. 5, 371—379 (1924).
- (3): Untersuchungen über Kükenruhr und Hühnertyphus. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **32**, 265 (1928).
- Manteufel, Zschucke u. Beger: Systematische Untersuchungen an Kulturen der Hogcholeragruppe unter Berücksichtigung des Voldagsen- und Paratyphus- $\beta$ -Typus. *Zbl. Bakter. Orig.* **86**, 214 (1921).
- — — Weitere Untersuchungen zur Paratyphusfrage, insonderheit zur praktischen Brauchbarkeit des Absättigungsverfahrens für die Typentrennung. *Zbl. Bakter. Orig.* **87**, 161 (1922).
- Marks, Lewis H. (1): Fütterung von Mäusen mittels Magensonde. *Arb. Inst. exper. Ther. Frankf.* **1908**, H. 4, 31.

- Marks, Lewis H. (2): Fütterungsstudien an Mäusen mit einem Bacillus der Paratyphusgruppe. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. 1908, H. 4, 37.
- (3): Über einen arsenfesten Bakterienstamm. Z. Immun.forsch 6 (1910).
- Materna, A. u. Januschke (1): Ein Beitrag zu der Frage der ätiologischen Beziehungen zwischen der bacillären Schweinepest und dem Paratyphus  $\beta$  des Menschen. Med. Klin. 21, Nr 19, 705 (1925).
- (2): Desgleichen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 35, H. 19, 298 (1925).
- Maternowska, Irena (1): Beitrag zur Differenzierung der Bakterienarten der Paratyphus-Gärtner-Gruppe auf eiweißfreien Nährböden. Zbl. Bakter. Orig. 113, 357 (1929).
- (2): Eine biochemische Methode zur feineren Differenzierung der Bakterienarten der Coli-Typhusgruppe auf dem eiweißfreien Pesch-Maschke-Nährboden. Zbl. Bakter. 113, 360 (1929).
- Matsumoto, Kaorn usw.: Zur Frage der Durchlässigkeit der intakten Haut für Typhus-, Paratyphus- und Cholera bacillen. Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. (Tokyo) 6, 35—48 (1928).
- Matthes, Wollenweber u. Dorsch: Eine Fleischvergiftungsepidemie im Regierungsbezirk Arnsherg. Klin. Jb. 26 (1912).
- May: Zur Klärung der Latenz und der Schächtfrage. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 38, 247 u. 372 (1928).
- May, H. and K. Goodner: Cultural and antigenic studies on Salmonella gallinarum and Salmonella pullorum. J. Bacter. 13, Nr 2, 129 (1927).
- Mayer, G.: Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl. 45, 8 (1913). Zit. nach Standfuß (6).
- Mayer, Georg: J. State Med. 21, 98 (1913).
- Maysers, H.: Bakteriologische und serologische Untersuchungen an Paratyphusstämmen, die aus den Kranken zweier Trinkwasserepidemien gezüchtet wurden. Zbl. Bakter. 100, 285—288 (1926).
- Medeiros, A. de: Allgemeine Betrachtung über eine Familienepidemie von Paratyphus B. Brazil med. 1, 183—186 (1924).
- Meleney, H. E.: A case of splenomegaly showing paratyphoid bacilli. Amer. J. trop. Med. 9, 97—104 (1929).
- Menten, Maud: Soluble toxic products of the enteritidis paratyphoid B group and their action especially in relation to blood sugar. J. inf. Dis. 38, Nr 4, 354—365 (1926).
- and Helen Manning: Relationship of enteritidis-paratyphoid B infections to hyperglycemia in rabbits. J. inf. Dis. 37, Nr 5, 400—410 (1925).
- Mereshkowsky, S.: Die Wirkung der 1338—1482 in 10% Hühnerweißekekot erwachsenen Generationen des Bacillus Danysz auf graue Ratten. (Mus decumanus.) Zbl. Bakter. II 77, 206—208 (1929).
- Meßner, Hans (1): Tierärztl. Zbl. 33, 436. Zit. nach Standfuß (6).
- (2): Abweichende Befunde bei der bakteriologischen Fleischschau. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 34, 150—152 (1924).
- (3): Bakterielle Infektion einer Fleischkühlanlage. Prag. Arch. Tiermed. 6, 123—127 (1926).
- (4): Zur Frage der Vorbeuge gegen die Fleischvergiftungen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 38, 61 (1927).
- Meyer (1): Paratyphuserkrankungen durch Pferdefleisch. Z. Med.beamte 36/45, Nr 10, 128 (1923).
- (2): Nicht Paratyphus, sondern Fleischvergiftungsfälle. Z. Med.beamte 40/49, Nr 6, 140—142 (1927).
- Meyer, K. F. and K. Matsumura: The incidence of carriers of Bacillus aertrycke (B. pestis caviae) and Bacillus enteritidis in wild rats of San Francisco. J. inf. Dis. 41, Nr 5, 395—404 (1927).
- H. Sommer and P. Schoenholz: Mussel poisoning. J. prevent. Med. 2, 365—394 (1928).
- Meyer, L.: Z. Fleisch- u. Milchhyg. 19, H. 11. Zit. nach Standfuß (6).
- Meyer, R. (1): Zur Statistik der Fleischvergiftungen in den Jahren 1923—1925. Reichsgesdh.bl. 1, Nr 50, 1027—1031 (1926).
- (2): Tierärztliche Maßnahmen gegen und bei Auftreten von Fleischvergiftungen. Tierärztl. Rdsch. 33, Nr 17, 301—304 (1927).

- Mießner: Zur Differenzierung der Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe. Zbl. Bakter. **97**, 242 (1926).
- u. G. Baars: Zur Typendifferenzierung der Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe. Dtsch. tierärztl. Wschr. **35**, Nr 40, 639 (1927).
- u. Berge: 8. Tagg Freie Ver.igg Mikrobiol. Jena 1920. Zbl. Bakter. Orig. **85**, Beih. 70 (1921).
- u. Kohlstock: Croupöse Darmentzündung beim Rinde, verursacht durch den Bacillus enteritidis Gärtner. Zbl. Bakter. **65**, 38 (1912).
- Mizuhara, H.: Über den Einfluß der Paratyphaceen auf die Milchzuckervergärung durch Bacterium coli. Zbl. Bakter. Orig. **92**, H. 1/2, 20—27 (1924).
- Moll, Th.: Über eine neue Form gebrauchsfertiger Nährböden für die bakteriologische Fleischschau. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **36**, 373—374 (1926).
- Moltke, Otto (1): Über einige Befunde von Paratyphus-Fleischvergiftungsbacillen (Typus Breslau-Aertrycke). Ugeskr. Laeger (dän.) **87**, Nr 26, 577—582 (1925).
- (2): Untersuchungen über Paratyphus-Fleischvergiftungsbakterien. Acta path. scand. (Københ.) **3**, H. 4, 711—736 (1926).
- Monaghan: Ref. J. amer. med. Assoc. **67**, 407 (1925).
- Muller, Léon: Un nouveau procédé de différenciation des microbes des types coli et typhosus. C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1251—1253 (1922) u. **89**, 434 (1923).
- Müller: Z. Vet.kde **29**, 115, zit. nach Standfuß (6).
- Müller, Kurt: Hymenopteren-Paratyphus? Die Darmbakterien der Nahrungsmittel besuchenden Bienen, Wespen und Hummeln. Zbl. Bakter. Orig. **97**, H. 2/3, 214—218 (1926).
- Müller, Max (1): Der Nachweis von Fleischvergiftungsbakterien in Fleisch und Organen von Schlachttieren auf Grund systematischer Untersuchungen über den Verlauf und den Mechanismus der Infektion des Tierkörpers mit Bakterien der Enteritis- und Paratyphusgruppe, sowie des Typhus; zugleich ein Beitrag zum Infektions- und Virulenzproblem der Bakterien auf experimenteller Basis. Zbl. Bakter. **62**, 335 (1912).
- (2): Über den Zusammenhang des Paratyphus der Tiere mit dem Paratyphus des Menschen. Zbl. Bakter. Orig. **81**, 505—549 (1918).
- (3): Gibt es auf den Menschen übertragbare Paratyphusinfektionen bei den Schlachttieren, die durch eine Infektion des Fleisches inter vitam et mortem entstehen? Ein Beitrag zur Klarlegung der Pathogenese des zooparasitären Paratyphus des Menschen. Tierärztl. Rdsch. **32**, Nr 1, 1—9 (1926).
- (4): Paratyphusseuche bei Schafen, nebst Bemerkungen über die Schwererfaßbarkeit tierischer Paratyphusinfektionen, die auf den Menschen übertragbar sind. Tierärztl. Rdsch. **32**, 157—158 (1926).
- (5): Ein lehrreicher, auf der Grundlage der Blutvergiftungslehre nicht klärbarer Fall von „Fleischvergiftung“. Latente Paratyphusinfektion von Schweinefleisch mit Übertragungen. Tierärztl. Rdsch. **32**, 201—206 (1926).
- (6): Ein lehrreicher Fall von Fleischvergiftung. Paratyphusinfektion des Menschen durch Bratwurst. Urteil in I. und II. Instanz. Tierärztl. Rdsch. **32**, Nr 20, 341—346 (1926).
- (7): Besteht ein Zusammenhang zwischen der Blutvergiftung der Schlachttiere und der Fleischvergiftung des Menschen? Z. Hyg. **105**, 524—537 (1926).
- (8): Gibt es Fleischvergiftungen beim Menschen, die auf den Genuß intravital infizierten Schweinefleisches mit Bakt. der Paratyphus-Enteritidisgruppe zurückzuführen sind? Z. Hyg. **106**, 468—503 (1926).
- (9): Paratyphusepizootien als Ursprungsquellen von Paratyphusepidemien. Zbl. Bakter. Orig. **99**, 506 (1926).
- (10): Die sog. Fleischvergiftungen des Menschen in ihrer Beziehung zu den Paratyphusinfektionen der Schlachttiere. Münch. med. Wschr. **73**, Nr 19, 774—777 (1926).
- (11): Über die Entstehungsmöglichkeit von Paratyphusinfektionen des Menschen aus Paratyphusinfektionen der Schweine. Dtsch. tierärztl. Wschr. **35**, Nr 2, 20—23; Nr 3, 37—41 u. Nr 4, 53—57 (1927).
- (12): Die latente Infektion eines Schweines mit Gärtnerbacillen als Ursache der Osnabrücker Fleischvergiftung. Dtsch. Schlachthofztg **27**, Nr 22, 467—469 (1927).

- Müller, Max (13): Die Wechselwirksamkeit der Paratyphusbakterien bei ihrer Übertragung vom Tier zum Menschen als allgemeine Lösungsformel des Paratyphusproblems. *Dtsch. med. Wschr.* **53**, Nr 13, 524—525 (1927).
- (14): Die Latenz der tierischen Paratyphusinfektionen als wichtigster Punkt der Fleischvergiftungsfrage. *Münch. tierärztl. Wschr.* **78**, Nr 8, 117—120 (1927).
- (15): Die Genese der latenten Paratyphusinfektionen bei geschlachteten Tieren und ihre Bedeutung für die Entstehung von sog. Fleischvergiftungen beim Menschen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **43**, Nr 26, 434—437 (1927).
- (16): Warum wird der praktische Tierarzt für das Auftreten von Fleischvergiftungen verantwortlich gemacht? *Mitt. Verbd. Freiberufstierärzte Bayern.* **8**, Nr 6 (1928).
- (17): Die Verantwortlichkeit der in der Fleischschau tätigen Tierärzte bei Fleischvergiftungen. *Tierärztl. Rdsch.* **34**, Nr 32, 595—601 (1928).
- (18): Gibt es nur bei gesund erscheinenden oder auch bei krank gewordenen und notgeschlachteten Tieren latente Paratyphusinfektionen? Zugleich Gegenkritik zu den Ausführungen Klimmecks in *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927**, Nr 37. *Berl. tierärztl. Wschr.* **44**, Nr 15, 248—249 (1928).
- (19): Der *Bacillus enteritidis* Gaertner als Seuchenerreger für Ratten, Schweine und Menschen. *Tierärztl. Rdsch.* **34**, Nr 14, 270—271 (1928).
- (20): Nochmals: Die Latenz der tierischen Paratyphusinfektionen als wichtigster Punkt der Fleischvergiftungsfrage. Gegenkritik zu den kritischen Bemerkungen Trawińskis in *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **37**, H. 18 u. **38**, H. 3. *Dtsch. Schlachthofztg* **28**, Nr 1, 1—3 (1928).
- (21): Der Paratyphus und die (eitrige-jauchige) Blutvergiftung der Schlachttiere in gemeinfaßlicher Darstellung. *Dtsch. Schlachthofztg* **28**, Nr 13, 194—195 (1928).
- (22): Wer genießt das Fleisch krank gewesener Tiere? *Dtsch. Schlachthofztg* **29**, 117—118 (1929).
- (23): Die Fleischschau in ihrer Beziehung zur Pathologie und Bakteriologie. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **37**, Nr 6, 84—87 (1929).
- Müller, Reiner (1): Über mutationsartige Vorgänge bei Typhus-, Paratyphus- und verwandter Bakterien. *Zbl. Bakter. I* **42**, Ref. **1908/09**, 57—59.
- (2): Künstliche Erzeugung neuer vererbbarer Eigenschaften bei Bakterien. *Münch. med. Wschr.* **1909**, 885.
- (3): Kulturunterschiede bei Paratyphus und Enteritisbakterien. *Dtsch. med. Wschr.* **1910**, H. 10, 2388.
- (4): a) Mutation bei Typhus- und Ruhrbakterien. Mutation als spezifisches Kulturmerkmal. *Zbl. Bakter. I Orig.* **58** (1911). b) Zur Stellung der Krankheitserreger im Natursystem. *Münch. med. Wschr.* **1911**, 2247.
- (5): Fleischvergiftung durch Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe. *Münch. med. Wschr.* **1914**, 471.
- (6): Die Schleimwälle der Paratyphus-B-Kolonien. *Zbl. Bakter. Orig.* **95**, H. 2/4, 147 (1925).
- Neander, A.: 3 Fälle von Cholecystektomie bei Paratyphusbacillose. *Sv. Läkartidn.* **22**, 1249—52 (1925).
- Neißer, M.: 89. Verslg Ges. dtsh. Naturforsch. Düsseldorf **1926**. *Zbl. Bakter. Ref.* **84** (1927).
- Nelson, J. (1): The biological characters of a mucoid variant of *Bacillus paratyphi* from guinea pigs. *J. of exper. Med.* **45**, Nr 2, 379—389 (1927).
- (2): Studies on a paratyphoid infection in guinea pigs. III. A second type of salmonella naturally appearing in the endemic stage. *J. of exper. Med.* **46**, Nr 4, 541—548 (1927).
- (3): Desgleichen: IV. The course of a second type of salmonella infection naturally appearing in the endemic stage. *J. of exper. Med.* **47**, Nr 2, 207—217 (1928).
- and Theob. Smith: Desgleichen: I. Report of a natural outbreak of paratyphoid in a Guinea pig population. *J. of exper. Med.* **45**, 353 u. 365 (1927).
- Neri, Filippo: (1) Via enterica e via parenterica nelle vaccinazioni antibatteriche. I. Ricerche sperimentali sul bacillo paratifico B. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **2**, Nr 5, 275 bis 293 (1922).
- (2): Sulla infezione paratifica sperimentale nel coniglio. *Atti Accad. Fisiocritici Siena* **13**, Nr 5/6, 249—258 (1922).

- Neseni, R.: Eine Nahrungsmittelvergiftung durch Breslaubacillen. *Prag. Arch. Tiermed.* **9**, 78—80 (1929).
- Neufeld u. Levinthal: Beiträge zur Variabilität der Pneumokokken. *Z. Immun.-forschg* **55**, 324 (1928).
- u. Schnitzer: Pneumokokken. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhuth.* III. Aufl. Bd. 4, 2, S. 913. Jena: Gustav Fischer.
- Neukirch: Über menschliche Erkrankungen durch Bacillen der Glässer-Voldagsengruppe in der Türkei. *Z. Hyg.* **85**, 103 (1918).
- Neumark: Demonstration von Präparaten eines Falles von Enteritis chronica, Pseudotuberculose bovis. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1912**, 2381.
- Nichols, H. J.: Agglutination of typhoid group of organisms in cases of jaundice among vaccinate persons. *J. amer. med. Assoc.* **81**, Nr 23, 1946 (1923).
- Ninomiya, R.: Sind die Agglutinine für Paratyphus B gegenüber ultravioletten Strahlen weniger widerstandsfähig als die für Typhus? *Z. Immun.forschg* **39**, H. 5, 494—497 (1924).
- Nobe, J. de (1): *Extrait des Annales de la Société de Médecine de Gand*, Gandverlag Eng. van der Haeghen 1899.
- (2): II. Mémoire, ebenda 1901. (Travail du Laborat. d'Hygiène et de Bactériol. de l'Université de Gand.)
- Noble, J.: A food poisoning outbreak apparently due to bacilli of the enteritidis group. *South. med. J.* **17**, Nr 6, 408—412 (1924).
- Nuck, Kurt: Über die Zuverlässigkeit einiger biologischer und serologischer Prüfungsmethoden zur Differenzierung der Paratyphusgruppe. *Z. Immun.forschg* **50**, H. 3/4, 193 (1927).
- Nutt, M.: The method of division of the rough and smooth type of colonies among bacilli of the Salmonella group. *J. of Hyg.* **26**, Nr 1, 44 (1927).
- Oette: Ein abweichender Paratyphusstamm, der Zucker ohne Gasbildung zersetzt. *Zbl. Bakter. Orig.* **68**, 1 (1913).
- Ohno: Paratyphusbacillen ohne Gasbildungsvermögen. *Zbl. Bakter. Orig.* **75**, 288 (1915).
- Oikawa, K. (1): Die Receptorenanalyse des Bacillus paratyphi B Schottmueller (unter besonderer Berücksichtigung der Fehlerquellen des Castellianischen Versuches). *Z. Immun.forschg* **50**, H. 3/4, 212—246 (1927).
- (2): Die Typendifferenzierung der Paratyphus-B-Gruppe mit Hühner- und Schweine-Immuneserum. *Z. Immun.forschg* **50**, H. 3/4, 381—387 (1927).
- Okamoto, T.: Epidemiological studies on mice and guinea-pigs. *Jap. med. World* **6**, Nr 8, 210—213 (1926).
- Olitzki, Leo (1): Über die kulturelle und serologische Unterscheidung des Bacillus breslaviensis von Paratyphus-B-Bacillen. *Zbl. Bakter. Orig.* **88**, 460 (1922).
- (2): Agglutinine, komplementbindende und bactericide Amboceptoren und deren gegenseitige Beziehungen in der Paratyphus-B-Gruppe. *Z. Immun.forschg* **46**, 352 (1926).
- (3): Über den Einfluß von Wasserstoffionenkonzentration und Salzgehalt des Nährbodens auf das serologische und kulturelle Verhalten einiger Bakterienarten der Typhus-Paratyphus-, Proteus- und Dysenterie-Gruppe. *Zbl. Bakter.* **113**, 395 (1929).
- Ornstein, Otto: Zur Immunisierung gegen Mäusetyphus durch Fütterung. *Z. Hyg.* **96**, H. 1, 48—69 (1922).
- Ørskow, J.: Eine morphologische Untersuchung über einen Paratyphus-B-Bacillenstamm. *Z. Hyg.* **104**, H. 3, 311—318 (1925).
- K. A. Jensen u. K. Kobayashi: Studien über Breslauinfektion der Mäuse, speziell mit Rücksicht auf die Bedeutung des Retikuloendothelialgewebes. *Z. Immun.forschg* **55**, 34—68 (1928).
- u. Otto Moltke: Studien über den Infektionsmechanismus bei verschiedenen Paratyphus-Infektionen an weißen Mäusen. *Z. Immun.forschg* **59**, 357—405 (1928).
- u. Adam Schmidt: Verlauf der experimentellen Ratininfektion bei Mäusen mit Versuchen einer Metallsalztherapie ad modum Walbum. *Z. Immun.forschg* **55**, 69—83 (1928).
- Orzechowski, G.: Versuche mit einem Verfahren zur Anreicherung von Typhusbacillen. *Zbl. Bakter.* **111**, 357—361 (1929).

- Ostertag, R. v. (1): Handbuch der Fleischbeschau für Tierärzte, Ärzte und Richter. 7. u. 8. Neubearbeitung. Bd. 1, S. 630. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
- (2): Die Ausführungsbestimmungen A zum Reichs-Fleischbeschaugesetz nach der Verordnung des Reichsministers des Innern vom 10. Aug. 1922. Mit Erläuterungen. Bd. 8, S. 72. Berlin: R. Schoetz 1922.
- (3): Leitfaden für Fleischbeschauer. 16. neu bearbeitete Aufl. Bd. 12, S. 304. Berlin: A. Schoetz 1926.
- (4): Was bedeutet der Befund eines Bakteriums mit den Eigenschaften des *Bacillus paratyphi B* im Fleisch? Z. Fleischbeschau **19**, H. 3.
- (5): Z. Fleisch- u. Milchhyg. **1925**, 220, s. unter J. Bernhard.
- (6): Fleischvergiftungen. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **38**, 57 (1927).
- (7): Kochs Mitteilungen über die Beziehungen der Menschen zur Haustiartuberkulose. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **11**, 353 (1901).
- Otto: Über eine Massenerkrankung an *Paratyphus* beim Infanterie-Regiment Nr. 78 in Osnabrück. Berl. klin. Wschr. **1913**, 1859.
- Pagniez, Ph. et A. Escalier: Hépatonéphrite avec enorme azotémie suivie de paratyphoïde B. Guérison. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **42**, 316—323 (1926).
- Peckham, C. F.: An outbreak of pork pie poisoning at Derby. J. of Hyg. **22**, Nr 1, 69 (1923/24).
- Pegreff, G.: Difference sierologica fra „*Bac. gallinarum*“ e batterie del gruppo tificoli. Ann. Igiene. **39**, 34—45 (1929).
- Pergola, M.: Nuovo episodio collettivo di intossiazione alimentare da sorelli (sardine) sott'olio. Policlinico, sez. prat. **34**, H. 7, 237—239 (1927).
- Perry, H. M.: The Antigenic Properties of *B. psittacosis*. Brit. J. exper. Path. **1**, 131 (1920).
- and H. J. Benstedt: Investigations in Egypt of some acute bacillary intestinal infections. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **22**, 511—522 (1929).
- u. Tidy: A report on the Investigation of an Epidemic caused by *Bacillus aertrycke*. Med. Research Council, Special Report Series 1919. No 24.
- Pesch, K. L. (1): Die Verwertbarkeit verschiedener Stickstoff- und Kohlenstoffquellen durch die Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe. Ein neuer, das Wachstum von *Bacterium coli* hemmender Nährboden für *Paratyphus B*. Zbl. Bakter. Orig. **86**, 97 (1921).
- (2): Typhus- und Paratyphusbakterien als Eitererreger. Med. Klin. **18**, Nr 40, 1287 (1922).
- (3): Meningitis durch *Bacterium enteritidis* (Gärtner). Zbl. Bakter. **98**, 22—24 (1926).
- (4): Umwandlung von Gärtner-Bakterien in Breslaubakterien. Zbl. Bakter. Orig. **103**, H. 1/3, 9—13 (1927).
- (5): Der derzeitige Stand der Paratyphusfrage. Giorn. Batt. **3**, 757 (1928).
- (6): Die Bedeutung synthetischer Nährböden für die Diagnostik der Typhus-, Paratyphus-, Enteritis- und Colibakterien. Zbl. Bakter. Orig. **111**, 171—177 (1929).
- u. A. Maschke: Unterscheidung der echten Paratyphus-B. von den Breslau-Enteritis-Bakterien auf Ammonchlorid-Rhamnose-Agar. Klin. Wschr. **7**, 401 (1928).
- Petroff, J.: Über einige Bedingungen der Darminfektion bei Nagern mit *Bacillus Danysz* und Mereshkowsky. Zbl. Bakter. Orig. **94**, H. 5, 265—269 (1925).
- Pfalz, G.: Ist die künstliche Ansiedlung biologisch hochwertiger Colibakterien möglich und von Einfluß auf die Dauerausscheidung von Paratyphusbacillen? Klin. Wschr. **6**, Nr 4, 158—163 (1927).
- Pfeiler (1): Vermag der *Bacillus suipestifer* (Kunzendorf) analog dem Ferkeltyphusbacillus selbständige Seuchengänge zu verursachen? Z. Inf.krkh. Haustiere **26**, 127 (1924).
- (2): 11. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Frankfurt. Zbl. Bakter. **97**, 322 (1926).
- (3): Über ein seuchenhaftes, durch Bakterien aus der Paratyphusgruppe verursachtes Kanariensterben. Berl. tierärztl. Wschr. **1911**, Nr 52.
- (4): Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten. Erg. Hyg. **3**, 289 (1919).
- u. Engelhardt: Die Fleischvergiftung in Bobrau im Juli 1913 nebst Bemerkungen über die Feststellungen von fleischvergiftenden Bakterien und ihre Bezeichnung. Mitt. Inst. Landw. Bromberg **6**, 244 (1914).

- Pfeiler u. Rehse: *Bacillus typhi gallinarum alcalifaciens* und die durch ihn verursachte Hühnerseuche. Mitt. Kaiser-Wilhelm-Inst. Bromberg 5, Nr 4 (1913).
- u. Roepke: Über durch Verimpfung des *Bacillus cyprinicola* Plehn ausgelöste Spontaninfektionen mit Bakterien aus der Typhus-Coli-Gruppe bei weißen Mäusen. Berl. tierärztl. Wschr. 32, 493 (1916).
- u. Standfuß: Kasuistische, bakteriologische, pathologisch-anatomische sowie experimentelle Untersuchungen über Hühnertyphus. Arch. Tierheilk. 45, Nr 3/4 (1919).
- Pieper, E.: Bakteriologische Beobachtungen bei Fleischvergiftungen des Menschen. Zbl. Bakter. 99, H. 6, 385—388 (1926).
- u. Rosenstern: Paratyphus-B-Epidemie in einer Kinderheilanstalt. Klin. Wschr. 1927, Nr 57, 1754.
- Piettre, Maurice: A propos des immunsérums agglutinants: Localisation des agglutinines. C. r. Acad. Sci. Paris 185, No 18, 898—900 (1927).
- et A. Chrétien: Application de la méthode à l'acétone à l'étude de la réparation des anticorps dans les sérums agglutinants ans cours de l'immunisation. C. r. Acad. Sci. Paris 186, Nr 18, 1240—1242 (1928).
- Pilez, Alex: Über einen eigenartigen Fall von Depersonalisation nach Fleischvergiftung. Wien. klin. Wschr. 35, Nr 45, 883—884 (1922).
- Pleasance, Reg.: A case of sporadic infection by the *Bacillus aertrycke*. Lancet 203, Nr 12, 609—610 (1922).
- Preßler (1): Bericht über zwei Fleischvergiftungsepidemien im Bezirk St. im Jahre 1924. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 36, 177 (1926).
- (2): Das Blutbild der mit Fleischvergiftern infizierten weißen Maus und seine praktische Verwertung. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 37, 55—58 (1926).
- (3): Das Blutbild der mit Fleischvergiftern infizierten weißen Maus und seine praktische Verwertung. Z. Fleisch- u. Milchhyg. 37, 95—98 (1926).
- Preußen (1): Erlaß des Ministers für Landwirtschaft, Domänen und Forsten vom 28. Oktober 1924 betr. Fleischvergiftungen. V 7387. Volkswohlf. 5, Nr 23, 451—456 (1924). — Erlaß des preußischen Ministers für Landwirtschaft, Volkswohlfahrt und Wissenschaft, Kunst und Volksbildung vom 23. Mai 1927, betr. Untersuchungen über Fleischvergiftungserreger. V 7387. Volkswohlf. 5, Nr 23, 451—456 (1924).
- (2): Runderlaß der Ministerien für Landwirtschaft usw., Wissenschaft, Kunst und Volkswohlfahrt, betreffend Untersuchungen über Fleischvergiftungserreger vom 23. Mai 1927. Reichsgesdh.bl. 2, Nr 30, 547—548 u. Nr 31, 564—567 (1927).
- (3): Runderlaß des preußischen Ministers für Landwirtschaft, Volkswohlfahrt und Wissenschaft, Kunst- und Volksbildung vom 23. Mai 1927, betr. Untersuchungen über Fleischvergiftungserreger. Volkswohlf. 8, Nr 12, 639—642 (1927).
- Pfibram, E.: Die Gruppe des *B. septicaemiae haemorrhagicae*. Zbl. Bakter. 101, 78 (1927).
- Price-Jones: Infection of rats by Gaertners bacillus. J. of Path. 30, Nr 1, 45—54 (1927).
- Pritchett, J da (1): a) Microbic virulence and host susceptibility in paratyphoid-enteritidis infection of white mice. VI. The relative susceptibility of different strains of mice to per os infection with the type II bacillus of mouse typhoid (*Bacillus pestis caviae*). J. of exper. Med. 41, Nr 2, 195—208 (1925). b) Desgleichen. VII. Seasonal variation in the susceptibility of different strains of mice to per os infection with the type II bacillus of mouse typhoid (*Bacillus pestis caviae*.) J. of exper. Med. 41, Nr 2, 209—214 (1925).
- (2): Desgleichen. XII. The effect of diet on host resistance. Further studies. J. of exper. Med. 46, Nr 4, 557—570 (1927).
- (3): Homologous and heterologous protection in mice vaccinated with the two types of mouse typhoid bacillus. J. of exper. Med. 39, 265—273 (1924).
- (4): Microbic virulence and host susceptibility in paratyphoid-enteritidis infection of white mice. IX. The relations hip of dosage to mortality rate, survival time, and cage population. J. of exper. Med. 43, 143—177 (1926).
- Puntoni, L.: Intorno ad una tossi-infezione alimentare da tonno sott'olio. Ann. Igiene 33, Nr 6, 385—390 (1923).
- Pyle, N.: The bacteriophage in relation to *Salmonella pullora* infection in the domestic fowl. J. Bacter. 12, Nr 4, 245—261 (1926).

- Raebiger u. Wiegert: Der Paratyphus der Honigbiene. (Erster Fall in Deutschland.) Dtsch. tierärztl. Wschr. **1921**, 649.
- Ramsey, G. H., Mc Gimmes and P. Neal: An outbreak of typhoid fever and gastroenteritis attributed to the consumption of raw oysters. Publ. Health Rep. **1928**, H. 2, 2395—2405.
- Ramsie, S.: Variétés régressives dans le groupe des bacilles d'Eberth et des paratyphiques. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, No 15, 1188—1190 (1925).
- Rebrassier, R.: Studies of salmonella pullora. J. amer. vet. med. Assoc. **68**, 603—621 (1926).
- Régnier, R. et R. Pussard: Des conditions dans les quelles se propage la maladie communiquée aux campagnoles par le virus de Danysz. C. r. Acad. Sci. Paris **183**, No 8, 451 bis 452 (1926).
- Reichel u. Mumma: Amer. vet. Rev. **43**, 514 (1913). Zit. nach Standfuß (6).
- Reimann, H. A.: Variation in specificity and virulence of pneumococci during growth in vitro. J. of exper. Med. **41**, 587 (1925).
- Reißland u. Steinebach: Gehäufte Fälle von Gastroenteritis nach dem Genuß von Käse, hervorgerufen durch Toxine von Bacillus enteritidis Gaertner. Veröff. Med. Verw. **27**, H. 9 (1928).
- Richet fils, Ch.: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, No 30, 946 (1922).
- et Hauduroy: Essais d'immunisations contre la typhose des souris avec le bactériophage de d'Herelle. C. r. Soc. Biol. **93**, No 23, 222—223 (1925).
- Ries, Minna: Das Toxinbildungsvermögen der Paratyphusbacillen und seine Beziehungen zur Pathogenität. Arch. f. Hyg. **99**, H. 5/6, 209—226 (1928).
- Rimpau, W. (1): Die Fleischvergiftungsepidemie in St. Johann. Klin. Jb. **22**, 499 (1910).
- (2): Zur Frage der Herkunft von Fleischvergiftungen. Z. Med.beamte **41**, Nr 10, 235—239 (1928).
- (3): Aus der Praxis der Paratyphusbekämpfung. Z. Hyg. **110**, 44—51 (1929).
- Rommeler: Über Befunde von Paratyphusbacillen in Fleischwaren. Zbl. Bakter. Orig. **50**, H. 5, 501—503 (1909).
- Ronchi, Arm.: L'azione degli estratti leucocitari nella infezione sperimentale da bacilli di Gaertner nelle cavie. Pediatria **31**, No 1, 24—37 (1923).
- Rosen, P., Wagner-Sacharowa u. Sobolewa: Über Anreicherungsverfahren für die Typhus-Paratyphus-Bacillengruppe. Zbl. Bakter. **100**, 293—300 (1926).
- Rosher, A. B. and H. A. Fieldren: Agglutinins in normal sera for some microorganisms of the paratyphoid group. Lancet **202**, Nr 22, 1088—1090 (1922).
- Roth, O.: Über eine Beobachtung von puerperaler Bacillus suipestifer-Infektion von septischem Charakter. Med. Klin. **1928**, 1828.
- Rowland, F. M., Marshall and J. Menton: An unusual case of food poisoning. Brit. med. J. **1928**, Nr 3506, 439—440.
- Rubner, v. Gruber, Fischer: Handbuch der Hygiene. Bd. 5. Nahrungsmittel. Kap. Fleischhygiene: Kallert und Standfuß, S. 1—120. Leipzig: S. Hirzel 1922.
- Ruge, Heinr.: (1) Eine Wurstvergiftungsepidemie durch Bact. enteritidis Gärtner, zum Teil mit Botulismus-ähnlichen Erscheinungen. Zbl. Bakter. **90**, H. 3, 143—162 (1923).
- (2) Eine Nahrungsmittelvergiftung durch Sauerkraut. Zbl. Bakter. **98**, 18—20 (1926).
- u. Rogge: Die Paratyphuserkrankungen an Bord S. M. S. „Blitz“. Zbl. Bakter. Orig. **47**, 560 (1908).
- Rumpel-Linz: Dtsch.-österreich. tierärztl. Wschr. **1926**, 160.
- Ruppert: Hygiene in argentinischen Fleischfabriken. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **33**, 63—65 (1923).
- Sachs: Zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr 17.
- Sagastume, C. A., Guerello u. Favalore (1): Milchsäurebacillus, Saccharomyces cerevisiae und Aminosäuren bei der Infektion mit Paratyphus B. Rev. Soc. argent. Biol. **1**, No 9, 701 (1925).
- (2): Bacillus acidi lactici, Saccharomyces cerevisiae et aminoacides dans l'infection par le bacille paratyphique B. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 479—480 (1926).
- Sakai, K.: Studium über die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination. X. Mitt. Über das agglutinatorische Verhalten von Paratyphus-B-Bacillen und

- Mäuse typhusbacillen den Sera aus den Mäuse typhusbacillen der Aestryckform und Gärtner-Bacillen gegenüber. *Tohoku J. exper. Med.* **3**, Nr 5/6, 341—351 (1922).
- Sakai K. (1): Studien über die Beziehung zwischen der Haupt- und Mitagglutination. XI. Mitt. Weitere Mitteilung über das agglutinatorische Verhalten von Paratyphus-B-Bacillen und Mäuse typhusbacillen. *Tohoku J. exper. Med.* **5**, Nr 4/5, 275—280 (1924).
- (2): Desgleichen. XII. Mitt. Über eine neue Unterart von Paratyphus-B-Bacillen. *Zbl. Bakter. Orig.* **95**, H. 7/8, 438—444 (1925).
- (3): Über die Paratyphus-B-Bacillengruppe bei einer Nahrungsmittelvergiftung. *Zbl. Bakter. Orig.* **95**, H. 7/8, 389—396 (1925).
- (4): Bakteriologische Untersuchung der Paratyphusepidemie im Lehrerseminar zu Sendai. *Zbl. Bakter. Orig.* **101**, H. 4/5, 193—196 (1927).
- (5): Über Mikroorganismen aus der Paratyphus-B-Enteritidisgruppe, welche bei Tieren vorkommen. *Tohoku J. exper. Med.* **7**, Nr 2, 153—161 (1926).
- (6): Studien über Nahrungsmittelvergifter, insbesondere über Aestryckbacillen. *Tohoku J. exper. Med.* **7**, Nr 3/4, 307—345 (1926).
- (7): Über eine Variationserscheinung bei einem Stamme der Paratyphus-B-Gruppe, welche bei einer Nahrungsmittelvergiftung nachgewiesen wurde. *Zbl. Bakter.* **98**, 9—18 (1926).
- Saling, Th.: Rattentyphusbacillen in Beziehung zu Fleisch- und Nahrungsmittelvergiftungen. *Z. Desinf.* **19**, H. 1, 9—11 (1927).
- Salthe, Ole and Ch. Krumwiede: Studies on the paratyphoid-enteritidis group. VIII. An epidemic of food infection due to a paratyphoid bacillus of rodent origin. *Amer. J. Hyg.* **4**, Nr 1, 23—32 (1924).
- Saltykow, S. (1): Ein Fall von Nahrungsmittelvergiftung mit dem Bacillus Proteus vulgaris als Krankheitserreger. *Virchows Arch.* **253**, H. 3, 685—694 (1924).
- (2): Nahrungsmittelvergiftungen durch Proteusbacillen. *Erg. Path.* **I 21**, 83—119 (1926).
- Savage, W.: The working of the 1924 meat regulations in rural areas. *J. State Med.* **34**, Nr 12, 716—722 (1926).
- and Forbes: Zit. nach Uhlenhuth (s. dort).
- and Read: Gaertner group bacilli in rats and mice. *J. of Hyg.* **13**, 343 (1914).
- W. G. and P. White: Rats and Salmonella group-bacilli. *J. of Hyg.* **21**, Nr 3, 258 bis 261 (1923).
- — (1): An investigation of the Salmonella group with special reference to food poisoning. *Medical Council Research, Spec. Report Series*, 1925. Nr. 91.
- — (2): Relationship of paratyphoid fever to food poisoning outbreak. *J. of Hyg.* **24**, Nr 1, 37—44 (1925).
- Savic, J.: Über das Vorkommen von Bakterien, insbesondere Fleischvergiftern, im Blute kolikkranker Pferde. *Tierärztl. Rdsch.* **32**, Nr 52, 913—916 (1926).
- Schellhorn: Über Fütterungsversuche an Mäusen mit gesundem Fleisch. *Zbl. Bakter. Orig.* **54**, 428 (1910).
- Schern: Arb. Reichsgesdh.amt **33**, 387 (1910). Zit. nach Standfuß (6).
- Schiff, F. (1): Untersuchungen über den Receptorenapparat in der Paratyphusgruppe. *Z. Immun.forschg* **33**, 511 (1922).
- (2): Weitere Untersuchungen über den Receptorenapparat in der Paratyphusgruppe. *Z. Immun.forschg* **35**, H. 3, 292—310 (1922).
- (3): Zur Frage der Verschiedenheit des Paratyphus-B-Bacillus und des Gastroenteritidestammes Breslau. *Dtsch. med. Wschr.* **50**, Nr 48, 1643—1644 (1924).
- (4): 11. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Frankfurt a. M. *Zbl. Bakter.* **97**, Beih., 320 (1926).
- Schilling, G. S. and S. J. Schilling: Incidence of cloudy reactions in agglutination tests for Salmonella pullorum infection. *J. inf. Dis.* **43**, 172—180 (1928).
- Schjerning, von: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/1918 Bd. VII. Kap. Paratyphus Hübener. Bd. 8, 618 S. Leipzig: J. A. Barth 1922.
- Schlirf, K.: Untersuchungen zur Paratyphusfrage. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1338.
- Schmidt, Franz: Zur Frage der Pathogenität des Bacillus suispestifer. *Zbl. Bakter. Orig.* **108**, 276—279 (1928).

- Schmidt, Georg: Zur Frage der Übertragbarkeit des *Bacillus typhi murium* auf den Menschen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **39**, Nr 46/47, 490 (1923).
- Schmidt, P.: Zur Frage der „Ubiquität“ der Paratyphus-B-Bacillen. *Münch. med. Wschr.* **58**, 563 (1911).
- Schmidt, Waldemar: Über Paratyphus im frühen Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **39**, H. 6, 681—691 (1925).
- Schmidt-Hoensdorf: Die bakterielle Kükenruhr und ihre Bekämpfung. *Arch. f. Tierheilk.* **57**, 472 (1928).
- Schmitt: *Z. Infkrkh. Haustiere* **9**, 188 (1911). *Zit. nach Standfuß* (6).
- Schmitz: *Bacterium enteritidis* Gaertner und Paratyphus-B-Infektionen bei Schlachtieren und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Fleischvergiftungen. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **24**, 145, 180 u. 203 (1914).
- Schnitter: Zur Epidemiologie und Klinik der *Bacillus suispestifer*-Erkrankungen des Menschen. *Münch. med. Wschr.* **1927**, 1011.
- Schottmüller (1): Über eine das Bild des Typhus bildende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1900**, 511.
- (2): Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen, Paratyphus. *Z. Hyg.* **36**, 368 (1901).
- (3): Zur Ätiologie der akuten Gastroenteritis (*Cholera nostras*). *Münch. med. Wschr.* **1904**, 294 u. 349.
- Schrader: Die „Rationalisierung“ der bakteriologischen Fleischschau. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, 261 (1928).
- Schultz, J.H.: Zur Statistik der Mitagglutination von Typhus und Paratyphus-B-Bacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1909**, Nr 13.
- Schultze, A.: Beitrag zur Paratyphusinfektion des Rindes und ihre Behandlung. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, 435—437.
- Schütze (1): The paratyphoid B. group. *Lancet* **11**, 93 (1920).
- (2): The permanence of the serological paratyphoid B types, with observations on the non-specificity of agglutination with „rough“ variants. *J. of Hyg.* **20**, 330 (1922).
- Schwabe: Der gegenwärtige Stand des Paratyphusproblems und seine Auswertung in der Seuchenbekämpfung. *Z. Med.beamte* **40/49**, Nr 11, 352—370 (1927).
- Schweidnitz, de u. Dorset: A form of Hogcholera. *Bureau of animal industry* **20**, 157 (1903).
- Scott, W. (1): The „Thompson“ type of Salmonella. *J. of Hyg.* **25**, 398 u. 406 (1926).
- (2): Food poisoning due to bacillus suispestifer. (Sub-group II.) *J. of Hyg.* **25**, 406—414 (1926).
- Seiffert, W. (1): Receptorenanalyse des *Bacillus paratyphi B* (Schottmüller). *Zbl. Bakter.* **97**, Beih., 264—278 (1925).
- (2): Experimentelle Ergebnisse der Paratyphusforschung. *Münch. med. Wschr.* **74**, Nr 11, 445—448 u. Nr 12, 501—504 (1927).
- (3): Untersuchungen an per os mit Paratyphusbacillen infizierten Mäusen über das Wesen der Pathogenität und die Abwehr des Organismus. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, H. 1/4, 160—166 u. 180—191 (1927).
- (4): Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Infektion per os. *Klin. Wschr.* **1928**, 283.
- (5): Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der Infektion per os unter wechselnden Lebensbedingungen. *Arch. f. Hyg.* **101**, 117—136 (1929).
- (6): Zur Analyse variabler Receptoren der Paratyphus-B-Gruppe, insbesondere des sog. spezifischen Breslaureceptors (Andrewes), und ihrer Bewertung. *Z. Immunforschg* **64**, 352 (1929).
- Seligmann, E. (1): Neues aus der Enteritisgruppe. *Zbl. Bakter. Orig.* **93**, H. 1/4, Beih., 288—292 (1924).
- (2): Artumwandung in der Enteritisgruppe. *Zbl. Bakter. Orig.* **99**, 263 (1926).
- (3): Desgleichen. II. *Mitt. Zbl. Bakter. Orig.* **101**, H. 4/5, 161—162 (1927).
- Selter (1): Über Indolbildung durch Bakterien. *Zbl. Bakter. Orig.* **51**, H. 5, 465—476 (1909).
- (2): Die Erreger des Paratyphus und der Fleischvergiftungen und ihre Beziehungen zur Hogcholera-Gruppe. *Z. Hyg.* **81**, 387 (1916).

- Shaw, Fr. W.: *Salmonella columbensis*. Science (N. Y.) **1928** II, 568.
- Sherwood, N. P. and D. D. Stoland: Bacterial anaphylaxis. J. of Immun. 8, Nr 2, 141—150 (1923).
- Shibata, M. (1): Untersuchungen über die serologische Stellung des *Bacillus suipestifer*. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 288—303 (1927).
- (2): Untersuchungen über die Verbreitung der verschiedenen Typen des *Bacillus paratyphi B*. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 304—319 (1927).
- (3): Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem *Bacillus suipestifer* und der Gruppe des *Bacillus paratyphi B* Schottmueller. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 355—381 (1927).
- (4): Versuche zu einer Typendifferenzierung des *Bacillus enteritidis* Gaertner. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 397—400 (1927).
- Shiiba, Y. (1): Weitere Untersuchungen über die serologische Typendifferenzierung der Paratyphus-B-Gruppe. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 247—266 (1927).
- (2): Die Züchtung im Immunserum als Methode für die Typendifferenzierung der Paratyphus-B-Gruppe. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 267—277 (1927).
- (3): Untersuchungen über serologische Veränderungen der Paratyphus-B-Bacillen bei Wachstum unter Zusatz von Immunserum. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 278—287 (1927).
- Shousha: Spontaneous agglutination of the cholera vibrio in relation to variability. J. of Hyg. **27**, 156 (1923).
- Sievers, A.: Eine Gruppenerkrankung an Nahrungsmittelvergiftung durch einen atypischen Stamm von *Bac. enteritidis* Gaertner. Z. Immun.forschg **56**, H. 3/4, 233—240 (1928).
- Silberschmidt, W. (1): Quelques considérations sur le paratyphus. Rev. méd. Suisse rom. **45**, No 8, 489—496 (1925). Ein Beitrag zur Frage der sog. Fleischvergiftung. Z. Hyg. **30**, 328.
- (2) Paratyphus und akute Gastroenteritis. Schweiz. med. Wschr. **56**, Nr 26, 633—636 (1926).
- Silberstein, W.: Über Anreicherungsverfahren in der bakteriologischen Typhus- und Paratyphusdiagnostik. Z. Hyg. **110**, 129—132 (1929).
- Singer, E. u. F. Hoder: Ein Fall von ständigem Vorkommen Paratyphus-B-ähnlicher Bakterien in Leitungswasser. Zbl. Bakter. **99**, H. 4/5, 216—222 (1926).
- Sladden, A. F. and W. M. Scott: Food poisoning due to bacilli of the type *Bacillus morbi-ficans bovis* (Basenau). J. of Hyg. **26**, Nr 2, 111—117 (1927).
- Slavík u. Guth: Zit. nach P. Andrjewski (s. dort, S. 108 u. 110).
- Slooten, van: Inaug.-Diss. 1907. Zit. nach Uhlenhuth und Hübener.
- Smith jr., J. W.: The standardization of typhoid-paratyphoid vaccine. Amer. J. publ. Health **15**, Nr 5, 433—435 (1925).
- Smith (1): Zur Kenntnis der amerikanischen Schweineseuche. Z. Hyg. **10**, 480 (1891).
- (2) Orig. Ref. über „The Hogcholera group of bacteria“. Zbl. Bakter. **16**, 231 (1894).
- u. Tibbetts: The relation between invasion of the digestive tract by paratyphoid bacilli and disease. J. exper. Med. **45**, Nr 2, 337 (1927).
- Sobernheim: Paratyphus und Fleischvergiftung. Hyg. Rdsch. **1912**, 953 u. 1019.
- u. Seligmann (1): Beobachtungen über die Umwandlung biologischer wichtiger Eigenschaften von Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1910**, 351.
- — (2): Beiträge zur Biologie der Enteritiskakterien. Z. Immun.forschg **6**, 401 (1910).
- — (3): Weitere Untersuchungen zur Biologie der Enteritiskakterien. Z. Immun.forschg **7**, 342 (1910).
- — (4): Desgleichen. Zbl. Bakter. **50**, Beih., 134 (1911).
- Sonnenschein, Curt (1): Die Verwendbarkeit der Bakteriophagie für die bakteriologische Diagnose. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 34, 1443.
- (2): Der Nachweis antibakteriophager Serumwirkung. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 35, 1.
- (3): Atypische Wuchsformen von Bakterien als Krankheitserreger. Mucosusform von *Bacillus paratyphi* im Blut eines Paratyphuskranken. Zbl. Bakter. **100**, 11 (1926).
- (4): Versuche der Entkeimung von Dauerausscheidern mittels Bakteriophagen. 38. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1926**.

- Sonnenschein, Curt (5): Neuartiger bakteriologischer Befund bei einer Paratyphusinfektion. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 26, 1092—1093.
- (6): Über Paratyphus-Bakteriophagen und -Antiphagine. *Zbl. Bakter.* **97**, Beih., 312 (1926).
- (7): Ein Beitrag zur experimentellen Bakterienvariation. *Zbl. Bakter.* **104**, 365 (1927).
- (8): Typhus und Paratyphus in Köln im Jahre 1926. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 11, 474.
- (9): Bakteriendiagnose mit Bakteriophagen. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, Nr 25.
- Soothill, V. and G. Leggat: An outbreak of Paratyphoid B fever conveyed by ice-cream. *Lancet* **212**, Nr 24, 1233—1236 (1927).
- Sosa, Hector: Ein neues differentialdiagnostisches Mittel für die Eberth-Coli-Paratyphusgruppe. *Rev. Inst. bacter. Buenos Aires* **4**, No 2, 169—175 (1925).
- Soule, M. H.: The interconvertibility of R and S bacterial types of *Bacillus paratyphosus* B by homologous immune sera. *J. Bacter.* **15**, Nr 1, 39—40.
- Spangenthal u. Reichenbach: 11. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Frankfurt **1925**. *Zbl. Bakter.* **97**, Beih., 332 (1925).
- Spray, R.: An outbreak of food poisoning probable due to „rat virus“. *J. amer. med. Assoc.* **86**, Nr 2, 109—111 (1926).
- Springert, E.: Über die Rolle des Ekto- und Endoplasmas der Mäuse typhus bacillen bei Immunitätsreaktion. *Z. Immun.forschg* **52**, H. 1/2, 25—49 (1927).
- Ssokoloff, S.: Zur Klinik des chirurgischen Paratyphus Erzindjan (Paratyphus N). *Beitr. klin. Chir.* **133**, H. 2, 321—353 (1925).
- Standfuß, R. (1): Erfahrungen mit der Haltbarkeitsprobe des Fleisches nach M. Müller. *Arch. Tierheilk.* **50**, 55—61 (1923).
- (2): Erfahrungen über das Vorkommen von Keimen aus der Paratyphus-Enteritisgruppe bei notgeschlachteten Tieren. Zugleich ein Beitrag zur Beantwortung der von der 18. Vollversammlung des Deutschen Veterinärrates aufgestellten Frage, in welchen Fällen die Tierärzte verpflichtet sein sollen, die bakteriologische Fleischbeschau vornehmen zu lassen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **40**, Nr 51, 739—742 (1924).
- (3): Über die ursächlichen Verhältnisse beim Zustandekommen von Fleischvergiftungen. *Tierärztl. Rdsch.* **32**, 753—756 (1926).
- (4): Schließt die Preßsaftbereitung zur bakteriologischen Fleischuntersuchung die Gefahr der zufälligen Infektion mit Paratyphusbacillen ein? *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **36**, H. 9, 129 (1926).
- (5): Zur Erkennung und Unterscheidung der Keime der Paratyphus-Enteritis-Gruppe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, Nr 33.
- (6): Bakteriologische Fleischbeschau. 2. Aufl. Berlin: R. Schoetz 1928.
- u. E. Lehr: Zur Erkennung und Unterscheidung der Keime der Paratyphus-Enteritis-Gruppe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928** II, 533—542.
- u. Reinstorf: Weitere Untersuchungen über das nachträgliche Eindringen von Fleischvergiftungen in das Knochenmark. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **28**, H. 4, 257—266 (1925).
- u. Schnauder: Untersuchungen über das nachträgliche Eindringen von Fleischvergiftungen in das Knochenmark. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **28**, H. 3, 178—194 (1925).
- Stern, W. (1): Studien zur Differenzierung der Bakterien der Coli-Typhus-Gruppe mittels gefärbter, flüssiger Nährböden. Beiträge zur Biologie der Bakteriengruppe Paratyphus-B-Enteritidis. *Zbl. Bakter.* **78**, 481 (1916).
- (2): Über die Pentosespaltung der Bakterien der Typhus-Paratyphus-Gruppe. *Zbl. Bakter.* **82**, 49 (1919).
- Stewart, H. C. and W. Litterer: An outbreak of gastroenteritis: Milk-borne epidemic at Dyersburg. Tenn. caused by *Salmonella suipestifer*. *J. amer. med. Assoc.* **89**, Nr 19, 1584—1587 (1927).
- Stokes, W.: Paratyphoid bacillus B in canned ripe olives. *J. amer. med. Assoc.* **85**, Nr 17, 1305 (1925).
- Strömman, R. and Lindström: Bacteriological studies on an outbreak of food-poisoning: A contribution to the paratyphoid problem. *Acta med. scand. (Stockh.)* **70**, 544—564 (1929).
- Stuart, G.: Meat poisoning in Jerusalem. *Brit. med. J.* **1923**, Nr 3255, 854.
- and K. S. Krikorian: Meningitis due to *Bacillus enteritidis* Gaertner. *J. of Hyg.* **25**, Nr 2, 160—164 (1926).

- Suffa, Otto: Untersuchungen über die Genußtauglichmachung des Fleischvergifter enthaltenden Fleisches durch Behandlung mit Essigsäure nebst einem Anhang über die Verwendbarkeit des Gaßnerschen Dreifarbenährbodens zur bakteriologischen Fleischschau. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **34**, H. 4, 31—33 (1923).
- Sütterlin: Vergleichende Untersuchungen an russischen Paratyphusstämmen. Zbl. Bakter. **90**, 419 (1923).
- Suzuki, S.: Pathologisch-anatomische und bakteriologische Ergebnisse in 69 Obduktionsfällen paratyphöser Infektion, insbesondere in 60 Fällen von Paratyphus B und A aus dem Material der chemischen III. deutschen Armeeprosektur. Virchows Arch. **250**, H. 3, 685—761 (1924).
- Takayanagi, G. (1): Über einen abweichenden Stamm von Paratyphus-B-Bacillen bei typhöser Erkrankung. Zbl. Bakter. Orig. **103**, H. 1/3, 14—18 (1927).
- (2): Vergleichende immunisatorische Untersuchungen von *Bacillus typhi gallinarum*, *Bacillus pullorum* und *Bacillus typhi hominis*. Z. Immun.forschg **61**, 159—180 (1929).
- Tartakowsky: Zit. nach Nocard u. Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux, p. 234. Paris 1905.
- Taylor: A report upon an outbreak of fowl typhoid. J. amer. vet. med. Assoc. **49**, 35 (1916).
- Tazawa, Y. (1): Über einen Fall von durch den echten Paratyphus B verursachte Nahrungsmittelvergiftung. Zbl. Bakter. **102**, H. 4/5, 158—163 (1927).
- (2): Eine neue Variante von Paratyphus-B-Schottmüller. Zbl. Bakter. **108**, 219—223 (1928).
- (3): Agglutinatorische Analyse des Krankenserums, das von einem an Paratyphus-B-Schottmüller erkrankten Patienten stammte. Z. Immun.forschg **61**, 85—91 (1929).
- Teissier, P.: Contribution clinique et bacteriologique à l'étude des infections à bacille paratyphique C. Presse méd. **1929 I**, 233—236.
- Tenbroeck: A group of paratyphoid bacilli from animals closely resembling those found in man. J. of exper. Med. **32**, 19 (1920).
- Tey, S. (1): Die Bedeutung der Variabilität für die Typendifferenzierung der Paratyphus-B-Bacillen. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 320 (1927).
- (2): Receptorenalyse des *Bacillus enteritidis* Gaertner. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 388—396 (1927).
- (3): Untersuchungen über die Antibiose zwischen den Paratyphus-B-Bacillen und dem *Bacillus coli*. Z. Immun.forschg **50**, H. 3/4, 401—404 (1927).
- Thewalt, G.: Encephalitis im Anschluß an eine Paratyphus-B-Erkrankung im Säuglingsalter. Msehr. Kinderheilk. **39**, H. 3/4, 271—280 (1928).
- Thomas, B.: (1) Studies on the pathological effects of organisms of the enteritidis paratyphoid B. group on pancreas, liver and kidneys. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 92—93 (1923).
- (2): Occurrence of organismus of the enteritidis paratyphoid B group in guinea-pigs. J. inf. Dis. **35**, Nr 5, 407—422 (1924).
- Tiberti: Bakteriologische Untersuchungen über eine Fleischvergiftungsepidemie. Z. Hyg. **60**, 41 (1908).
- Tittsler, R. P. and M. W. Lisse: The relation between electrical charge and the agglutinating ability of *Salmonella pullorum*. J. Bacter. **15**, 105—116 (1928).
- Titze u. Weichel: Untersuchungen über die Kälberruhr. Arb. ksl. Gesdh.amts **33**, 516 (1910).
- Todorovich, K.: Sur le bacille paratyphique C et son action pathogène. Bull. méd. **39**, 1198 (1925).
- Topley, W. u. Joyce Ayrton (1): A technique for measuring the excretion of bacilli of the enteric group in the faeces of infected mice. J. of Hyg. **22**, Nr 2, 222 (1923).
- — (2): The excretion of *B. enteritidis* (Aertrycke) in the faeces of mice after administration by mouth. J. of Hyg. **22**, Nr 2, 234 (1923).
- — (3): The segregation of biological factors in *B. enteritidis* (Aertrycke). J. of Hyg. **22**, 305 (1924).
- — (4): Further investigations into the biological characteristics of *Bacillus enteritidis* (Aertrycke). J. of Hyg. **23**, Nr 2, 198 (1924).

- Topley W. u. Joyce Ayrton (5): The spread of bacterial infection. Further studies on an experimental epidemic of mouse-typhoid. *J. of Hyg.* **23**, Nr 2, 223 (1924).
- u. J. Wilson: Further observations on the rôle of the Twort-d'Herelle phenomenon in the epidemic spread of mouse-typhoid. *J. of Hyg.* **24**, Nr 3/4, 295 (1925).
- — — (1): Immunisation and selection as factors in herd-resistance. *J. of Hyg.* **23**, Nr 4, 421 (1925).
- — — (2): The rôle of the Twort-d'Herelle phenomenon in epidemics of mouse-typhoid. *J. of Hyg.* **24**, Nr 1, 17 (1925).
- M. Greenwood, J. Wilson u. E. Newbold: The epidemic potency of strains of *Bacterium aertrycke* of varying virulence. A report to the medical research council. *J. of Hyg.* **27**, Nr 4, 396 (1928).
- Tormann: Untersuchungen an gesunden und pestkranken Schweinen über das Vorkommen des Ferkeltyphusbacillus. Ein Beitrag zur Frage der primären Pathogenität dieses Mikroorganismus sowie des Vorkommens von Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe bei Schweinen. *Zbl. Bakter.* **82**, 532 (1919).
- Torrrens u. Wittington: *Brit. med. J.* **11**, 697 (1915).
- Tosatti, D. (1): Contributi alla conoscenza del doppio tipo di ricettori. Nota I. Le agglutinine a grandi e piccoli fiocchinella diagnosi differenziale tra intossicatori da carne e paratifi B. *Biochemica e Ter. sper.* **10**, 276—282 (1923).
- (2): Desgleichen. Nota II. Sulla vera natura dell'agglutinazione a piccoli fiocchi. *Biochemica e Ter. sper.* **10**, 283—289 (1923).
- Trautmann: Der Bacillus der Düsseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe. *Z. Hyg.* **45** (1903).
- Trawiński, A. (1): Über die Bedeutung des Kolonietypus für die Bestimmung und Differenzierung der Bakterienarten der Coli-Typhusgruppe. *Österr. San.wes.* **28**, Nr 36/40 (1916).
- (2): Ratten als Paratyphusbacillenträger. *Wien. klin. Wschr.* **30**, Nr 17 (1917).
- (3): Zur Morphologie und Biologie des Bacillus suipestifer. *Zbl. Bakter.* **80**, 339 (1918).
- (4): Ist die Wallbildung ein charakteristisches Phänomen der Kolonien der Paratyphus-Bakterien (Typus Schottmüller)? *Zbl. Bakter.* **90** 17 (1923).
- (5): Paratyphus-B-ähnliche Bakterien in den Menschenfaeces. *Zbl. Bakter.* **92**, H. 5/6, 356—359 (1924).
- (6): Ein Fall septischer Paratyphus-B-Erkrankung einer Kuh infolge sekundärer Infektion der Gebärmutter durch das Hantieren eines Laiengeburtshelfers beim Entfernen der Nachgeburt. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **36**, 65—66 (1925).
- (7): Kann man die Latenz tierischer Paratyphusinfektionen als Faktor der Fleischvergiftungen annehmen? Erwiderung auf die Ausführung von Prof. M. Müller in *Münch. tierärztl. Wschr.* **78**, Nr 8. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **37**, 309—310 (1927).
- (8): Kritische Bemerkungen zur Müllerschen Theorie über Latenz der Paratyphusinfektionen der Schlachttiere. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, 41 (1927).
- (9): Wissenschaftliche Richtlinien für die praktische Fleischbeurteilung. *Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **38**, 245 (1928).
- u. Kaunitz: Über den Befund von Bacillus suipestifer im Blute eines kranken Menschen. *Wien. klin. Wschr.* **30**, Nr 35 (1917). S. auch Kaunitz u. Trawiński.
- Trentini, S.: Su di un caso di infezione da paratifo B. *Riforma med.* **41**, No 2, 25—28 (1925).
- Uhlenhuth: Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Frankfurt **1925**. Paratyphus. *Zbl. Bakter.* **97**, Beih., 219 (1925).
- u. Haendel: Schweinepest und Schweineseuche. Kollé-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 6. Jena: Gustav Fischer 1911.
- u. Hübener: Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe einschließlich Immunität. *Ebenda* Bd. 3.
- u. Seiffert (1): Der gegenwärtige Stand des Paratyphusproblems (unter besonderer Berücksichtigung eigener Untersuchungen). *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 649 u. 737 (1926).
- — (2): Unsere Stellungnahme zum Paratyphusproblem. *Zbl. Bakter. Orig.* **111**, 22—24 (1929).

- Ulmer, O.: Zur Frage der Paratyphuserkrankung im Säuglingsalter. Arch. Kinderheilk. **82** I, 1—6 (1927).
- Vendeuve, A.: Fièvre paratyphoïde avec staphylococcie et septicémie. Fièvre paratyphoïde grave. Staphylococcie cutanée généralisée. Septicémie secondaire avec bactériémie à staphylocoques. Guérison rapide et complète à la suite d'immuno-transfusion. Paris méd. **17**, No 44, 333—337 (1927).
- Venulet, F.: (1) Über den Einfluß der Rindergalle auf die Infektion weißer Ratten mit Paratyphus B (polnisch). Med. doświadc. i społ. (poln.) **4**, H. 3/6, 289—293 (1925).  
— (2): Influence de la bile de boeuf sur l'infection des rats blancs par le bacille paratyphique B. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, No 24, 366—367 (1925).
- Verder, Elizabeth (1): The wild rat as a carrier of organisms of the paratyphoid enteritidis group. Amer. J. publ. Health **17**, Nr 10, 1007 (1927).  
— (2): Effect of diets deficient in vitamin A or B on resistance to paratyphoid-enteritidis organisms. J. inf. Dis. **42**, Nr 6, 589—604 (1928).
- Verhandlungen s. Bericht.
- Vincent, H.: Les ostéopathies typhoidiques ou paratyphoidiques et leur traitement par la vaccinothérapie. Bull. Acad. Méd. **87**, No 19, 517—525 (1922).
- Vogelsang, Th.: Eine Bacillenträgerin mit mukoiden Paratyphus-B-Bacillen in der Gallenblase. Med. Rev. **43**, Nr 11, 531—537 (1926) (norweg.).
- Voigt, O.: Beobachtungen von Paratyphus-B-Erkrankungen bei Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **23**, H. 1, 23—24 (1922).
- Wadi, W.: Spondylitis nach Paratyphus. Fol. neuropath. eston. **1**, 112 (1923).
- Wagner: Paratyphusbakterien ohne Gasbildungsvermögen. Zbl. Bakter. Orig. **71**, H. 1, 25 (1913).
- Walker, E. W.: Studies in bacterial variability: The experimental production of a mucoid form of B. paratyphosus B. J. of Hyg. **21**, Nr 1, 87 (1922).
- Walser: Diss. Zürich 1908; zit. nach W. Gärtner (l. c.).
- Ward, Iris: An outbreak of paratyphoid B fever. Lancet **124**, Nr 8, 389 (1928).
- Wayson, M. E.: An epizootic among meadow mice in California, caused by the Bacillus of mouse septicemia or of swine erysipelas. Publ. Health Rep. **42**, Nr 22, 1489—93 (1927).
- Webster, L. T. (1): Identification of a paratyphoid-enteritidis strain associated with epizootics of mouse typhoid. J. of exper. Med. **36**, Nr 1, 71 (1922).  
— (2): Experiments on normal and immune mice with a bacillus of mouse typhoid. J. of exper. Med. **36**, Nr 1, 97 (1922).  
— (3): The intestinal flora in mouse typhoid infection. J. of exper. Med. **37**, Nr 1, 21 (1922).  
— (4): Ox bile sensitization in mouse typhoid infection. J. of exper. Med. **37**, Nr 1, 33 (1922).  
— (5a): Microbic virulence and host susceptibility in mouse typhoid infection. J. of exper. Med. **37**, Nr 2, 231 (1922).  
— (5b): Contribution of the manner of spread of mouse typhoid infection. J. of exper. Med. **37**, Nr 2, 269 (1923).  
— (6): The virulence of an epidemic strain of bacillus pestis caviae. J. of exper. Med. **37**, Nr 6, 781 (1923).  
— (7): Microbic virulence and host susceptibility in paratyphoid-enteritidis infection of white mice. I. u. II. J. of exper. Med. **38**, Nr 1, 33 u. 45 (1923).  
— (8): Desgleichen. III. The immunity of a surviving population. J. of exper. Med. **39**, 129 (1924).  
— (9): Desgleichen. IV. The effect of selective breeding on host resistance. J. of exper. Med. **39**, Nr 6, 879 (1924).  
— (10): Desgleichen. VIII. The effect of selective breeding on host resistance. Further studies. J. of exper. Med. **42**, Nr 1, 1 (1925).  
— u. Burn (1): Studies on the mode of spread of Bacillus enteritidis mouse typhoid infection. II. Effects of external conditions on the occurrence of smooth, mucoid, and rough colony types. J. of exper. Med. **46**, Nr 6, 855 (1927).  
— — (2): Desgleichen. III. Studies of bacterial cells taken from smooth, mucoid, and rough colonies. J. of exper. Med. **46**, Nr 6, 871 (1927).

- Webster, L. T. und Burn (3): Desgleichen. IV. The relative virulence of smooth, mucoid and rough strains. *J. of exper. Med.* **46**, Nr 6, 887 (1927).
- u. Pritchett (1): Studies on the mode of spread of *Bacillus enteritidis* mouse typhoid infection. I—IV. *J. of exper. Med.* **46**, Nr 6, 847 (1927).
- — (2): Microbic virulence and host susceptibility in paratyphoid-enteritidis infection of white mice. V. The effect of diet on host resistance. *J. of exper. Med.* **40**, Nr 3, 397 (1924).
- Weichardt, Wolfgang: Wichtige Fortschritte in der Seuchenbekämpfung. *Med. Welt* **1**, Nr 10, 321 (1927).
- Weigmann, F. (1): Über die Häufigkeit der Paratyphus-B-Erkrankungen in Schleswig-Holstein. *Zbl. Bakter. Orig.* **95**, H. 7/8, 396—402 (1925).
- (2): Ber. 11. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Frankfurt **1925**. *Zbl. Bakter.* **97**, 299 (1926).
- (3): Der Stand der typhösen Erkrankungen (Typhus abdom. u. Pty B) in Schleswig-Holstein in den Jahren 1914—1924. Zugleich ein Beitrag zur Bewertung der Typhus-schutzimpfung. *Zbl. Bakter.* **106**, 650—665 (1926).
- Weil: Paratyphus-B-ähnliche Krankheitserreger (*Typus suipestifer* Voldagsen) in Albanien. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, 1061.
- u. Felix (1): Weitere Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, Nr 48.
- — (2): a) Untersuchungen über die gewöhnlichen *Proteus*-Stämme und ihre Beziehungen zu den X-Stämmen. *Wien. klin. Wschr.* **1918**, Nr 23. b) Über die Doppelnatur der Receptoren beim Paratyphus  $\beta$ . *Wien. klin. Wschr.* **1918**, Nr 36.
- — (3): Über den Doppeltypus der Receptoren in der Typhus-Paratyphusgruppe. *Z. Immun.forschg* **29**, 24 (1920).
- u. Saxl: Über eine Infektionskrankheit, bedingt durch einen Keim der Paratyphusgruppe. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, 519.
- Weiss: *J. Med. Res.* **1917**, H. 36, 135. Zit. nach Braun u. Mündel.
- u. Rice: Studies on the paratyphoid enteritidis, typhoid, dysenterie and colon-groups. I. Reliminary communication on inosities fermentation. *J. Med. Res.* **1917**, H. 35, 403.
- White: Further Studies of the *Salmonella* group. Medical Research Council, Spec. Report Series, 1926, Nr. 103.
- Wichels: Zur Klinik der gastrointestinalen und der typhösen Erkrankung durch Paratyphus-B-Bacillen. *Klin. Wschr.* **1924**, 400.
- u. W. Barner: Über eine Lebensmittelvergiftung durch den *Bacillus proteus vulgaris*. *Med. Klin.* **21**, Nr 50, 1880—1882 (1925).
- Wiemann u. Brüggemann: Die Fleischvergiftungen des Jahres 1923 in Preußen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **41**, Nr 1, 4—6 u. Nr 2, 17—23 (1925).
- Wilhelm, G.: Beitrag zum biochemischen und serologischen Verhalten der Paratyphaceen mit besonderer Berücksichtigung des *Bacterium paratyphi abortus equi*. *Arch. Tierheilk.* **51**, H. 3, 329 (1924).
- Williams, H.: A certified milk borne paratyphoid outbreak. *J. amer. med. Assoc.* **84**, Nr 4, 251—253 (1925).
- Wilson, G. S. (1): The relation between the age and the virulence of cultures of *Bacillus aertrycke* (mutton). *J. of Hyg.* **25**, Nr 2, 141—149 (1926).
- (2): The proportion of viable bacilli in agar cultures of *Bacillus aertrycke* (mutton), with special reference to the change in size of the organisms during growth, and in the opacity to which they give rise. *J. of Hyg.* **25**, Nr 2, 150—159 (1926).
- (3): Discontinuous variation in the virulence of *Bacterium aertrycke* Mutton. *J. of Hyg.* **28**, 295—317 (1928).
- Winslow, C. E., I. V. Hiscock, D. F. Rogers u. E. S. Robinson: An outbreak of food poisoning traced to the consumption of egg salad. *Amer. J. Hyg.* **3**, 238—246 (1923).
- Wiseman, W. R.: An outbreak of food poisoning by milk caused by *B. aertrycke*. *Brit. med. J.* Nr 3225, 728—729 (1922).
- Wisemann, W. u. A. Gregor: An outbreak of food poisoning in Glasgow: A clinical and bacteriological investigation. *Lancet* **207**, Nr 5, 208—211 (1924).
- Witte, J.: Über seuchenhaftes Verlammen der Schafe, hervorgerufen durch Paratyphus-B-Bacillen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **40**, Nr 47, 659—661 (1924).

- Wolff, G.: Zur bakteriologischen Differentialdiagnose zwischen Paratyphus A und B. Zbl. Bakter. Orig. **81**, 171 (1918).
- Wolff, H.: Der Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien. Biochem. Z. **158**, 319. (1925.)
- Wordley, E.: A case of fever due to *B. paratyphosus* C. Brit. med. J. Nr 3264, 105—106 (1923).
- Wulff, F.: Studies on bactericides. II. The protective power of immune serum for paratyphoid and typhoid bacilli and meningococci tested against the bactericidal substances in normal serum. Acta med. scand. (Stockh.) **61**, H. 1, 20—41 (1924).
- Yanagisawa, S.: Experimental study of the pathogenesis of intestinal infectious ulcers. Kitasato Arch. of exper. Med. **5**, Nr 3, 33—53 (1923).
- Young, W. A. u. G. D. Dawson: Bacterial food poisoning from mutton. Lancet **203**, Nr 12, 608—609 (1922).
- Yu, J.: Vergleichende biologische, serologische und capillarchemische Untersuchungen an Varianten der Typhus-Paratyphus-Ruhrgruppe. Z. Immun.forschg **41**, H. 5, 393—430 (1924).
- Yuri, Etsuo: Final hydrogen-ion concentration in the paratyphoid enteritidis group. J. inf. Dis. **32**, Nr 6, 479—480 (1923).
- Zanelli, P.: Epidemia di origine idrica da bacilli paratifico B. Ann. Igiene **37**, No 5, 283—297 (1927).
- Zeller, H.: Differenzierungsversuche in der Paratyphus-Gärtner-Gruppe. Z. Inf.krkh. Haustiere **23**, H. 3/4, 191—207 u. **24**, H. 1, 1—23 (1922).
- Zernoff, V.: Essai de sérothérapie chez *Galleria melonella*. C. r. Acad. Soc. Paris **188**, 1321—1323 (1929).
- Zingle: Systematische experimentelle Untersuchungen über den Verlauf der alimentären Infektion durch Bakterien der Fleischvergiftungsgruppe. Diss. Leipzig 1911 u. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **22**, H. 7, 219 (1912).
- Zwick u. Weichel: Zur Frage des Vorkommens von sog. Fleischvergiftungserregern in Pökelfleischwaren. Arb. Reichsgesdh.amt **33**, 250 (1910).

# III. Bakteriologie und Klinik der Streptokokken- erkrankungen.

Von

**Walther Lehmann-Hamburg**

mit einer Einführung von **H. Schottmüller-Hamburg.**

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| Vorwort . . . . .  | 221   |
| A. Einleitung . . . . .  | 223   |
| B. Bakteriologie der Streptokokken . . . . .   | 224   |
| I. Differenzierung . . . . .   | 224   |
| 1. Allgemeine Merkmale . . . . .   | 224   |
| a) Morphologie . . . . .   | 224   |
| b) Kultur . . . . .  | 226   |
| Agar S. 226. — Hämoglobinagar S. 227. — Kochblutagar S. 232. —<br>Methämoglobinagar S. 233. — Hämatinagar S. 233. — Blutbouillon<br>S. 234. — Bouillon S. 235. — Ascitesbouillon S. 236. — Milch S. 236.<br>— Kohlehydrathaltige Nährböden S. 237.   |       |
| c) Serologie . . . . .   | 242   |
| Agglutination S. 242. — Komplementbindung S. 247. — Präcipitation<br>S. 248. — Oponischer Index S. 249. — Schutzversuche S. 250. —<br>Analyse der Antigene S. 250.   |       |
| d) Resistenz . . . . .   | 253   |
| Blut S. 253. — Galle S. 253. — Hitze S. 254. — Chinaalkaloide S. 255. —<br>Rivanol S. 257.   |       |
| e) Toxinbildung . . . . .  | 258   |
| f) Tiervirulenz . . . . .  | 262   |
| g) Gewebsbiologisches Verhalten . . . . .  | 263   |
| h) Zusammenfassung . . . . .   | 265   |
| 2. Spezielle Übersicht der Streptokokken . . . . .   | 265   |
| a) Aerobe Streptokokken . . . . .  | 265   |
| Str. pyogenes haemolyticus S. 265. — Str. haemolyticus lentus<br>S. 273. — Str. viridans S. 274. — Str. anhaemolyticus (Str. vaginalis)<br>S. 277. — Str. mucosus S. 278. — Str. lactis S. 280. — Str. faecalis<br>(Enterococcus) S. 289. — Str. conglomeratus S. 295. — Str. longis-<br>simus S. 295. — Str. pleomorphus S. 295. — Str. polymorphus S. 296. |       |
| b) Anaerobe Streptokokken . . . . .  | 297   |
| Str. putrificus (Schottmüller) S. 297.   |       |
| c) Tierpathogene Streptokokken . . . . .   | 299   |
| Str. abortus equi S. 299. — Str. pyogenes equi S. 299. — Str. equi<br>(Druse-Str.) S. 299. — Str. agalactiae (Galt-Str., Mastitis-Str.) S. 300.  |       |
| d) Zusammenfassung . . . . .   | 300   |
| II. Variabilität . . . . .   | 301   |
| III. Nachweis aus dem strömenden Blut . . . . .  | 322   |
| IV. Bewertung der Bakteriämie für Diagnose und Prognose . . . . .  | 328   |
| V. Virulenzuntersuchungen . . . . .  | 331   |
| Schluß . . . . .   | 336   |
| Literatur . . . . .  | 337   |

## Vorwort

von Professor Dr. H. Schottmüller.

Zu denjenigen Krankheitskeimen, welche von Beginn der bakteriologischen Aera das wissenschaftliche Interesse in höchstem Maße in Anspruch genommen haben, gehören die der Wundinfektionskrankheiten.

Schon Rindfleisch, v. Recklinghausen, Waldeyer, Orth haben bei diesen Mikrokokken nachgewiesen. Später hat Robert Koch in einwandfreier Form Streptokokken gefunden und im Gewebe zur Darstellung gebracht<sup>1</sup>.

Trotzdem aber die Erforschung der Streptokokken vor mehr als 60 Jahren begonnen wurde, obwohl die Streptokokkenkrankheiten zu den häufigsten menschlichen Infektionen gehören und auf diesem Gebiet in bakteriologisch-experimenteller, wie bakteriologisch-klinischer Beziehung eine Unsumme von Arbeit geleistet ist, wie sie vielleicht in ähnlicher Weise für keinen anderen Krankheitskeim aufgewandt ist, gibt es wohl keinen pathogenen Keim, dessen Biologie noch so viele Probleme aufweist, jedenfalls im einzelnen noch so umstritten ist, wie die der Streptokokken.

Ich erinnere nur an das letzte Rätsel, welches durch die Erkenntnis erwachsen ist, daß ein Streptokokkus mit Sicherheit als Ursache des Scharlachfiebers anzusehen ist.

Es war daher ein dringendes Erfordernis, das vorliegende umfangreiche, von dem einzelnen überhaupt nicht zu beherrschende Material der Literatur zu sichten, zusammenzufassen, auch, wo nötig und wo möglich, einer Kritik zu unterziehen. Nur so war zu hoffen, aus dem bestehenden Wirrsal heraus und der Wahrheit näherzukommen.

Als der Herr Herausgeber mir die eben angegebene Aufgabe stellte, mußte ich sie, so gern ich sie aus naheliegenden Gründen übernommen hätte, ablehnen, weil es mir für das große Werk wegen anderer beruflicher Aufgaben an Zeit fehlte. Ich brachte dafür meinen langjährigen Mitarbeiter, gerade auf dem vorliegenden Gebiet, Dr. Walther Lehmann, in Vorschlag. Letzterer hat nun mit großer Sorgfalt, und, wie ich glaube, mit strenger Objektivität aus dem Schrifttum der letzten 10 Jahre das wichtigste zusammengetragen.

Bürgte schon unsere langjährige Zusammenarbeit dafür, daß — nach dem Wunsche des Herrn Herausgebers — auch meine Auffassung in der nicht nur referierenden Darstellung zum Ausdruck kommen sollte, so habe ich im fortlaufenden Gedankenaustausch über jedes Kapitel mit Dr. Lehmann feststellen können, daß dieser kaum in einem Punkt in den vorliegenden Blättern eine von der meinigen abweichende Ansicht auszusprechen Veranlassung gehabt hat.

Naturgemäß beginnt die Darstellung mit den morphologischen und kulturellen Eigenschaften der kettenbildenden Kokken. Daran schließen sich die Eigentümlichkeiten auf serologischem und toxikologischem Gebiet.

Die intensive Arbeit, die in Jahrzehnten geleistet worden ist, hat vor allen Dingen die Tatsache erkennen lassen, daß die Stammeseigentümlichkeiten bei den Streptokokken außerordentlich veränderlich sind.

<sup>1</sup> Koch, R.: Untersuchungen über Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig: F. C. W. Vogel 1878. Abgedruckt in Robert Koch Gesammelte Werke Bd. 1. Leipzig: Georg Thieme 1912.

Hält man sich ferner vor Augen, wie verschieden die Krankheitssymptome der Streptokokkenerkrankungen sind, so ist es wohl begreiflich, daß die Klinik früherer Zeit zunächst der Auffassung war, daß für einzelne Streptokokkenerkrankungen, so z. B. für das Erysipel, eine besondere Art von Streptokokken in Betracht käme. Aber in dieser Beziehung hat man schon auf dem Boden der Klinik längst gelernt, daß der Symptomkomplex, der durch eine Streptokokkeninfektion bedingt wird, sich in weitgehendstem Maße nach der Lokalisation der Infektion richtet, und man weiß seit langem, daß die charakteristischen Krankheitserscheinungen einer Endokarditis, einer thrombophlebitischen Sepsis, einer Phlegmone oder des Erysipels davon abhängig sind, ob sich eben die Keime am Endokard oder in einer Vene oder im Lymphgewebe irgendeines Muskels bzw. in den Lymphcapillaren der Haut ansiedeln.

Ohne Zweifel ist eine der wichtigsten Aufgaben, welche der bakteriologischen Wissenschaft auf dem Gebiete der Wundinfektionskrankheiten gestellt sind, die Klärung der Frage, ob die Annahme der Artverschiedenheit oder der Arteinheit der Streptokokken zu Recht besteht.

In dieser Beziehung scheint uns die Tatsache sicher gestellt, daß die anaeroben Streptokokken — insbesondere der *Streptococcus putrificus* — in morphologischer, in kultureller und pathogenetischer Beziehung unter allen Umständen als eine Sonderart anerkannt werden müssen.

Mit größter Sorgfalt sind in den folgenden Blättern die Beobachtungen zusammengestellt, welche von den verschiedenen Autoren einerseits für eine Arteinheit der aeroben Streptokokken angeführt werden, und andererseits jene, welche als beweisend für eine Artverschiedenheit angesehen werden.

Gerade weil von der Klarstellung diese Problems, das sich wie ein Leitmotiv durch die ganze Darstellung zieht, für die Klinik die größten Vorteile zu erwarten sind, ist ihm in dem vorliegenden Referat ein weiter Raum eingeräumt worden.

Um auf dem vorliegenden Arbeitsgebiet viele noch dunkle Fragen der Klärung näherzubringen, schien es weiter von allergrößter Wichtigkeit, einen in-neren Zusammenhang zwischen den bakteriologischen Forschungsergebnissen im Laboratorium und am kranken Menschen herzustellen. So findet die Klinik der Streptokokkenerkrankungen eine ganz besondere Berücksichtigung.

Wir hoffen, mit der vorliegenden Arbeit der Wissenschaft, dem Forscher im Laboratorium und dem Kliniker einen Dienst geleistet zu haben.

## A. Einleitung.

Die Differenzierung der Streptokokken und die Frage nach der Arteinheit oder Artverschiedenheit gehören zu den umstrittensten Gebieten der Bakteriologie. Die zahlreichen Versuche einer Klassifizierung der Streptokokken, die seit ihrer Entdeckung unternommen wurden, brachten oft neue Unklarheiten, verschärfte die Gegensätze und trugen nicht zu einer einheitlichen Auffassung bei.

Erst dadurch, daß Schottmüller die Bedeutung der Hämolysinbildung für die Trennung erkannte und in der bakteriologischen Diagnostik durch Einführung der Blutagarplatte verwertete, gelang es, verschiedene, wohl charakterisierte Arten scharf abzutrennen. Auch diese streng umschriebene Einteilung

fand keine uneingeschränkte Zustimmung. Der große Wert der Blutagarplatte wurde aber allgemein gleichmäßig anerkannt und ist unter anderem auch daraus ersichtlich, daß fast alle späteren Streptokokkenforschungen sich auf dem Verhalten dieser Keime auf Blutagar aufbauten.

Obwohl dem Studium der Streptokokken gerade im letzten Jahrzehnt eine Fülle von Arbeiten gewidmet wurde, obwohl diese Keime zu den wichtigsten Infektionserregern gehören und die Zahl der Streptokokkenerkrankungen außerordentlich groß ist, sind die Anschauungen über Streptokokken auch heute noch voll von Widersprüchen und Unsicherheiten.

Sucht man nach Gründen dafür, so finden die widersprechenden Ansichten zum Teil ihre Erklärung darin, daß einerseits zu kulturellen Untersuchungen nur einzelne, jeweils bevorzugte Kulturmethoden zur Anwendung kamen und andererseits nur die eine oder die andere Streptokokkenart zum Studium herangezogen wurde. Diese Einseitigkeit in der Wahl der Streptokokken und in der Auswahl der Nährböden brachte es mit sich, daß wertvolle Erfahrungen anderer Autoren völlig unbeachtet blieben und führte daher auch zu einseitigen Urteilen, während die Berücksichtigung auch von anderer Seite sichergestellter Untersuchungsergebnisse, die Prüfung aller Streptokokkenarten und die Verwertung möglichst vieler Differenzierungsmethoden wohl zu einer einheitlichen Auffassung hätte führen können.

Ein Überblick über die Entwicklung der Diagnostik der Streptokokken läßt erkennen, daß lange Zeit in erster Linie morphologische und kulturelle Merkmale für die Identifizierung bestimmter Arten ausschlaggebend waren; später hat man andere Eigenschaften als Grundlagen einer systematischen Einteilung herangezogen: Widerstandsfähigkeit gegen Schädigungen physikalischer oder chemischer Natur, serologische Beschaffenheit, Verhalten im menschlichen und tierischen Blut usw., in neuester Zeit sogar die chemische Struktur.

Neue Merkmale führten oft nicht zu dem erstrebten Ziel, die Diagnose zu erleichtern, sondern brachten insofern Schwierigkeiten, als die neuen Symptome nicht immer mit der bestehenden Einteilung in Einklang gebracht werden konnten.

Die Differenzierungsschwierigkeiten nahmen zu, als Beobachtungen von Übergängen und Umwandlungen der einen Art in die andere mitgeteilt wurden; so kam es, daß typische Kennzeichen bestimmter Streptokokken als Unterscheidungsmittel der einzelnen Streptokokkenarten voneinander von einzelnen Autoren überhaupt nicht mehr anerkannt wurden, und daß eine einzige Streptokokkenart in der Gattung *Streptokokkus* aufgestellt wurde.

Bei unseren auf viele Jahre sich erstreckenden Untersuchungen war der Gedanke leitend, nicht nur rein laboratorienmäßig aus kulturellen und biologischen Gesichtspunkten, sondern vor allem im engen Zusammenhang mit der Klinik und aus den vielgestaltigen Bildern der Streptokokkenerkrankungen zu klaren Anschauungen über die Differenzierung der Streptokokken zu kommen. Gerade die klinisch differente Wertigkeit der einzelnen Streptokokken ist eine Hauptstütze für die Annahme, daß nicht alle Streptokokken eine einzige Art darstellen.

Es lassen sich vielmehr folgende, wohl charakterisierte, verschiedenartige Streptokokken abgrenzen:

|                                     |                               |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| Str. pyogenes haemolyticus,         | Str. faecalis (Enterococcus), |
| Str. haemolyticus lentus,           | Str. longissimus,             |
| Str. viridans,                      | Str. conglomeratus,           |
| Str. anhaemolyticus (s. vaginalis), | Str. pleomorphus,             |
| Str. mucosus,                       | Str. polymorphus,             |
| Str. lactis,                        | Str. putrificus (anaerobius). |

Ferner sind von Heim als besondere Formen beschrieben: Str. halitus, Str. lapillus und Str. opacus.

Außerdem kommt folgenden tierpathogenen Streptokokken eine Sonderstellung zu:

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Str. equi (Drusestreptokokkus), | Str. abortus equi,                                  |
| Str. pyogenes equi,             | Str. mastitidis (s. agalactiae, Galtstreptokokkus). |

Wir werden im folgenden zunächst eine Übersicht über die Differenzierungsmöglichkeiten der einzelnen Streptokokkenarten geben; es folgt dann unter Hervorhebung der typischen Merkmale eine Zusammenstellung der neueren Literatur über die verschiedenen Streptokokken sowohl in bakteriologischer als in klinischer Hinsicht; daran schließt sich ein Überblick über die bisher erzielten experimentellen Resultate der Veränderlichkeit der Streptokokken an.

Eine kurze Zusammenfassung der Züchtungsmethodik von Streptokokken aus dem strömenden Blut, der Beurteilung des Streptokokkennachweises im Blut sowie der Bedeutung von Virulenzuntersuchungen bildet die Überleitung zu dem zweiten Hauptteil der Arbeit, den Streptokokkenenerkrankungen selbst.

Hierbei sind unter besonderer Betonung der Pathogenese, Ätiologie und Klinik die nachfolgenden Krankheiten im Spiegel klinischer und experimenteller Erfahrungen des letzten Jahrzehnts ausführlich berücksichtigt worden: Scharlach, Erysipel, puerperale Infektionen, Endocarditis lenta, Polyarthritus rheumatica, dentale-fokale Infektionen, Racheninfektionen.

Leider war es aus äußeren Gründen nicht möglich, an dieser Stelle — wie zunächst beabsichtigt — die klinische Abhandlung mit der Darstellung der Bakteriologie der Streptokokken zu vereinen. Der klinische Teil erscheint im nächsten Band der Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.

## B. Bakteriologie der Streptokokken.

### I. Differenzierung.

#### 1. Allgemeine Merkmale.

##### a) Morphologie.

Die Glieder der Streptokokkenketten, also die einzelnen Kokken, sind in ihrem Aussehen verschieden, entweder rund oder mehr oval, manchmal kleiner, manchmal größer. Während die Paare der rundlichen Kokken gleichmäßig nebeneinander gereiht sind, wie zu einer Perlschnur, können die mehr ovalen Kokken entweder mit der Längs- oder Breitseite in sog. Staketenform aneinanderliegen. Öfter kommen in der gleichen Kultur beide Formen zur Beobachtung.

Erfahrungsgemäß ist die Form der einzelnen Kokken mit von dem jeweiligen Nährboden abhängig; prüft man große Serien bestimmter Streptokokkenarten in verschiedenen Kulturmedien, so wird man immer wieder bestätigt finden, welchem Wechsel das Aussehen der Kokken unterworfen ist.

Manche Kokken besitzen die Neigung, auf künstlichem Nährboden Involutionsformen zu bilden; es treten neben gut erhaltenen Kokken gequollene, verzogene, oft fremdartig geformte Gebilde in Erscheinung. Solche veränderten Wachstumsformen sind in älteren Kulturen noch häufiger anzutreffen und färben sich gewöhnlich nach Gram sehr schlecht. Bei manchen Streptokokken sieht man, vornehmlich bei Züchtung in Zuckerbouillon, innerhalb oder am Ende der Ketten einzelne auffallend dicke, plumpe Kokken, welche ebenfalls als Involutionsformen aufzufassen sind.

Je nach dem Grad, in welchem die in einer Richtung, — und zwar senkrecht zur Wachstumsrichtung — geteilten Kokken unter sich in Zusammenhang bleiben, lassen sich längste, lange, mittellange und kurze Ketten unterscheiden (Heim).

Die Länge der Ketten variiert und ist auf einzelnen Nährböden verschieden; so werden auf Agar, Gelatine und häufig im Tierkörper keine Ketten, sondern nur Diplokokken oder ganz kurze Ketten zu sehen sein. Dagegen ist Bouillon besonders geeignet zur Kettenbildung. Will man daher Stämme nach der Länge der Ketten unterscheiden, oder hat man es mit bestimmten Diplokokken zu tun, welche den Verdacht auf Streptokokken erwecken, so sind Kulturen aus Nährbouillon zu benutzen.

Die Bouillon gestattet schnell eine Orientierung über das Vorhandensein kurzer oder langer Ketten bzw. ein Urteil, welche der beiden Kettenarten überwiegt. So bilden viele Stämme von *Str. pyog. haemol.* und *Str. viridans* in Bouillon lange Ketten, Pneumokokken, Milchsäurestreptokokken dagegen nur kurze.

Doch reicht die Form der Kokken und die Länge der Ketten für eine sichere Diagnose der eben genannten Keime ohne weitere Differenzierungsmittel nicht aus, denn das Wachstum in Bouillon, auch in Serum- und Ascitesbouillon ist erheblichen Schwankungen unterworfen, die zum Teil durch den variierenden Alkalitätsgrad bedingt sind.

Die von v. Lingelsheim eingeführte und auf der Kettenlänge in Ascitesbouillonkultur beruhende Einteilung in *Str. longus* (pathogene Kettenkokken) und *Str. brevis* (apathogene Kettenkokken) mit höchstens 6—8 Gliedern hat sich daher wegen ihrer nur bedingten Konstanz nicht eingebürgert.

Während also im allgemeinen dem mikroskopischen Bild einer Serum-, Ascites- oder Blutbouillon nur eine bedingte diagnostische Bedeutung zukommt, gibt die Länge der Ketten einen sicheren Anhalt für die Diagnosenstellung im mikroskopischen Bild für eine bestimmte Streptokokkenart, nämlich für den *Str. longissimus*, der konstant in Serum-, Ascites- oder Blutbouillon über das ganze Gesichtsfeld ziehende, telegraphendrahtartig verlaufende Riesenketten bildet.

Außer dem *Str. longissimus* bildet auch der *Str. conglomeratus* sehr lange Ketten; letztere sind nach den Beobachtungen von Heim im Gegensatz zu den gradlinig verlaufenden Ketten des *Str. longissimus* mehr oder weniger geschlängelt oder gewunden. Die Kokkenpaare sind plump, die Kokken selbst

oft plattgedrückt und liegen mit der Breitseite aneinander; in den ersten Generationen nach der Züchtung vom menschlichen Organismus finden sich auch kürzere Ketten, während bei der Fortzüchtung die Kettenlänge zunimmt.

Enterokokken zeichnen sich durch eine auffallende Polymorphie der Kokken und durch das Vorhandensein lanzettartiger Formen aus; dieselben Merkmale werden auch für Milchsäurestreptokokken als typisch bezeichnet. Ebenso wird für den *Str. polymorphus*, sowie für den *Str. pleomorphus* die Mannigfaltigkeit im Aussehen der Kokken als charakteristisch hervorgehoben. Eine Differenzierung der eben erwähnten vier Streptokokkenarten auf Grund des mikroskopischen Aussehens ist nicht möglich.

Was die Morphologie des *Str. mucosus* anlangt, so sind die Einzelglieder von einer deutlichen, umfangreichen Schleimhülle umgeben, die besonders im gefärbten Präparat hervortritt.

Die Form der Kokken ist dick und rund (Fliegenmadenform), manchmal auch länglich und dann dem Aussehen des lanzettförmigen Pneumokokkus sehr ähnlich.

In der Kultur und besonders bei der Fortzüchtung ist das Aussehen der Kokken bzw. der Glieder der kurzen Ketten wie plattgedrückt und wechselt vielfach, so daß man einen bestimmten morphologischen Typ auch für *Str. mucosus* nicht aufstellen kann.

Die Kapsel tritt sehr deutlich mit der Thioninfärbung in Erscheinung; doch gelingt die Kapselfärbung nur bei einem Teil des *Str. mucosus* enthaltenden Eiters; ein negativer Kapselbefund schließt daher die Diagnose „*Str. mucosus*“ nicht aus; andererseits erlaubt der Nachweis mehrgliedriger Kettenkokken, welche von einer Schleimhülle umgeben sind, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose „*Str. mucosus*“.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das morphologische Verhalten der verschiedenen Streptokokkenarten einen gewissen, bedingten Anhalt für die Diagnose gestattet. Im übrigen ist aber an der von Schottmüller geäußerten Ansicht festzuhalten, „daß die Artunterscheidung der verschiedenen Streptokokken im allgemeinen und im besonderen der menschenpathogenen morphologisch nicht möglich ist“.

In diesem Zusammenhang halten wir es für geboten, ganz besonders zu betonen, daß Änderungen im morphologischen Verhalten, wie sie bei längerer Fortzüchtung oder bei Übertragung auf andere Nährmedien zu beobachten sind, unter keinen Umständen als Kennzeichen oder gar als Beweise für das Gelingen von Umzüchtungen gedeutet werden dürfen.

#### b) Kultur.

**Agarkulturen** bieten im allgemeinen keine typischen Wachstumseigentümlichkeiten, welche allein mit Sicherheit die Identifizierung einzelner Streptokokkenarten gestatten.

Gewöhnlich bilden *Str. viridans* und *Str. pyog. haemol.* kleine, oft sehr zarte, runde, durchsichtige Kolonien; die Kolonien des *Str. lanceolatus* sind ebenfalls zart, klein und weisen manchmal einen leichten bräunlichen Schimmer auf; *Str. mucosus* wächst mit großen, grauen, schleimigen Ansiedlungen. Die eben beschriebenen Koloniformen werden aber leicht durch

die Beschaffenheit des Agars (Zusammensetzung, Feuchtigkeit usw.) verändert; die Möglichkeit zur Identifizierung wird auf diese Weise erschwert.

Gelegentlich haben Strichkulturen von *Str. viridans* auf Agar ein eigentümliches, körniges Aussehen, welches bei *Str. pyog. haemol.* nicht zu beobachten ist. Wirth betrachtet dieses Aussehen der Agarstrichkulturen sogar als typisch für *Str. viridans*. Wir sahen diese Eigentümlichkeit bei *Viridans*-stämmen, deren Ansiedlungen besonders trocken waren, auch bei Strichkulturen auf Blutagar.

Nach Heim ist das Aussehen der Kolonien auf durchsichtigen Agarplatten bei schwacher, 30–50facher Vergrößerung „ein bis zu einem gewissen Grade brauchbares Unterscheidungsmittel“.

Die einzelnen Ansiedlungen sind entweder sehr zart und farblos oder im Zentrum dichter, zum Teil völlig undurchsichtig, manchmal mit einer helleren Randzone versehen; die dichten, geschlossenen Kolonien können im Innern granuliert sein. Die Farbe bei mikroskopischer Betrachtung ist entweder gelblich, bräunlich oder grau bis schwarz.

Bei schwacher Vergrößerung bieten die Ansiedlungen der verschiedenen Streptokokkenarten folgendes Bild:

*Str. pyog. haemol.* bildet rundliche, dichte, granuliert Ansiedlungen mit leicht gezähntem Rand oder mit maschenförmigen Ausläufern; die Form der Kolonien hängt anscheinend zum Teil vom Feuchtigkeitsgrad des Agars ab.

Die Kolonien von *Str. viridans* sind sehr klein und zart; diejenigen des *Pneumokokkus* sehr dünn, fast durchscheinend und zarter als die Ansiedlungen des *Str. pyog. haemol.*

Die Kolonien des *Str. lactis* sind entweder ganz dicht und undurchsichtig oder fein granuliert, im ganzen aber schon nach 24 Stunden erheblich größer als die der pathogenen Streptokokken.

Der *Str. longissimus* bildet auf Agar zarte, geschlossene Kolonien mit kurzen Ausläufern.

Die Ansiedlungen des *Str. conglomeratus* sind maschenförmig, die des *Str. lapillus* (Heim) steinchenförmig, die des *Str. opacus* sehr dunkel und undurchsichtig; der *Str. halitus* (Heim) bildet sehr flache, außerordentlich zarte, kaum sichtbare Ansiedlungen. Einzelkolonien von *Str. mucosus* erweisen sich als durchscheinend, glattrandig, farblos und zentral grob granuliert.

*Str. viridans*, *Str. mucosus* und *Pneumokokkus* lassen sich auf Agarkulturen nur kurze Zeit fortzüchten; die Schleimbildung des *Str. mucosus* geht nach wenigen Generationen verloren.

Der Wert von Agarkulturen für die Differenzierung der Streptokokken ist begrenzt; wenn auch für den Erfahrenen die kulturellen Eigenheiten des *Str. pyog. haemol.*, des *Pneumokokkus* sowie des *Str. mucosus* auf der Agarplatte zu einer Identifizierung ausreichen, so gilt das nicht für die Vertreter anderer Streptokokkenarten; zur Sicherstellung der Diagnose wird man daher bei diesen Stämmen andere Methoden kultureller oder biologischer Art heranziehen müssen.

**Hämoglobinagar.** Die Blutagarplatten lassen nicht nur ein charakteristisches Wachstum erkennen, sondern sind auch in idealer Weise zur Erhaltung der kulturellen Eigenschaften bei längerer Fortzüchtung geeignet.

Beide Eigenschaften sind gebunden an eine vorschriftsmäßige Herstellung des Blutagars. Das früher von Schottmüller angegebene Verhältnis von Blut und Agar beträgt 2 Teile Blut auf 5 Teile Agar; in letzter Zeit haben wir gewöhnlich 1 cem Blut mit 10 cem Agar zu einer Blutplatte verarbeitet und die gleichen Resultate erzielt. Es wird an unserer Klinik ausschließlich defibriniertes, menschliches Blut verwendet.

Die Konstanz der Wachstumsform läßt sich im allgemeinen ferner dadurch erhalten, daß die Übertragung nach 24 oder 48 Stunden stets von neuem vorgenommen wird und immer auf frisch hergestellte Blutplatten erfolgt.

Werden diese Bedingungen erfüllt, so zeigen die einzelnen Streptokokkenarten folgendes Verhalten:

*Str. pyogenes*: Farblose, leicht abstreifbare, stecknadelkopfgroße Kolonien mit hellem, breitem, durchsichtigem Hof.

*Str. viridans*: Feine, graue oder graugrüne, punktförmige Kolonien mit kleinem, grünem Hof; bei Blutagarmischung 2:5 ist keine Resorption des Blutfarbstoffes sichtbar. Bei längerem Verbleiben in Zimmertemperatur oder bei längerer Bebrütung vermag auch dieser Streptokokkus Hämolyse zu bilden; dann tritt um die einzelnen Kolonien ein schmaler, heller Hof auf, der bei blutarmen Platten schon nach 24 Stunden sichtbar sein kann. Bei Weiterübertragung dieser leicht hämolysierenden Viridanskolonien kommen immer wieder grünwachsende Kolonien zur Entwicklung. Gelegentlich zeigen bei frischen Kulturen in den ersten Tagen die Kolonien keine grüne Eigenfarbe; auch die grünliche Färbung der Höfe ist manchmal bei Blutkulturen zunächst nicht deutlich ausgeprägt.

*Str. haemol. lentus*: Anfangs grauweiße Kolonien ohne hämolytischen Hof; nach 36—48—72 Stunden tritt leichte Hämolyse um die Kolonien auf, die bei Blutagarmischung 1:10 wesentlich deutlicher ist als bei dem Verhältnis 2:5.

*Str. mucosus*: Üppige, grüne, schleimige Kolonien; anfangs ohne Hämolyse, später mit leicht hämolytischem Hof; wenn die Kolonien dicht zusammenstehen, Bildung eines saftigen, schleimigen, glänzenden Rasens. Bei Zimmertemperatur fehlt der grüne Farbstoff, deutlich dagegen ist die Hämolyse.

*Pneumokokkus*: Kleine, anfangs graugrüne, später intensiv grüne Kolonien ohne hämolytischen Hof; sie sind gewöhnlich feuchter und üppiger als die Kolonien des *Str. viridans*.

*Str. anhaemolyticus*: Feinste Kolonien, die sich selbst bei durchfallendem Licht oft kaum von der Umgebung abheben und wegen ihrer Feinheit dem unbewaffneten Auge leicht entgehen können, besonders wenn sie — z. B. bei Züchtung aus dem strömenden Blut — in der Tiefe liegen. Auch isolierte Kolonien an der Oberfläche der Blutplatte sind oft nur mit Mühe als feinste punktförmige Körnchen zu erkennen; ist die Aussaat sehr reichlich, so erscheint die Blutplatte bei schräg auffallendem Licht wie mehlig bestäubt.

*Enterokokkus*: Mittelgroße Kolonien von grauer Eigenfarbe; der Agar ist in der Umgebung der Kolonien leicht grün verfärbt. Stehen die einzelnen Ansiedlungen dicht zusammen, so bilden sie einen grauen, zusammenhängenden Rasen, ähnlich wie Staphylokokken; häufig ist dann auch wie bei Staphylokokken ein typischer, säuerlicher Geruch wahrzunehmen. In der Gußplatte sind die Kolonien graugrün, kleiner und lassen zunächst keinen oder nur einen ganz

schmalen, grünen Hof erkennen. Das Verhalten der Enterokokken auf Blutagar ist nach der Ansicht mancher Autoren nicht einheitlich (vgl. S. 283). Einzelne Stämme weisen nach den Beobachtungen von Dible und K. Meyer einen deutlichen, hämolytischen Hof auf.

*Str. lactis*: Sehr zarte Kolonien von graugrüner Eigenfarbe. Der Blutagar ist in der Umgebung der Kolonien nicht verfärbt; bei dichtstehenden Ansiedlungen ist der Nährboden im Bereich des Impfstrichs leicht grün. Kolonien in der Gußplatte sind besonders zart und von einem sehr schmalen Hof umgeben. Daneben sollen größere, grauweißliche, staphylokokkenartige Ansiedlungen mit schwärzlichbrauner Verfärbung des Blutagars in der Umgebung der Kolonie vorkommen; Bitter und Buchholz unterscheiden nach dem Verhalten auf Blutagar drei verschiedene Typen (vgl. S. 287). Hämolyse tritt nur ganz ausnahmsweise in Erscheinung. Die Ansiedlungen der Milchsäurestreptokokken sind auf Blutagar ohne Prüfung anderer Merkmale von *Str. viridans* und anderen grünwachsenden Streptokokken schwer, nach unseren Beobachtungen aber von Enterokokken durchaus zu unterscheiden. Das Aussehen der Enterokokken auf Blutagar ist häufig den Staphylokokken so ähnlich, daß eine Identifizierung lediglich bei makroskopischer Beurteilung der Kolonien nicht möglich ist; dagegen läßt sich auf diesem Nährboden die Differenzierung gegenüber Pneumokokken und *Str. viridans* leicht durchführen.

Der *Str. longissimus*, *Str. pleomorphus* und *Str. polymorphus* lassen auf der Blutagarplatte ein typisches Wachstum vermissen, so daß ihre Erkennung und Abgrenzung nur mit Hilfe anderer Differenzierungsmethoden gelingt.

Zur Diagnose eines hämolysierenden Streptokokkenstammes ist neben genauer makroskopischer Betrachtung die mikroskopische Beobachtung als Ergänzung heranzuziehen. Die einzelnen Streptokokkenarten bieten dabei ein verschiedenartiges Verhalten:

*Str. pyog. haemol.*: Die Kolonien sind als grauweiße, strukturlose Gebilde zu erkennen; die roten Blutkörperchen sind sowohl im Bereich der Kolonien wie in der Ausdehnung des Hofes aufgelöst, oder es liegen zuweilen einzelne Reste roter Blutkörperchen, die aber keinen Blutfarbstoff enthalten, als sog. Schatten der Kolonie auf.

*Str. viridans*: Die Kolonien sind rostbraun, grobgekörnt, ihre eigentlichen Konturen nicht genau zu erkennen, da sie durch dicht zusammenliegende, erhaltene Erythrocyten verdeckt werden; der Rand der Kolonie ist durch eine dunklere Zone angedeutet; über diese hinaus liegen die unaufgelösten roten Blutkörperchen. Ganz in der Peripherie folgt der helle, farblose Hof, in dem die roten Blutkörperchen dann auch aufgelöst oder nur noch als Schatten zu erkennen sind.

*Str. lentus*: Die Kolonien sind ebenfalls von roten Blutkörperchen bedeckt; die Erythrocyten sind im Bereich und in der unmittelbaren Umgebung der Kolonien erhalten; aber der Blutfarbstoff ist zersetzt, während die roten Blutkörperchen erhalten sind; sie erscheinen daher wie ausgelaugt. Bei einzelnen Kolonien findet sich in der Peripherie des Hofes Auflösung der roten Blutzellen und dementsprechend bei makroskopischer Prüfung eine etwas hellere Zone.

Die Wichtigkeit der mikroskopischen Kontrolle der Kolonien für eine genaue Differentialdiagnose zwischen *Str. pyog. haemol.* und *Str. viridans*

wurde schon vor 20 Jahren von Mandelbaum betont; 1911 hat dann Le Blanc auf den Wert dieser Methode bei Untersuchungen über die Artverschiedenheit der Streptokokken hingewiesen; 1928 ist Elkeles auf dem Scharlachkongreß in Königsberg erneut dafür eingetreten, die mikroskopische Betrachtung bei der Beurteilung hämolysierender Kolonien heranzuziehen.

Bei der großen Bedeutung, die man dem Nachweis hämolytischer Streptokokken im Rachen von Scharlachpatienten und -rekonvaleszenten für die Diagnose und vor allem für die Übertragung des Scharlachs zuschreibt, erscheint es unbedingt notwendig, die Diagnose auf Str. pyog. haemol. so genau wie möglich zu stellen; die makroskopische Beurteilung der Hämolyse auf Blutagarplatten — auf diese kommt es bei den aus Rachenabstrichen zur Entwicklung gekommenen Kolonien gerade an — ist nun keineswegs so einfach, daß man in jedem Fall ohne weiteres die Diagnose auf hämolytische Streptokokken, also auf Str. pyog. haemol. stellen könnte, denn die Hämolyse hängt in hohem Grade von dem Entwicklungsgrad der Streptokokken und weiter von der Dicke der Blutagarschicht ab. In Erkenntnis dieser Schwierigkeiten beschäftigten sich Dold und seine Mitarbeiter näher mit der Hämolyse der Streptokokken, insonderheit der Scharlachstreptokokken und kamen zu der auf experimentellem Wege begründeten Ansicht, daß der Grad der Hämolyse durch folgende Punkte bedingt wird: 1. die Art des Blutes, 2. die Konzentration des Blutes, 3. seine Vorbehandlung, 4. die Beschaffenheit der zur Agarherstellung verwendeten N-Quelle, d. h. des Peptonpräparates, 5. die Konzentration des Peptons.

Dold stellte fest, daß Hammel-, Ziegen- und Pferdeblutagarplatten einen viel stärkeren Grad von Hämolyse aufweisen als Kaninchen- und Menschenblutagarplatten; 5—10%iger Zusatz von Blut erwies sich am zweckmäßigsten; bei Verwendung von Schüttelblut (ungewaschenes defibriniertes Blut) war die Hämolyse stärker als auf Blutagarplatten, zu deren Herstellung gewaschenes defibriniertes Blut benutzt worden war. Was den Peptonzusatz anlangt, wurden 1%iges Pepton Witte, Gehe und Knoll als gleichwertig, Tropon und Malztropon dagegen als unbrauchbar befunden.

Als Standardnährboden schlägt Dold einen Blutagar vor, der aus Hammel-, Ziegen- oder Pferdeblut in 5%iger Konzentration unter Zusatz von 2% Pepton (Witte, Gehe oder Knoll) hergestellt werden soll.

Eine in Amerika fast allgemein anerkannte Einteilung beruht ebenfalls auf dem Verhalten der einzelnen Streptokokken auf der Blutplatte.

Mc Callum, Smith und Brown unterscheiden folgende Typen:

1. Der  $\alpha$ -Typ zeichnet sich durch Methämoglobinbildung aus; er verwandelt das Hämoglobin der roten Blutkörperchen in Methämoglobin, wodurch die Erythrocyten grün erscheinen; die Umgebung der Kolonie ist daher von einem kleinen, pigmentierten Hof eingenommen. Mikroskopisch erscheint die Kolonie grünlich, die umgebenden Blutkörperchen weisen einen schwach grünen Farbton auf, in der äußeren Zone sind die Erythrocyten aufgelöst.

Setzt man die Plattenkulturen 24—48 Stunden in den Eisschrank, so bildet sich um den grün pigmentierten Hof eine etwas hellere hämolytische Zone. An der Außenseite des leicht hämolytischen Ringes kann sich durch Wechsel der Temperatur eine neue grünliche Zone und ein zweiter Ring partieller Hämolyse bilden.

2. Der  $\beta$ -Typ ist durch einen deutlichen hämolytischen Hof um seine Kolonie gekennzeichnet; mikroskopisch erkennt man, daß sämtliche Erythrocyten in der hellen Zone aufgelöst sind; durch Aufenthalt der Blutplatten im Eisschrank wird die Hämolyse nicht verstärkt.

3. Der  $\gamma$ -Typ wird von Streptokokken gebildet, die ohne Hämolyse oder Verfärbung des Blutagars wachsen.

4. Als  $\alpha^1$ -Typ werden hämolysierende Keime beschrieben, die eine Zwischenstellung zwischen Typ  $\alpha$  und Typ  $\beta$  einnehmen; die Kolonien erscheinen innerhalb der hämolytischen Zone matt und sind unscharf abgegrenzt; bei mikroskopischer Betrachtung erkennt man den Grund der verschwommenen Grenze darin, daß in unmittelbarer Nähe der Kolonien in dem hellen Hof ein Teil der Erythrocyten erhalten, ein anderer Teil aufgelöst ist.

Carrie K. Bryant beschreibt 1924 noch einen weiteren Typ, den er in die bisher erwähnten Typen von Brown nicht einreihen konnte; die Kolonien sind von einem grünen Hof umgeben, welcher ohne Bildung eines hämolytischen Ringes in den unveränderten Blutagar übergeht und weder durch Aufenthalt im Brutschrank, noch bei Zimmertemperatur, noch im Eisschrank verändert wird. Die Stämme unterscheiden sich vom  $\alpha$ -Typ darin, daß die äußere Zone des Hofes nicht hämolytisch wird. Da auch bei mehreren Passagen über Blutplatten das eben geschilderte Verhalten sich nicht änderte, sondern konstant blieb, bezeichnete Bryant diese Wuchsform als  $\delta$ -Typ.

Zur schnelleren Identifizierung hämolysierender Streptokokken empfiehlt Valentine, bei der Beimpfung der Blutagarplatte die infizierte Platinnadel zunächst in die Blutagarschicht hinein zu stechen und unterhalb der Oberfläche in einem kleinen Bezirk hin- und herzubewegen; danach soll der Ausstrich auf der Oberfläche angelegt werden; auf diese Weise soll bei den unter der Oberfläche zur Entwicklung gekommenen Kolonien schon viel eher eine hämolytische Zone erkennbar sein als bei den Kolonien des oberflächlichen Impfstriches.

Bei bestimmten Stämmen hämolysierender Streptokokken lassen sich nach den Beobachtungen von Andrewes — in Analogie zu den Erfahrungen bei anderen Mikroorganismen — zwei besondere Formen der Kolonien feststellen. Andrewes differenzierte die Kolonien in glatte, durchsichtige Formen (smooth) und rauhe Formen (rough). Die rauhen Formen sind im allgemeinen aus virulenten, die glatten aus relativ avirulenten Streptokokken zusammengesetzt.

Ähnliche Beobachtungen stammen von Todd, der die Bezeichnung „matt“ und „glossy“ zur Charakterisierung der Kolonien verwendet. Nach den mit R. Lancefield durchgeführten Untersuchungen enthalten die „matt“-Formen die typenspezifische Substanz M, die in den „glossy“-Formen nicht nachgewiesen werden konnte (vgl. S. 252).

Hatten wir bisher dem **Hämoglobinagar** und seinen Veränderungen durch die verschiedenen Streptokokkenarten unsere Aufmerksamkeit zugewandt, so wollen wir im folgenden auf Blutagarnährböden hinweisen, die Abbau-Produkte des Hämoglobins enthalten und ebenfalls zu kulturellen sowie differentialdiagnostischen Zwecken verwendet worden sind.

Wenn man bestimmte Bakterien, z. B. Pneumokokken, auf erhitztem Blutagar austreibt (73°), so wird der Nährboden im Bereich des Impfstrichs und in der Umgebung desselben gelbweiß verfärbt; dieses Phänomen ist seit

langem bekannt (Sternberg [1899]). Außer Pneumokokken besitzen Stämme von *Str. mucosus*, *Str. viridans* und *Str. vaginalis* dieselbe Fähigkeit, während sie anderen Bakterien, z. B. Staphylokokken und *Bacterium coli*, fehlt.

Diese Eigenart der eben genannten Bakterien ist für ihre Differenzierung praktisch von einer Reihe von Autoren verwertet worden (Voges, Bieling, Seitz u. a.).

**Kochblutagar** (Bieling). Unter Zugrundelegung des von Voges zur Züchtung von Influenzabacillen verwandten Nährbodens stellte Bieling einen Kochblutagar auf folgende Weise her:

3% Agar mit 1% Pepton werden zum Kochen erhitzt, mit 15% defibriniertem Pferdeblut gemischt und sofort von der Flamme abgesetzt. Nach Abkühlung auf 50–60° wird der schokoladenbraune Niederschlag gut aufgeschüttelt und die feinverteilte Mischung zu Platten und hoher Schicht im Röhrechen verarbeitet.

Die Pneumokokken wachsen als grüngelbe Kolonien und sind von einer ebenfalls grüngelben, breiten Zone auf der braunen Blutagarfläche umgeben.

*Str. viridans* zeigt dieselben Wachstumseigentümlichkeiten wie der Pneumokokkus.

*Str. pyog. haemol.* bildet graue Kolonien und läßt den Blutfarbstoff unverändert.

**Blutwasseragar** (Bieling). Während der Kochblutagar eine Unterscheidung von *Str. pyog. haemol.* einerseits und *Str. viridans* sowie Pneumokokkus andererseits zuläßt, weisen die drei ebengenannten Keime auf dem Blutwasseragar nach den Angaben von Bieling ein charakteristisches Wachstum und Verhalten auf.

Herstellung: 1 Teil Pferdeblut wird mit 2 Teilen Wasser gemischt und mit gleichen Teilen verflüssigtem, auf 60° abgekühltem Agar vereinigt; der Agar enthält zweckmäßig 2% Traubenzucker. Der Nährboden nimmt, je nach der Temperatur, bei der die Mischung hergestellt wird, eine verschiedene Färbung an. Mischungen, welche bis zu 50° hergestellt werden, ergeben einen durchsichtigen, klaren, rubinroten Agar. Bei 60° ist der Agar dunkelrot bis bräunlich und in dicker Schicht undurchsichtig. Temperaturen von 70° (und darüber) rufen Braunfärbung hervor.

Die Pneumokokken zeichnen sich durch schwarzbraune oder braunviolette, auffallend große, üppige Kolonien aus. Impfstrieche bilden nach 24 Stunden eine zusammenhängende, faltige, schleimige Haut, die nach 48 Stunden Bebrütung der Unterfläche fest anhaftet.

Bei Verwendung von Blutwasseragar, der bei 60° hergestellt wurde, ist an Stellen intensiven Wachstums der Pneumokokken oft eine leicht gelbe Färbung, ähnlich wie auf dem Kochblutagar, zu erkennen.

Bei Erwärmung auf 70° fallen alle Unterschiede bezüglich der Größe, Verfärbung und des schleimigen Wachstums fort.

*Str. viridans*. Die Kolonien sind tiefbraun, trocken, haften dem Nährboden fest an und können nur sehr schwer entfernt werden.

*Str. pyog. haemol.* bildet kleine feuchte, leicht abstreifbare Kolonien, welche eine zentrale Spitze und einen Ringwall erkennen lassen.

Auf den Blutwasser-Optochinagar (Bieling) kommen wir an anderer Stelle zurück.

Stolygvo benutzte ebenfalls Blutagar in gekochter Form (modifizierten Bielingschen Kochblutagar) zur Differenzierung der Streptokokken.

Herstellung des Nährbodens: Citratblut wird nach gründlichem Durchschütteln mehrere Stunden im Eisschrank aufbewahrt; nach Sedimentierung der roten Blutkörperchen pipettiert man die überstehende Flüssigkeit ab und bringt die Blutkörperchensuspension in 200 ccm flüssigen Agar von 45—50°; die Blutagarmischung wird so lange erhitzt, bis sie eine schokoladenbraune bzw. milchkaffeeartige Farbe erreicht hat; nach Abkühlung erfolgt Verarbeitung zu Platten.

*Str. viridans*, *Str. mucosus* und Pneumokokken entfärben den Nährboden im Gegensatz zu *Str. pyog. haemol.*, der ihn unverändert läßt.

Der Kochblutagar wird als wertvoll zur Isolierung von Pneumokokken aus Bakteriengemischen angesehen, da die Pneumokokkenkolonien schon früh eine helle Entfärbungszone aufweisen.

Die Form der einzelnen Kolonien der verschiedenen Streptokokkenarten auf diesem Nährboden ist unbeständig.

Seitz empfiehlt zur leichteren Unterscheidung von Streptokokken und Pneumokokken den sog. **Methämoglobinagar**; die Herstellung erfolgt mit abgekühltem (42°), 1%igem Traubenzuckeragar unter Zusatz von chemisch reinem Methämoglobin in 1%iger Lösung; der Nährboden besitzt einen deutlich braunen Farbton.

Etwa 12 Stunden nach der Beimpfung zeigt sich der Beginn charakteristischer Veränderungen durch *Str. viridans* und *Pneumokokkus* in Gestalt einer grüngelben Verfärbung.

Auch bei Anwendung eines Methämoglobinagars, der mit einer Methämoglobulinlösung hergestellt war, welche durch Erhitzen (bis zur Braunfärbung) von frischem mittels Herzpunktion gewonnenem Kaninchen- oder Hammelblut erzielt wurde, konnte Seitz dieselben Resultate erhalten. Die Herstellung der Platten wurde so vorgenommen, daß der auf 74° abgekühlte Agar kurz vor dem Gießen der Platten mit dem Blut (in einer Konzentration von 7,5%, vermischt wurde.

Typische Merkmale. *Str. viridans* — Kolonien grüngelb; über den Impfstich hinausgehende Diffusionszone der Aufhellung; grünlich schillernder Rand.

*Pneumokokkus* — wie *Str. viridans*.

*Str. pyog. haemol.* — gelbliche „Milchkaffee“-Verfärbung des Nährbodens; der grüne Ton der Ränder ist seltener deutlich.

Seitz betont, daß der Methämoglobinnährboden bedeutend empfindlicher sei für Reaktionen auf *Str. pyog. haemol.*, *Str. viridans* und *Pneumokokkus* als die „gewöhnliche“ Blutagarplatte (Hämoglobinagarplatte).

Mit Hilfe der Methämoglobinplatte konnte Seitz zwei verschiedene Formen der Milchsäurestreptokokken — den H-Typ und den Z-Typ — differenzieren. Der H-Typ ruft nach 12 Stunden eine geringe, nach 24 Stunden eine ausgesprochene hellgelb-braune Verfärbung des Nährbodens hervor, während der Z-Typ die Methämoglobinplatte nicht verändert.

Der von Bingold empfohlene **Hämatin-Kochblutagar** besteht aus Agar, der mit einer reinen, sehr schwach alkalischen Hämatin-Eiweißmischung vereinigt wird. Die letztere stellt man her, indem man das Blut mit 2—3 Teilen

einer 2<sup>0</sup>/<sub>10</sub>igen Kalilauge bzw. einer 2<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igen Natrium-Stannicum-Lösung oder, noch besser, einer 2<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igen Natrium-Silikat-Lösung vermischt; durch Erhitzen des mit den eben genannten Lösungen versetzten Blutes auf 100<sup>0</sup> im Wasserbad bekommt man eine sterile, vollkommen homogene Kochblutlösung, die als Farbstoff allein das Hämatin enthält und mit Agar sehr gut zu verarbeiten ist. Bei den Versuchen, die Bingold mit erhitztem Blut anstellte, hatte sich zunächst in sehr unangenehmer Weise eine Verklumpung bemerkbar gemacht, die immer in Erscheinung trat, wenn das Blut höheren Temperaturen ausgesetzt wurde. Diese grobe Koagulation läßt sich aber dadurch ausschalten, daß man dem Blut vor dem Erhitzen die schon erwähnten Lösungen zusetzt.

Der Hämatinagar stellt einen sehr genauen Indikator für die Peroxydbildung der Bakterien dar. Das Wesen des Farbumschlages auf erhitztem Blutagar beruht auf einem oxydativen, zerstörenden Prozeß unter dem Einfluß der lebenden Bakterien und ist auf eine Hydrosuperoxydbildung der zur Entwicklung kommenden Keime zurückzuführen (vgl. S. 274).

*Str. viridans* und Pneumokokken rufen einen weiteren Abbau des Hämatins hervor, der sich in einer mehr oder weniger intensiven Aufhellung des Nährbodens dokumentiert; bleibt der Abbau aus, so kann man mit Sicherheit die beiden ebengenannten Keime ausschließen.

Stämme von *Str. pyog. haemol.* verursachen im allgemeinen entweder gar keinen oder nur einen geringen Farbumschlag; im einzelnen weisen aber Angehörige dieser Streptokokkenart auf der Hämatinplatte Verschiedenheiten auf; mit Hilfe des Hämatinagars ist es möglich, bestimmte Stämme hämolysierender Streptokokken, die durch kulturelle und biologische Methoden nicht voneinander unterschieden werden können, zu trennen; denn einzelne Stämme besitzen die Fähigkeit zur Peroxydbildung und rufen daher eine oxydative Entfärbung hervor, während andere (und zwar die meisten) wegen Fehlens dieser Fähigkeit völlig farblos zur Entwicklung kommen.

E. G. Schultz prüfte an der Schottmüllerschen Klinik das Verhalten einer großen Reihe von Bakterien auf dem Kochblut-Hämatinagar und untersuchte speziell, welchen Stämmen eine vernichtende Wirkung auf den Blutfarbstoffschuttkörper zukommt.

Auch die Züchtung in **Blutbouillon** ist wegen ihrer eindeutigen und gleichmäßigen Ergebnisse ein wertvolles Hilfsmittel zur Differenzierung der Streptokokken, da sie eine Beurteilung der Hämolysbildung gestattet.

Der *Str. pyog. haemol.* besitzt auch in diesem Nährboden die Fähigkeit, die Erythrocyten aufzulösen, während der *Str. viridans* über diese Eigenschaft nicht verfügt, gleichgültig, ob es sich um die grüne oder die hämolysierende Form handelt. Es ist besonders zu betonen, daß die leichthämolysierenden *Viridans*stämme in Blutbouillon die Erythrocyten nicht auflösen.

Der *Str. lentus* verhält sich wie der *Str. viridans*.

Wirth verwendet zur Prüfung der Hämolys in Blutbouillon Glasröhrchen von 10 ccm Höhe und 1 ccm Durchmesser und fügt zu 5 ccm Bouillon nur 2 Tropfen von defibriniertem oder von Citratblut hinzu. Wir setzen zu 8 ccm Bouillon 5–10 Tropfen defibriniertes, menschliches Blut und beimpfen dann mit einer Öse einer 24stündigen Blutagarkultur, bebrüten bei 37<sup>0</sup> und kontrollieren die Röhrchen nach 24stündigem Brutschrankaufenthalt.

Sehr deutlich tritt bei Verwendung von Peptonbouillon der Unterschied von *Str. pyog. haemol.* und *Str. viridans* in Erscheinung, da die am Boden sedimentierten Erythrocyten auch in Peptonbouillon aufgelöst werden.

Blutbouillon wurde von Valentine für ihre Studien über die Bildung von Peroxyd und Methämoglobin der grünwachsenden Streptokokken ( $\alpha$ -Typ) verwandt; diese Stämme können je nach ihrer Fähigkeit, Peroxyd und Methämoglobin in 18–24stündigen Bouillonkulturen zu bilden, in zwei Gruppen differenziert werden.

Die eine Gruppe (X-Gruppe) gibt eine positive Peroxydreaktion mit Benzidin und bildet bei Gegenwart gewaschener roter Blutkörperchen vom Schaf in ausgesprochener Weise Methämoglobin; die Stämme der anderen Gruppe (Y-Gruppe) geben die erste Reaktion nicht, die zweite nur bei Zusatz steriler Bouillon oder Serum.

Bei jungen Kulturen (4 Stunden alt) treten die eben erwähnten Unterschiede nicht in Erscheinung, sondern erst nach längerer Bebrütung. Die Wachstumsintensität der beiden Gruppen ist ebenfalls verschieden; der Höhepunkt der Wachstumskurve wird bei den X-Stämmen nach 12–14 Stunden erreicht, während die Y-Stämme schon nach 6 Stunden stark abnehmen.

Das unterschiedliche Verhalten in der Methämoglobinbildung tritt besonders deutlich hervor, wenn man statt der Bouillonkulturen Kochsalzaufschwemmungen der gewaschenen Bacillen verwendet; es sind dann zur Methämoglobinbildung bei der ersten Gruppe nur geringe, bei der zweiten erhebliche Mengen oxydierender Substanzen notwendig.

Das Verhalten der Streptokokken in Nährbouillon ist seit langem zu differential-diagnostischen Zwecken verwandt worden.

Bekanntlich kommt ein großer Teil der Stämme von *Str. pyog. haemol.* bei Züchtung in Bouillon unter Bildung eines bröckeligen oder flockigen Bodensatzes zur Entwicklung, wobei die Nährflüssigkeit klar zu bleiben pflegt; an der Wand der Röhren setzen sich öfter feinere oder etwas dickere Stippen ab. *Str. viridans* wächst gewöhnlich unter Trübung der Bouillon ohne Bodensatz.

Beide Merkmale sind aber nicht konstant, wie wir erst kürzlich wieder bei Prüfung von 100 Stämmen von *Str. pyog. haemol.* und 50 Stämmen *Str. viridans*, die im Rahmen anderer Untersuchungen vorgenommen wurde, feststellen konnten. Gelegentlich trüben auch „hämolytische Streptokokken“ und zeigen ein diffuses Wachstum; andererseits lassen manche Stämme von *Str. viridans* die Nährbrühe klar und bilden kleine Körnchen am Boden.

Kurth hatte schon vor vielen Jahren Streptokokkenstämme, die bei Scharlach gezüchtet waren, wegen ihrer Fähigkeit, in Bouillon eine Haut bzw. Schuppen oder Bröckel zu bilden, als *Str. conglomeratus* bezeichnet und sie vom *Str. pyog. haemol.* als besondere Art abgetrennt.

Das Wachstum in Nährbrühe ist aber nicht konstant und berechtigt nach der Ansicht vieler Autoren und auch nach unserer Erfahrung nicht zur Aufstellung besonderer Arten oder Gruppen. Wenn auch zweifellos sehr viele Stämme von *Str. pyog. haemol.* eine unverkennbare Neigung zu einem bröckeligen Wachstum erkennen lassen, so kann andererseits diese Eigenschaft bei vielen Stämmen nicht konstatiert werden.

Außerdem gelingt es zwar nicht bei allen, doch bei einem großen Teil der Stämme von *Str. pyog. haemol.*, mit Hilfe bestimmter Methoden ein homogenes

Wachstum in Nährbrühe zu erzielen; Näheres über diese Methoden wird bei der Besprechung der Agglutination mitgeteilt werden.

Einzelne Streptokokken kommen in *Ascitesbouillon* gewöhnlich unter Bildung eines aus großen Schleimflocken bestehenden Bodensatzes zur Entwicklung; das Auftreten dieser Schleimflocken ist nur in Serum- oder *Ascitesbouillon* konstant, nicht dagegen in gewöhnlicher Nährbrühe.

Die mikroskopische Untersuchung läßt erkennen, daß die Schleimflocken aus längsten, über das ganze Gesichtsfeld ziehenden Riesenketten zusammengesetzt sind, wie sie von dem *Str. longissimus* (Spengler) gebildet werden.

In der Tat besitzt diese Streptokokkenart die Fähigkeit zu einer ausgesprochenen Schleimbildung in *Ascitesbouillon*, wie unter anderem auch Heim, Thalmann, Wirth beobachten konnten, und ebenso wir bestätigen. Andere Streptokokkenarten weisen dieses Verhalten nicht auf.

Da die **Koagulation der Milch** als Ausdruck der Säurewirkung aufzufassen ist, und da die einzelnen Arten der Streptokokken über differente Grade von Säurebildungsvermögen verfügen, so gestattet die Art und die Zeit des Eintritts der Koagulation ein Urteil über die Säurebildungsfähigkeit im Einzelfall und eignet sich daher zur Unterscheidung der verschiedenen Streptokokkenarten.

*Str. viridans*, *Str. mucosus*, *Str. lactis*, *Str. longissimus*, *Str. pleomorphus* und manche Stämme von *Str. pyog. haemol.* rufen innerhalb 24—28 Stunden Gerinnung der Milch hervor; ein Teil der Stämme von *Str. pyog. haemol.* bringt Milch überhaupt nicht zur Koagulation, andere Stämme erst nach längerer Bebrütung, bis zu 12—14 Tagen.

Für die Diagnose bestimmter Streptokokken ist die Beeinflussung der Milch durch Zusatz von Lackmuslösung von Wert; vornehmlich die Milchsäurestreptokokken besitzen die Fähigkeit, wie seit langem bekannt ist (Esten, Evans, Sherman, Salter), Lackmus zu reduzieren. Die Prüfung der Reduktionsbildung ist daher für den Nachweis von Milchsäurestreptokokken ein wichtiges Unterstützungsmittel. Es ist ein besonderes Verdienst von Heim, die große Bedeutung der Reduktionsbildung für die Identifizierung von Milchsäurestreptokokken eindringlichst betont zu haben (vgl. S. 285). Nach den Studien von Demeter über Milchsäurestreptokokken ist die typische Lackmusmilchprobe durch drei Phasen charakterisiert: 1. die Reduktion des blauen Farbstoffes zur Leukobase; 2. die Gerinnung der Milch; 3. die Reoxydation der Leukobase zum roten Farbstoff.

Wirth modifizierte die Lackmusmilch nach Heim in der Weise, daß er 15% Lackmustinktur zu der Milch hinzusetzte und stärker alkalisierte (Zusatz von 5% einer 10%igen Sodalösung).

Zum Nachweis der Reduktionsbildung der Milchsäurestreptokokken ist außer Lackmusmilch auch Milch mit Zusatz von Janusgrün, Ammoniummolybdat und Methylenblau empfohlen worden (vgl. S. 285).

Zur Differenzierung der Streptokokken wurde von Wirth — unter Anlehnung an Gordon — eine Neutralrot-Milch benutzt, die durch Zusatz von 1 cem einer 5%igen wäßrigen Neutralrotlösung gewonnen war, ferner eine Malachitgrünmilch (Zusatz von 3% einer wäßrigen Malachitgrünlösung, deren Farbstoff durch Kochen mit 10%iger Sodalösung reduziert worden war). Das Neutralrot soll die Gerinnung durch virulente Stämme von *Str. pyog. haemol.* verhindern;

einzelne Streptokokkenarten färben die bräunliche Malachitgrünmilch nach einigen Tagen intensiv grün.

**Kohlehydrate** sind zu differentialdiagnostischen Zwecken in der Gruppe der Streptokokken in ausgedehntem Maße angewandt worden. Die Literatur über die Beeinflussung von Kohlehydraten durch Streptokokken ist daher sehr groß, aber auch sehr widerspruchsvoll. Die widersprechenden Ergebnisse erklären sich zum Teil daraus, daß nicht in allen Nährböden die Einwirkung auf die Kohlehydrate gleich ist; sie äußert sich im Gegenteil je nach dem Nährmedium, dem die einzelnen Kohlehydrate zugesetzt sind, verschieden.

Für die Untersuchung von Streptokokken in kohlehydrathaltigen Nährböden sind einige Punkte von großer Bedeutung, denen nicht immer genügende Beachtung geschenkt wird. Zunächst ist sehr wesentlich, daß die zur Verwendung kommenden Nährböden an sich günstige Wachstumsbedingungen für die jeweils zu prüfenden Stämme bieten. Weiterhin spielt besonders für die Zerlegung der schwer angreifbaren Zuckerarten die Intensität des Wachstums sowie die Dauer der Beobachtungszeit eine ausschlaggebende Rolle. Ferner ist darauf hinzuweisen, daß die Zuckerarten, wie die Erfahrung gelehrt hat, nicht immer rein geliefert werden, und daß dadurch der Ausfall der Reaktion beeinflußt werden kann; zur Vermeidung dieser Fehlerquelle empfiehlt Lockemann, die Zuckerarten durch Schmelzpunktbestimmungen genau zu prüfen.

Die Kohlehydrate werden in den Nährmedien unter dem Einfluß der Streptokokken entweder gespalten, zum Teil unter Bildung von Gas (meist  $\text{CO}_2$ ) und Säure (Milchsäure, Buttersäure, Essigsäure, Bernsteinsäure), zum Teil unter Bildung von Säure allein, oder sie werden von der betreffenden Bakterienart überhaupt nicht angegriffen.

Namentlich englische und amerikanische Autoren haben den Versuch gemacht, durch Anwendung verschiedener Zuckerarten die Differentialdiagnose der Streptokokken zu verfeinern.

Andrewes und Horder hatten seinerzeit folgende Einteilung der Streptokokken vorgeschlagen:

Str. pyog. haemol.: vergärt Lactose, Saccharose und Salicin, koaguliert nicht Milch.

Str. anginosus: (häufig im Rachen Scharlachkranker) zeigt dieselben Eigenschaften, bringt aber Milch zur Gerinnung.

Str. salivarius: (häufig im Mund Gesunder, selten pathogen) vergärt Lactose, Saccharose und Raffinose, koaguliert Milch.

Str. faecalis: vergärt Lactose, Saccharose und Mannit.

Hopkins und Lang stellten fest, daß die von menschlichen Infektionen gezüchteten, pathogenen Streptokokken differenziert werden können von anderen Stämmen durch ihre Fähigkeit, Lactose und Salicin zu vergären und durch ihr Unvermögen, Raffinose, Inulin oder Mannit zu beeinflussen. Im Gegensatz dazu sollen „apathogene Streptokokken“ Salicin nicht spalten, aber Raffinose oder Inulin vergären; Stämme von Str. faecalis vergären außerdem Mannit.

Gordon unterscheidet je nach der Vergärung von Mannit und Raffinose drei menschenpathogene Streptokokken: 1. Str. pyog. haemol.: vergärt weder Raffinose noch Mannit; 2. Str. viridans: vergärt Raffinose, aber nicht Mannit; 3. Str. faecalis: vergärt Mannit, aber nicht Raffinose.

Holman vereinigte die Differenzierung nach Gordon mit dem Verhalten der Streptokokken auf Blutagar. Er unterscheidet eine hämolytische und eine anhämolitische Gruppe und teilt jede je nach der Wirkung auf verschiedene Zuckerarten in weitere acht Untergruppen ein.

Rüdiger unterscheidet einen Str. pyogenes, der Lactose und Salicin, aber nicht Mannit vergärt, und einen Str. infrequenz, der Lactose, Salicin und Mannit zur Vergärung bringt.

Nach Salomon sind vornehmlich Glycerin, Arabinose, Mannit, Raffinose und Amylum solubile zur Differenzierung geeignet; dagegen verhielten sich die von ihm geprüften Stämme gegen Dextrose, Lävulose, Maltose und Saccharose gleichmäßig. Er schlägt folgende Einteilung vor:

1. Gruppe des Str. pyog. haemol.

a) Str. pyog. haemol. Säurebildung aus Amylum solubile; Glycerin, Mannit und Raffinose bleiben unbeeinflusst.

b) Aus Blut gezüchtete Stämme: Säurebildung aus Glycerin und Mannit.

2. Gruppe des Str. mucosus.

a) Säurebildung aus Glycerin, Arabinose und Mannit; unverändert bleiben Raffinose und Amylum solubile.

b) Greift nach 24 Stunden keinen, nach 48 Stunden selten einen der zuckerhaltigen Nährböden an, von denen dann Dextrose bevorzugt wird.

Was die Nährmedien anlangt, die mit den verschiedenen Kohlehydraten versetzt wurden, so ist zu erwähnen, daß Gordon Bouillon benutzte, Baumgarten Lackmusbouillon und Lackmusagar, Nieter Lackmusbouillon und Barsikowlösungen, Salomon Lackmusascitesagar; Wirth verwandte Lackmilmilch, die im Gegensatz zu Agar und Bouillon für die meisten Streptokokkenarten optimale Wachstumsbedingungen bietet. Die Anwendung der Lackmilmilch — mit Zusatz der verschiedenartigsten Kohlehydrate — ist daher gegenüber Lackmusbouillon zu bevorzugen.

Aus der großen Zahl von Kohlehydraten, die zur Untersuchung gelangten, haben nur wenige eine größere praktische Bedeutung für die Differenzierung der Streptokokken gewonnen.

Allgemein wird anerkannt, daß der Traubenzucker eine sehr günstige Wirkung auf das Wachstum vieler pathogener Bakterien und auf die Entwicklung der meisten Streptokokken ausübt.

Der Milchzucker kommt für die Diagnose der Milchsäurestreptokokken in Form der Milchzuckerbouillon und in Gestalt des milchzuckerhaltigen Drigalskiagars für die Trennung der wichtigsten pathogenen Streptokokken mit Erfolg zur Anwendung.

Dem Äskulin schreibt K. Meyer für die Identifizierung der Enterokokken eine ausschlaggebende Rolle zu; es wird in 99,3% von Enterokokken gespalten. Ein großer Teil der Enterokokken, etwa 75%, soll auch Mannit vergären.

Dagegen ist Mannit für die Differenzierung der Stämme von Str. pyog. haemol. bedeutungslos. Tunnicliff fand unter 250 Stämmen von Str. pyog. haemol. nur drei Mannitvergärer; unter den Standard-Scharlachstreptokokken (von G. und G. Dick), mit denen die experimentelle Erzeugung von Scharlach am Menschen gelang, vergäerte der eine Mannit, die beiden anderen nicht.

Inulin gestattet die Differenzierung von Streptokokken und Pneumokokken.

E. Fraenkel empfahl zur Überwindung der differentialdiagnostischen Schwierigkeiten die Züchtung auf dem von v. Drigalski und Conradi angegebenen Lackmus-Milchzuckernutroseagar.

*Str. pyog. haemol.* ruft Rotfärbung des Nährbodens hervor, die aber langsamer erfolgt als bei dem *Str. viridans* und eine bläulichrote Nuance gegenüber dem satten, durch *Str. viridans* hervorgerufenen Rot aufweist.

*Str. viridans* bildet üppige, grauweiße Kolonien und färbt den Agar leuchtend rot; es handelt sich um ein sattes, intensives Rot, das unter Abnahme der Intensität allmählich in weiter Ausdehnung auf die Nachbarschaft der beimpften Fläche übergeht.

*Str. mucosus* wächst sehr üppig mit ausgesprochener Schleimbildung, welche nach 24 Stunden ihr Maximum erreicht, aber auch nach 3—4 Tagen noch kenntlich ist. Die blaue Farbe des Nährbodens bleibt völlig erhalten.

*Pneumokokkus* gedeiht auf diesem Nährboden kümmerlich; er wächst in mattglänzenden, die schöne blaue Farbe des Nährbodens nicht beeinflussenden, dünnen Kolonien.

Beitzke und Rosenthal, Baumann, Nieter, Scheib, ebenso Levy fanden, daß die verschiedenen Stämme den Nährboden in typischer Weise keineswegs konstant beeinflussen. Saito und Schultze berichten dagegen, daß sie die Fraenkelschen Angaben im allgemeinen bestätigen konnten.

Nach unseren Beobachtungen kommt dem milchzuckerhaltigen Drigalskiagar ohne Zweifel eine Bedeutung als Differenzierungsmittel zu.

Bitter und Buchholz halten zur Unterscheidung von *Pneumokokken* und *Milchsäurestreptokokken* 1 $\frac{0}{10}$ ige Milchzuckerbouillon für sehr geeignet; sie beobachteten nach Beimpfungen mit *Milchsäurestreptokokken* folgendes typische Verhalten: nach 24stündiger Bebrütung bei 37 $^{\circ}$  tritt eine stark milchige Trübung ein; nach 48 Stunden bildet sich ein diffuser, etwa 2 cm hoher Bodensatz im Röhrchen; die darüber stehende Flüssigkeit ist entweder klar oder nur wenig getrübt. Im Gegensatz dazu ist in gewöhnlicher Nährbouillon die Trübung nur leicht, der Bodensatz minimal.

Die Neigung zur Bildung eines voluminösen Bodensatzes und der weißlich milchigen Verfärbung der Milchzuckerbouillon soll nur den *apathogenen Streptokokken*, insonderheit den *Milchsäurestreptokokken* eigentümlich sein, während *Pneumokokken* dieses Verhalten vermissen lassen. Die mit *Pneumokokken* beimpfte Milchzuckerbouillon behält ihre Eigenfarbe, wird nur leicht getrübt und bildet nur einen mäßigen Bodensatz.

Nachdem Rochaix schon vor vielen Jahren festgestellt hatte, daß *Enterokokken* fast ausnahmslos *Äskulin* spalten, führten Harrison und Vanderlek erst später das *Äskulin* in die bakteriologische Diagnostik ein. Der von ihnen angegebene Differentialnährboden enthält neben *Äskulin* noch ein Eisenoxydsalz, das mit dem bei der Spaltung des *Äskulin* freiwerdenden *Äskulitin* eine tiefschwarz gefärbte Verbindung eingeht. Die Zusammensetzung des Nährbodens ist folgende:

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Pepton . . . . .               | 1,5 g   |
| Natrium taurocholicum. . . . . | 0,5 „   |
| Äskulin . . . . .              | 0,1 „   |
| Ferricitrat . . . . .          | 0,05 „  |
| Wasser . . . . .               | 100 ccm |

Dieser Nährboden eignet sich besser als Äskulinagar, da die Spaltung des Äskulins durch tiefschwarze Färbung der Flüssigkeit viel deutlicher in Erscheinung tritt als auf dem Äskulinagar.

Spanier ging der Frage nach, inwieweit die Glykosidspaltung zur Differenzierung von Enterokokken, *Str. viridans* und *Str. pyog. haemol.* verwertbar sei; er untersuchte deswegen eine große Anzahl Glykoside: Adonidin, Convallarin, Convallamarin, Cyclamin, Hesperidin, Floricin, Solanin, Arbutin, Amygdalin und Salicin, außerdem das synthetische Methylglykosid ( $\alpha$ -Verbindung).

Die Glykoside wurden in dem Hißschen Serumwasser-Nährboden (1 Teil Menschenserum, 2 Teile Aqua dest., 0,5% Glykosid, 8% Lackmustinktur) geprüft.

Die Untersuchung von 40 Enterokokken- und 39 Viridansstämmen ergab folgende Ergebnisse: Adonidin, Convallarin, Convallamarin und Cyclamin eigneten sich nicht zur Differenzierung, da sie von *Str. viridans* niemals und auch von einem großen Teil der Enterokokken nicht gespalten wurden. Sämtliche Enterokokken spalteten Salicin, Arbutin, Amygdalin und Äskulin unter Säurebildung und unter Reduktion des Lackmusfarbstoffes.

Von den 39 Viridansstämmen hatten 27 kein einziges Glykosid, von den restlichen zwölf 10 nur Salicin, 2 außer Salicin auch Arbutin, Amygdalin und Äskulin gespalten, während kein Viridansstamm den Lackmusfarbstoff reduziert hatte.

Praktisch von Bedeutung ist die Beobachtung, daß die Arbutin- und Amygdalinspaltung in gleicher Weise wie die Äskulinspaltung für die Differenzierung der Enterokokken von Streptokokken zu verwerten ist.

Unter Berücksichtigung des Reduktionsvermögens erhöht sich der Wert der eben genannten Befunde, da dieses eine konstante Eigenschaft der Enterokokken darstellt, die den Streptokokken ausnahmslos fehlt.

Die hämolytischen Enterokokken besitzen dasselbe Spaltungsvermögen wie die anhämolysierenden, so daß es auch zur Trennung hämolysierender Streptokokken und Enterokokken heranzuziehen ist; hämolysierende Streptokokken verhalten sich den Glykosiden gegenüber aber etwas aktiver als *Str. viridans*; von 17 Stämmen hatten nur 6 gar kein Glykosid angegriffen, während 11 Salicin, 5 weitere auch Arbutin, Amygdalin und Äskulin gespalten hatten. Da das Glykosidspaltungsvermögen also auch einem Teil der hämolytischen Streptokokken eigen ist, spielt diese Eigenschaft allein zur Trennung von hämolysierenden Enterokokken keine wesentliche Rolle; allerdings fehlt den hämolysierenden Streptokokken die Fähigkeit zur Reduktion.

Hiß hatte bekanntlich bei seinen Untersuchungen über den Einfluß der Pneumokokken und Streptokokken auf verschiedene Kohlehydrate das Inulin zur Unterscheidung der beiden Keimarten als besonders geeignet gefunden; er empfahl daher als Differenzierungsnährboden alkalisches Rinderserum mit Inulinzusatz.

Inulinserum (Hiß): Klares Rinderserum wird mit der zwei- bis dreifachen Menge destilliertem Wasser verdünnt und mit 1%igem Inulin, das vorher bei 50–60° in Wasser zur Lösung gebracht ist, versetzt; die Nährlösung wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei 100° im strömenden Dampf sterilisiert.

Pneumokokken und *Str. mucosus* vergären das Inulin unter Säurebildung und bringen die Nährlösung zur Koagulation, während Streptokokken diese Veränderung nicht herbeiführen, weil ihre Säurebildung nicht dazu ausreicht.

Angeblich erfolgt die Koagulation innerhalb 48 Stunden.

R. Lewy weist darauf hin, daß *Str. pyog. haemol.* und *Str. viridans* im allgemeinen nicht imstande sind, das Inulinserum zu koagulieren, während Pneumokokken sowie *Str. mucosus* diese Eigenschaft besitzen, allerdings nicht konstant.

Inulinagar (Ruediger): Ausgehend von der eben erwähnten Erfahrung von Hiß, daß Pneumokokken Inulin vergären, stellte Ruediger einen Inulin-Lackmusagar-Nährboden her, auf dem die Pneumokokken rot wachsen.

Herstellung:

|           |   |          |
|-----------|---|----------|
| Lösung I. | Pepton (Witte) . . . . .                      | 10,0 g   |
|           | Agar . . . . .                                | 15,0 „   |
|           | Zuckerfreie Rindfleischbouillon (neutral) . . | 1000,0 „ |

Die Mischung wird 1 Stunde gekocht, sterilisiert, filtriert und mit Aqua dest. auf ein Volumen von 800 ccm gebracht.

Lösung II: 15 g Inulin werden in 200 ccm kochendem, destilliertem Wasser aufgelöst und zur Lösung I zugesetzt.

Dem Ganzen fügt man 20 ccm einer 5%igen Lackmuslösung hinzu und verteilt 7—8 ccm des Mediums auf sterile Röhrchen; vor Gebrauch empfiehlt es sich, zu jedem Röhrchen 1 ccm Ascitesflüssigkeit oder Serum hinzuzusetzen.

Die Pneumokokken gedeihen in diesem Nährboden gut und bilden in 24 bis 48 Stunden rote Kolonien.

Vereinfachter Inulin-Nährboden: Zu 100 ccm sterilem Rinderserum (3 mal 1 Stunde bei 60° erhitzt) werden 200 ccm Aqua dest. hinzugefügt, in dem 3 g Inulin gelöst sind; zu der Mischung setzt man 18 g Lackmustinktur hinzu und verteilt je 4 ccm auf sterile Röhrchen.

Bei vollkommener Vergärung ist das Serum geronnen, der Inhalt erstarrt und rosarot gefärbt. Schwächere Grade der Vergärung verursachen eine schwache Rotfärbung, aber keine Gerinnung.

Bei Untersuchungen in diesem Nährboden fanden Berger und Silberstein, daß Pneumokokken immer eine positive, Stämme von *Str. pyog. haemol.* eine negative Inulinreaktion geben. Andere, zur Gruppe der Pneumokokken und Streptokokken gehörende Keime (*Str. viridans*, Modifikation A und B des Pneumokokkus) zeigten dem Inulin gegenüber wechselndes Verhalten.

Inulin-Galle-Ascites-Agar-Nährboden (Birkhaug):

Birkhaug setzte dem Inulin-Ascitesagar noch 5% Galle hinzu; auf diesem Nährboden kommen Pneumokokken nicht zur Entwicklung; Birkhaug benutzt ihn zur Züchtung und schnellen Erkennung von anhämolysierenden, inulinvergärenden, galleresistenten Streptokokken bei den Untersuchungen von Rachensekret, Urin, Stuhl und Blut von Patienten mit Gelenkrheumatismus.

Zusammensetzung des Nährbodens: 3%iger Fleischextraktagar (Ph 7,8) 100 ccm, 20%iges Inulin (wäßrige Lösung) 5 ccm, Serum 10 ccm, Rindergalle 5 ccm.

## c) Serologie.

Zur Identifizierung mancher Streptokokken reichen morphologische und kulturelle Eigenschaften oft nicht aus; da die pathogenen Streptokokken vom Typ des *Str. pyog. haemol.* sich morphologisch oder kulturell entweder völlig gleich oder fast übereinstimmend verhalten, während sie in Wirklichkeit bezüglich ihrer Pathogenität völlig verschieden sind, empfiehlt es sich, gegebenenfalls ihre biologischen Eigenschaften einer genauen Prüfung zu unterziehen und zu versuchen, mittels der Antikörperbildung bestimmte Streptokokken zu identifizieren und von anderen zu differenzieren.

Diesbezügliche Untersuchungsmethoden beruhen darauf, daß die durch Immunisierung entstehenden Antikörper spezifisch auf das entsprechende Antigen wirken.

Wenn nun auch die Spezifität der Antigen-Antikörperreaktionen im Sinne der Artdifferenzierung keine absolute ist, so sind dennoch die Antikörperreaktionen zum Nachweis spezifischer Bakterienantigene und somit zur Identifizierung bzw. Differenzierung der Streptokokken bis zu einem gewissen Grade von Wert und in der Tat auch sehr häufig praktisch angewendet worden.

**Agglutination.** Nachdem von der Velden über Agglutination von Streptokokken durch spezifische Tiersera berichtet hatte und Kraus und Löw gefunden hatten, daß das Serum von Menschen, die mit abgetöteten Streptokokkenkulturen behandelt waren, agglutinierende Fähigkeiten besitzt, hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Agglutinierbarkeit der Streptokokken für die serologische Diagnose bestimmter Streptokokkenkrankungen einerseits und für die Differenzierung einzelner Streptokokkenstämme bzw. Streptokokkenarten andererseits auszunutzen. So konnten Grünbaum, Salge und Hasenknopf, Moser und Pirquet in dem Serum scharlachkranker Patienten agglutinatorische Eigenschaften nachweisen, die spezifisch waren für Streptokokken, welche von Scharlachfällen gezüchtet waren.

Ein von Piorkowsky und Jetz hergestelltes Druseserum agglutinierte stark nur Drusestreptokokken, Stämme anderer Provenienz nur in schwacher Konzentration.

Fr. Meyer stellte fest, daß Streptokokken aus Fällen von Polyarthritiden und Angina stark, solche von Scharlachfällen weniger stark, Stämme von *Str. pyog.* anderer Herkunft gar nicht agglutiniert wurden von einem Serum, das mittels einer aus einem Polyarthritidenfall gezüchteten Streptokokkenkultur gewonnen war.

Besonders aussichtsreich für die diagnostische Verwertbarkeit der Agglutination waren seiner Zeit die Untersuchungsergebnisse von Moser und Pirquet; das von ihnen hergestellte mono- und polyvalente Serum erwies sich bezüglich der Agglutinationsfähigkeit als sehr hochwertig, d. h. es agglutinierte Streptokokken von Scharlachkrankungen in einer Verdünnung 1:50 000 und mehr.

Dagegen kamen Aronson und Neufeld zu Ergebnissen, welche die spezifische Bedeutung der Agglutination der Streptokokken wenig stützten. Das von Aronson durch Immunisierung von Pferden mit einem virulenten *Passagestamm* hergestellte Serum agglutinierte den homologen, aber auch andere Passagestämme.

F. Meyer beobachtete, daß das Aronsonsche Serum nur den homologen Passagestamm agglutinierte, andere Stämme dagegen erst, nachdem sie eine Tierpassage durchgemacht hatten.

Aronson hatte dann Pferde mit Streptokokken von Druse, Sepsis und Scharlach immunisiert und gefunden, daß bei der Prüfung auf Agglutinationsfähigkeit zwar die Streptokokken, die zur Gewinnung der Sera verwandt waren, am stärksten agglutiniert wurden, daß aber auch andere Stämme Agglutination zeigten, wenn auch eine wesentlich geringere. Es bestand aber kein Zusammenhang zwischen dem Intensitätsgrad der Agglutination und zwischen der Herkunft der einzelnen Stämme bzw. der Art der betreffenden Krankheit.

Neufeld erbrachte dann den Nachweis, daß die Agglutinierbarkeit der Streptokokken von ihrer Tiervirulenz beeinflußt wird. In ihrer Virulenz abgeschwächte oder avirulente Stämme wurden stärker agglutiniert als virulente Kulturen. So reagierte z. B. der Aronsonsche Stamm im hochvirulenten Zustand nur in hohen Konzentrationen positiv; nachdem die Virulenz abgeschwächt war, wurde er in Verdünnung 1:20000 stark agglutiniert.

In den letzten 10 Jahren haben namentlich amerikanische Forscher die Untersuchungen über Agglutination und Agglutininabsorption der Streptokokken erneut aufgenommen und unsere Kenntnisse über die einzelnen Streptokokkentypen in mancher Beziehung erweitert.

So stellten Dochez, Avery und Lancefield 1918 mittels der Agglutination und des Schutzversuches an einer großen Zahl von Stämmen von *Str. pyog. haemol. fest.*, daß 68% in sechs verschiedene, serologisch leicht trennbare biologische Typen zerfielen. Hamilton und Havens konnten bei ähnlichen Untersuchungen 1919 vier serologisch differente Typen unterscheiden. Eagles kam auf Grund von Agglutinationsversuchen zu der Ansicht, daß die aus Scharlach, Erysipel und puerperaler Sepsis gezüchteten Streptokokken zu scharf abgrenzbaren Gruppen gehörten.

Weitere Versuche, die Sonderstellung der aus Scharlach und Erysipel gezüchteten hämolytischen Streptokokken auf dem Wege der Agglutination sicherzustellen, wurden von Bliß, Dochez und Bliß, Tunnicliff, M. H. Gordon, Stevens und Dochez, A. Williams, Birkhaug unternommen. Wir werden auf die Untersuchungsergebnisse dieser Autoren in den Abschnitten über Scharlach und Erysipel näher eingehen; es sei aber an dieser Stelle schon betont, daß sich die Hoffnungen, die durch die anfänglichen Untersuchungsergebnisse von Dochez und Bliß sowie von Bliß, Tunnicliff, Birkhaug u. a. erweckt wurden, nicht erfüllt haben. Durand und Sedaillan standen von vornherein auf Grund ihrer Befunde der Agglutination als Differenzierungsmittel hämolytischer Streptokokken sehr skeptisch gegenüber; sie nahmen an, daß die Agglutination der Streptokokken zweifelhafte und widersprechende Resultate gebe und daher zur Klassifizierung ungeeignet sei. Dagegen fanden sie die Agglutininabsorption weniger abhängig von den Variationen der Agglutinabilität. Auf diese Weise ließen sich Eigenschaften erkennen, durch welche bestimmte Streptokokken zu einem Typ vereint werden konnten.

Griffith ist der Ansicht, daß die hämolytischen Streptokokken durch serologische Methoden nicht sicher zu trennen sind.

Die Sonderstellung auch einer anderen Art von Streptokokken, nämlich der Enterokokken, auf serologischem Wege durchzuführen, ist von einer Reihe

von Autoren versucht worden; auch bei diesen Untersuchungen werden sehr abweichende Resultate erzielt.

So stellte Pincherle fest, daß ein mit einem Enterokokkenstamm hergestelltes Kaninchenimmunserum den homologen Stamm bis zur Verdünnung 1:4000, heterologe Stämme dagegen nur bis 1:250 agglutinierte und gegen Stämme von *Str. pyog. haemol.* unwirksam war. M. H. Gordon fand, daß sich von 24 Enterokokkenstämmen 19 agglutinatorisch identisch verhielten. Dagegen konnte Bagger bei Untersuchung von 150 Stämmen mit 13 Seren eine Gesetzmäßigkeit im Sinne bestimmter Gruppenbildungen mittels Agglutination und Agglutininabsorption nicht beobachten. Durand und Dufour berichten, daß bei Untersuchung von 38 Stämmen mit 19 Seren 25 Stämme in serologisch vier getrennte Gruppen zerfielen; die übrigen 13 Stämme wurden nur durch das homologe Serum agglutiniert. Nach K. Meyer und Löwenstein lassen sich Enterokokken, so weit ihre serologische Eigenheit überhaupt ausgeprägt ist, durch Agglutination mit Sicherheit von *Str. pyog. haemol.* und *Pneumokokken* differenzieren. Es gelang ihnen aber nur bei 46 von 125 Stämmen eine serologische Charakterisierung; unter diesen 46 Stämmen wurden drei serologisch verschiedene Gruppen festgestellt.

Von großem Interesse für die Agglutination sind die folgenden Beobachtungen von Andrewes; wir hatten schon mitgeteilt, daß er bei manchen Stämmen hämolytischer Streptokokken zwei verschiedene Formen der Kolonien — rauhe und glatte — feststellen konnte; wichtiger als diese morphologische Verschiedenheit ist aber die Tatsache, daß die Streptokokken dieser beiden Formen, die also einem Stamm angehören, serologisch different sind; während die glatten Formen verschiedener Streptokokkenstämme sich serologisch gleichartig verhalten, kommt den rauhen Formen verschiedener Stämme eine mehr oder weniger ausgesprochene Spezifität zu. Daraus geht hervor, daß für die serologische Differenzierung hämolytischer Streptokokken nur solche Immunsera verwendet werden sollen, die durch Immunisierung mit rauhen Kolonien gewonnen wurden. In diesem Zusammenhang sei kurz auf ähnliche Untersuchungen von Todd und Lancefield über die serologische Bedeutung der „matt“ und „glossy“-Kolonien hingewiesen, auf die später noch näher einzugehen ist.

Nicht minder wichtig als die eben mitgeteilten Beobachtungen von Andrewes sind die Untersuchungsergebnisse von Schwarzman; dieser Autor konnte bei Prüfung der Agglutination homologer und heterologer Streptokokkenstämme beobachten, daß manche Stämme ihre spezifische Agglutinabilität verloren, teilweise mit vollständiger Aufhebung der spezifischen agglutinogenen und agglutininabsorbierenden Eigenschaften; außerdem gelang es ihm, normale agglutinogene Eigenschaften bestimmter Stämme in Antigene von völlig differenter Spezifität umzuwandeln.

Ähnliche Mitteilungen über Änderung der Agglutinabilität von Scharlachstreptokokken und Anzüchtung dieser Eigenschaft in scharlachmaterialhaltigen Nährböden liegen von einer Reihe von Autoren vor, so von Martin und Lafaille, Nobecourt, Martin und Bize, Cantacuzène und Bonciu; es wird auf die von den eben genannten Forschern erhobenen Befunde bei der Differenzierung der Scharlachstreptokokken zurückzukommen sein.

Die Ausführung der Agglutination stößt oft auf Schwierigkeiten, da die

Streptokokken die Neigung besitzen, sich spontan zusammenzuballen. Ist die Homogenität der Bakterienaufschwemmungen nicht vollkommen, so ist der Versuch zu machen, durch Anwendung besonderer Hilfsmittel die leicht verklumpbaren Streptokokken zu einem diffusen Wachstum zu bringen. Als solche Maßnahmen kommen in Betracht:

1. Zusätze zu dem Nährmedium von Serum, Ascites, Zucker (Tavel, Neufeld, v. Lingelsheim).

Hiß empfiehlt eine Calciumcarbonat-Glucosebouillon, Rüdiger Calciumbouillon, Hamilton eine Blut-Glucosebouillon. Tunnicliff züchtete mit sehr gutem Erfolg die Streptokokken in einer Ascites-Dextrosebouillon (1 Teil Ascites, 4 Teile 1%ige Dextrosebouillon, Ph. 7,8). Neuerdings benutzt Tunnicliff nach dem Vorgang von Havens und Taylor eine Phosphatbouillon (Fleischinfusionbouillon mit 1% Pepton und 1% Bisodiumphosphat und 0,5% Glucose).

2. Mechanische Einwirkung. Aronson schlug vor, die Bouillonkulturen mit Glasperlen zu schütteln; Salge und Hasenknopf gaben an, man sollte die Bodensätze der Bouillonkulturen im Achatmörser in verdünnter Natronlauge zerreiben.

3. Häufiges Überimpfen (Detot, Bliß u. a.). Besonders Bliß betont die Notwendigkeit, die Stämme täglich überzuimpfen und Birkhaug weist darauf hin, von Röhren zu Röhren immer nur minimalste Mengen zu übertragen.

4. Durchblasen von Luft während oder nach dem Wachstum (Moser und v. Pirquet).

5. Waschen der Bakterien (Dochez, Avery und Lancefield, Bliß). Sie benutzten eine aus Herzmuskel bereitete, auf 7,4 Ph. eingestellte Phosphatbouillon mit 1% Pepton, ohne Zuckerzusatz; die Bakterien wurden abzentrifugiert, mit demselben Medium gewaschen und dann wieder darin aufgeschwemmt. Es ist aber nicht bei allen Stämmen gelungen, mit dieser Methode eine agglutinable Form zu erreichen.

Homogenes Wachstum läßt sich manchmal bei Zimmertemperatur leichter erreichen als im Brutschrank (Stevens und Dochez, Shibly). Weiterhin ist von Wichtigkeit, daß die Reaktion der Bouillon deutlich alkalisch ist (Ph 7,4–7,8). Sie soll nach 24 stündigem Wachstum noch 7,2–7,1 betragen, da in saurem Medium die Streptokokken sehr leicht flocken.

Szirmai züchtete die Streptokokken in Aldershoff-Bouillon, impfte täglich über, unterließ aber das Waschen der Bakterien und erzielte nach 4–20tägigen Überimpfungen bei 73 von 86 Stämmen homogenes Wachstum.

Wirth sah durch Zusatz von 5–10% Pepton die Bildung von Konglomeraten ausbleiben; er äußert vermutungsweise, daß die „Konglomeratbildung bei Str. pyog. haemol. ganz allgemein dann auftritt, wenn Kokken von höchster Vermehrungsbereitschaft in wenig zusagenden flüssigen Nährböden wachsen“.

Bezüglich der Agglutinationstechnik ist nichts Besonderes zu erwähnen; man setzt wie üblich zu den Serumverdünnungen die gleiche Menge der flüssigen Kultur zu.

v. Lingelsheim empfiehlt, da die Agglutination sehr langsam vor sich geht, die Röhren 4–6 Stunden, am besten die Nacht über im Brutschrank zu belassen. Zur Vermeidung eines Weiterwachstums der Str. im Brutschrank

bei längerem Aufenthalt können Zusätze von Phenol (0,5%) oder Formalin (0,1%) verwandt werden, welche die Agglutination nicht beeinflussen sollen.

Tunncliffe empfiehlt 1–3 Stunden im Brutschrank bei 55°.

Birkhaug nimmt die Agglutination im Wasserbad bei 55° vor; ist nach 1–2 Stunden kein einwandfreies Resultat abzulesen, wird der Aufenthalt im Wasserbad verlängert.

Nach Eintritt der Agglutination hat sich am Boden der Röhren ein Klumpen oder eine Haut abgesetzt, und die darüber stehende Flüssigkeit ist klar oder infolge Suspension kleinster Klümpchen nur leicht getrübt. Beim Schütteln der Röhren wird der Bodensatz aufgewirbelt und in kleine Klümpchen zerteilt, während in der Kontrolle diffuse Trübung eintritt.

Sehr wesentlich für die Ausführung der Agglutination ist die Gewinnung hochwertiger Immunsera.

Benutzt man zur Immunisierung Kaninchen, so ist es notwendig, die Tiere vorher auf das Vorhandensein von Normalagglutininen gegen Streptokokken zu prüfen; sind solche nachweisbar, so sind diese Tiere für die Verwendung zu Immunisierungszwecken auszuschließen. Gerade Kaninchen besitzen relativ häufig im Serum Spontanagglutinine gegen Streptokokken, nach Angaben mancher Autoren war das bei 25% der untersuchten Tiere der Fall.

Bei der Immunisierung sind verschiedene Wege besprochen worden: subcutane und intravenöse Applikation toter oder lebender Keime, in Form von Bouillonkulturen oder von Zentrifugaten von Brühekulturen; neben den Bakterien selbst hat man ihre Toxine oder Lysate erfolgreich zu Immunisierungen verwandt.

Neufelds Methode bestand in einer einmaligen Injektion abgetöteter Kulturen, und zwar abzentrifugierter Bakterienleiber. 10 Tage nach dieser Injektion begann er mit subcutanen Injektionen lebender Bakterien in steigenden Dosen.

Tunncliffe verwendete ebenfalls abgetötete, später lebende Bakterien; die abgetöteten wurden zunächst subcutan, später intravenös injiziert.

Die Injektionen erfolgten an vier einanderfolgenden Tagen mit steigenden Dosen; dann kam eine Pause von 4 Tagen; dieser Turnus wurde zwei- bis dreimal wiederholt. Dann wurde einen Monat lang wöchentlich einmal injiziert, und zwar als maximale Dosis für Kaninchen das Wachstum eines und für Schafe die Bakterienrasen von drei Schrägagarröhren.

Von Dochez sind vier Schemata angegeben worden.

1. Zwei Serien von je vier intravenösen Injektionen mit abgetöteten 24stündigen Bouillonkulturen; die Injektionsmengen betragen von 0,5–4,0 ccm. Die vier Injektionen je einer Serie werden an vier aufeinanderfolgenden Tagen verabfolgt; zwischen zwei Serien liegt ein Intervall von vier freien Tagen.

2. Über längere Zeit sich erstreckende, intravenöse Injektionen von 0,2 bis 2,0 ccm abgetöteter, 24stündiger Bouillonkulturen in Abständen von 2–3 Tagen.

3. Intracutane Injektionen mit lebenden Streptokokken (0,1–5,0 ccm) in 10–12tägigen Abständen. Gesamtzahl der Injektionen 6–7.

4. Herstellung von subcutanen Agardepots (5 ccm 2%iger Agar) in Zwischenräumen von 10–12 Tagen; Injektionen von lebenden Streptokokken (0,1 bis 5,0 ccm) in den erstarrten Agar.

Szir mai verfuhr folgendermaßen: er injizierte zunächst 1, 1,5 und 2,0 ccm abgetötete Streptokokken einer 24stündigen Bouillonkultur, dann das Sediment von 7—10 ccm Bouillonkultur 6 mal, ging dann vorsichtig auf lebende Keime über, beginnend mit 0,2 ccm und bis zu 2 ccm ansteigend. Er machte im ganzen 14—15 Injektionen. Der ersten Injektion mit lebenden Streptokokken ließ er eine 6—8tägige Pause folgen, im übrigen betrug das Intervall zwischen je zwei der übrigen Injektionen 2—3 Tage.

Birkhaug wandte die von Dochez angegebenen Methoden vergleichsweise zur Immunisierung von Kaninchen mit Erysipel- und Scharlachstreptokokken an; er fand, daß mit der subcutanen Agarmethode die höchsten Titer erzielbar waren (bis 1:56000). Die so gewonnenen Sera waren auch am längsten haltbar.

K. Meyer und Löwenstein injizierten gewaschene Zentrifugate von 5 ccm einer 24stündigen Ascitesbouillonkultur von Enterokokken in fünftägigen Abständen lebend intravenös. Sie erreichten angeblich durch 3—4 Injektionen einen hohen Agglutinationstiter.

Ein starres Festhalten an einem bestimmten Schema ist nicht ratsam. Oft wird man gezwungen, da die Tiere Krankheitserscheinungen zeigen, mit den Dosen herunterzugehen und die Pausen zu verlängern.

Blutentnahmen zur Probeagglutination nimmt man 8—10 Tage nach der letzten Injektion vor. Die Ausführung der Agglutination geschieht am besten etwa 48 Stunden nach der Entnahme des Serums, weil ganz frisches Serum einen niedrigeren Titer besitzt (Bliß).

**Komplementbindung.** Der Nachweis bakterieller Antigene auf dem Wege der Komplementbildung stellt eine direkte Methode dar, wobei der durch die gegenseitige Wirkung von Antigen und Antikörper bedingte Komplementverbrauch bestimmt wird; das sog. hämolytische System dient als Indikator für den Komplementverbrauch; die Wirkung des Komplements, die durch das Immunserum vermittelt wird, äußert sich in der Hämolyse der Erythrocyten. Bei positiver Antigen-Antikörperreaktion bleibt die Hämolyse aus.

Besitzt man ein in seiner Wirksamkeit bekanntes Immunserum, so läßt sich feststellen, ob ein unbekannter Bakterienextrakt von solchen Bakterien stammt, welche mit dem Immunserum homolog sind oder von heterologen Bakterien.

In Amerika haben sich Kinsella, Swift, Thro, Howell und Hitchcock, in Deutschland besonders E. K. Wolff mit Komplementbindungsreaktionen an Streptokokken befaßt.

Kinsella und Swift fanden bei der Untersuchung von 28 Stämmen hämolytischer Streptokokken, daß sie bezüglich der Komplementfixation sehr nahe Beziehungen aufwiesen und praktisch als gleichartig aufgefaßt werden können; dagegen ergab die Prüfung einer großen Anzahl Stämme anhämolysierender Streptokokken, daß die Gruppe der nicht hämolytischen und der grünen Streptokokken bezüglich der Komplementbindungsreaktion heterogen ist.

Bei vergleichender Untersuchung hämolytischer und anhämolysierender Streptokokken konnte Swift serologische Beziehungen einzelner Stämme von *Str. pyog. haemol.* zu anhämolysierenden Streptokokken feststellen.

Hitchcock konnte nachweisen, daß sich bei den anhämolysierenden Streptokokken zwei Gruppen unterscheiden lassen, deren eine zu den „hämolysierenden Streptokokken“ in naher Beziehung steht, während die andere Beziehungen zu den Pneumokokken aufweist. Unter den „hämolysierenden Streptokokken“

lassen sich Beziehungen zu anhämolysierenden Streptokokken und zu Pneumokokken feststellen.

E. K. Wolff kommt auf Grund ausgedehnter Untersuchungen zu der Ansicht, daß es mit der Komplementbindungsreaktion gelingt, gewisse Gruppencharaktere festzulegen von Stämmen, die ein ganz verschiedenartiges agglutinatorisches Verhalten zeigen. Durch diese Gruppenreaktion sollen gruppenspezifische Beziehungen von saprophytären zu virulenten Keimen offenbart werden.

Yamaguti beobachtete bei Komplementbindungsversuchen, daß die von ihm untersuchten apathogenen grünen Streptokokken eine Zeitlang in der künstlichen Kultur ihren antigenen Charakter unverändert beibehalten, dann aber plötzlich ihre antigenen Eigenschaften ändern; dieses Verhalten steht in scharfem Gegensatz zu den an Pneumokokken erhobenen Befunden. Die Komplementbindung wird von Yamaguti als eine „feinfühligere“ Methode gegenüber der Agglutination bewertet; sie gestattet verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den einzelnen Stämmen grünwachsender Streptokokken aufzudecken, die durch die Agglutination nicht zu erkennen sind.

In der sehr interessanten Studie von E. K. Wolff sowie in der Arbeit von Yamaguti finden sich Angaben und Einzelheiten über die Technik der serologischen Untersuchungsmethoden, vornehmlich auch der Komplementbindung.

**Präzipitinreaktion.** R. Kraus hat bekanntlich zuerst gezeigt, daß die bakteriellen Antigene auch in Extrakten nachweisbar sind, daß die gelösten Substanzen der Bakterienleiber durch das entsprechende Immuneserum ausgeflockt werden können.

Man benutzt entweder Filtrate von Bouillonkulturen (R. Kraus) oder Filtrate von Bouillonabschwemmungen von Agarstrichkulturen oder Extrakte von Agar-kulturen mit physiologischer Kochsalzlösung (Pick). Die präzipitierenden Antisera werden gewonnen wie die antibakteriellen Immunesera.

Was die Technik anlangt, so mischt man die Bakterienfiltrate in bestimmten Mengen mit dem Antiserum oder wendet die Schicht bzw. Ringprobe an; es wird dann entweder die spezifisch leichtere Flüssigkeit (gewöhnlich das Antigen) in kleinen Reagensgläschen mit der schwereren (Serum) unterschichtet oder man gibt zuerst das Serum in die Röhren und überschichtet mit dem Antigen.

Die Reaktion tritt gewöhnlich langsam ein; da also die Niederschläge der Bakterienpräzipitine nicht sofort, sondern erst nach einigen Stunden sichtbar werden, und da im allgemeinen die Reaktion erst nach 24 Stunden beendet ist, verfährt man am besten so, daß man die Röhren über Nacht im Eisschrank stehen läßt und dann abliest.

Durch den von Kraus erbrachten Nachweis, daß ein Antiserum mit Filtraten homologer Bakterienkulturen Niederschläge erzeugt, und daß diese Reaktion einen spezifischen Charakter trägt, war also die Möglichkeit an die Hand gegeben, mit Hilfe der in den Immuneseren enthaltenen Präcipitine unbekannte Infektionskeime als spezifisch zu erkennen und zu identifizieren.

Zu diesem Zwecke ist es nur notwendig, ein bestimmtes bekanntes Bakterienimmuneserum mit dem Filtrat der unbekannteren Bakterien zu vereinigen und die Bildung eines Niederschlages zu kontrollieren.

So versuchte Barnes 1919 eine Differenzierung der Streptokokken mit Hilfe der Präcipitinreaktion durchzuführen und konnte eine gewisse Übereinstimmung zwischen dem Ausfall der Reaktion einerseits, dem Hämolyse-

vermögen und der Art der Zuckervergärung andererseits feststellen. Die Richtigkeit dieser Befunde wurde von Krumwiede und Valentine nicht anerkannt.

Hitchcock stellte mit derselben Methode fest, daß alle Stämme hämolytischer Streptokokken eine gemeinsame präcipitable Substanz besitzen, daß sie entsprechend dem Ausfall der Präcipitinreaktion eine homologe Gruppe bilden.

Weiterhin fand er, daß von 150 anhämolysierenden, aus dem Rachen gesunder Individuen und Rheumatismuspatienten gezüchteten Streptokokken 86 Stämme serologisch eine einheitliche Gruppe darstellten (Typus I); ein mit einem Stamm hergestelltes Serum reagierte im Präcipitationsversuch und bei der Agglutination mit allen übrigen Stämmen positiv. Die anderen 73 Stämme wurden von dem Serum nicht beeinflußt; die Stämme des Typ I spalteten außerdem sämtlich Salicin und Inulin im Gegensatz zu den übrigen Stämmen, von denen nur einzelne diese Fähigkeit besaßen.

Für die Identifizierung von Scharlachstreptokokken wurde von Rosenow die Präcipitinreaktion als wertvoll empfohlen.

Da die Toxin-Antitoxinreaktion unter dem Bilde der Präcipitation verläuft, hat man die Flockungsreaktion zum Studium von Toxinen und Antitoxinen verwendet; nach dem Vorbild von Ramon, welcher sich der Präcipitinreaktion für die Standardisierung der Diphtheriesera bediente, versuchten eine Anzahl Autoren auf die gleiche Weise die Auswertung von Streptokokkenseren durchzuführen (Birkhaug, Becker u. a.).

**Opsoninreaktion.** Die Bestimmung des opsonischen Index nach Wright ist bekanntlich als Hilfsmittel für die Prognose, Therapie und Diagnose von Infektionskrankheiten angewandt worden.

Auf die prognostische Bedeutung sowie auf die Beurteilung therapeutischer Erfolge mit Hilfe der eben erwähnten Reaktion wird später zurückzukommen sein. An dieser Stelle soll nur darauf hingewiesen werden, daß sich die Indexbestimmung für die prognostische Beurteilung fieberhafter Erkrankungen als wertlos erwiesen hat. Dagegen ist der Gehalt des Serums an spezifischen Opsoninen in diagnostischer Beziehung von Bedeutung.

Sowohl durch die Untersuchungen von Wright und seinen Schülern als durch die grundlegenden Arbeiten von Neufeld ist erwiesen, daß in den Immunsereen — wahrscheinlich durch den Prozeß der Immunisierung — ganz bestimmte Antikörper entstehen, welche auf Bakterien in der Weise wirken, daß sie sie für die Phagocytose aufnahmefähig machen.

Während einer Infektionskrankheit steht der Patient unter dem Einfluß bestimmter Mikroorganismen, und die Opsonine sind auf den bestimmten, krankheitsverursachenden Erreger eingestellt, also spezifisch.

Aus diesem Grunde hat man den Phagocytoseversuch ebenfalls zur Bestimmung spezifischer bakterieller Antigene bzw. zur Differenzierung und Identifizierung der Bakterien benutzt.

Much wies schon vor langem darauf hin, daß die Bestimmung des opsonischen Index ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel werden kann in Fällen puerperaler Infektionen, die bakteriologisch noch nicht geklärt sind; hier kann die Opsoninreaktion eine gewisse Klarheit in die Ätiologie der Krankheit bringen.

In neuester Zeit verwandte Tunnicliff die Bestimmung des opsonischen Index als Schnellmethode einer Identifizierung von Scharlachstreptokokken.

**Schutzversuche.** Zur Bestimmung des jeweiligen Antigencharakters sind die sog. Schutzversuche besonders von amerikanischen Autoren (Dochez, Avery, Lancefield, Birkhaug, Rivers u. a.) angewendet worden. Die Versuche bestehen darin, daß die Schutzkraft bestimmter Streptokokkenserä gegen Infektionen mit homologen bzw. heterologen Stämmen festgestellt wird. Nach den Erfahrungen der oben genannten Autoren bieten die Sera einen hohen Schutz für Mäuse, welche mit den homologen Stämmen infiziert werden, geringen oder gar keinen gegen Infektionen mit heterologen Stämmen. Ausnahmen sind aber nicht selten. Häufig schützt ein Serum nicht nur gegen homologe Stämme.

Das Verfahren ist umständlich, weil die Vorbedingungen, die zu diesen Versuchen erfüllt sein müssen, schwierig sind. Zur Erzielung einwandfreier Resultate müssen die Sera bezüglich ihrer Schutzkraft sehr hochwertig sein, und die Stämme sollen einen sehr hohen Grad von Virulenz besitzen; es können daher nur solche Stämme geprüft werden, die sich in ihrer Virulenz hochgradig steigern lassen.

Die Versuche werden so ausgeführt, daß weiße Mäuse 0,5 ccm Serum intraperitoneal erhalten und nach 24 Stunden mit verschiedenen Dosen von Bouillonkulturen des betreffenden Stammes — gewöhnlich 0,001—0,000001 ccm — in derselben Weise infiziert werden. Tiere, welche 5 Tage die Infektion überleben, sind als geschützt anzusehen.

Es ist mit Hilfe dieser Methode möglich, unter einer großen Anzahl von Streptokokken antigene Beziehungen aufzudecken. Der Übersicht halber sei eine Tabelle mitgeteilt, die dem bekannten Zinsserschen Lehrbuch entnommen ist.

| Virulenzkontrolle       |                   | Schutzkraft des Serums S 23 |                |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------|
| Dosis der Kultur<br>ccm | Ergebnis          | Dosis der Kultur<br>ccm     | Ergebnis       |
| —                       | —                 | 0,001                       | lebt           |
| —                       | —                 | 0,0001                      | tot in 4 Tagen |
| 0,00001                 | tot in 24 Stunden | 0,000001                    | lebt           |
| 0,000001                | tot in 24 Stunden | 0,0000001                   | lebt           |
| 0,0000001               | tot in 24 Stunden | 0,0000001                   | lebt           |

**Analyse der Antigene.** Im Rahmen der serologischen Differenzierung der Streptokokken verdienen die interessanten und wichtigen Untersuchungsergebnisse besonders erwähnt zu werden, die bei der „Aufschließung der Vollantigene“ erzielt wurden.

Eine übersichtliche Darstellung derartiger Untersuchungen findet sich in einem Referat, das Levinthal 1928 auf der Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie gehalten hat.

Die chemische Analyse bakterieller Antigene ist am intensivsten an Pneumokokken durchgeführt und knüpft sich an die Namen von Cole, Chickering, Avery, Dochez einerseits, sowie von Zinsser und Parker andererseits. Es konnten vor allem zwei Hauptgruppen aus dem Gesamtantigen herausgelöst und von dem Eiweißkern der Zelle isoliert werden: 1. ein kohlehydratartiger Körper von polysaccharider Struktur (I-Körper), 2. alkohollösliche Substanzen von lipoider Beschaffenheit.

Die Kohlehydrate sind echte Haptene, wirken nicht antigen, sind aber streng spezifisch. Die Isolierung der Kohlehydrathaptene aus der Bakterienlösung erfolgte durch Ausfällung mit Alkohol.

Auf diese Weise gewannen Avery und Dochez aus Pneumokokkenkulturen eine lösliche Substanz, die streng typenspezifische Flockungsreaktionen mit Immenserum gab; diese Substanz wurde als „specific soluble substance“ bezeichnet. Zinsser und seiner Mitarbeiterin Parker gelang es, durch wiederholte alkoholische Präcipitation gereinigte, wäßrige Lösungen herzustellen, die eine spezifische Flockung ergaben, aber nicht antigen wirkten. Zinsser nannte diese Extrakte „Restantigene“ und hat als erster ihre wirkliche Natur als haptophore Gruppe des Vollantigens erkannt.

Die exakte Analysierung der „specific soluble substance“ wurde dann von Avery und seinen Mitarbeitern Heidelberger und Goebel durchgeführt. Es ergab sich dabei folgendes: allen Angehörigen der Pneumokokkengruppe, sowohl den virulenten Typen wie den avirulenten, ist ein gemeinsamer chemischer Kern der Pneumokokkenzelle eigen, der ein Nucleoproteid darstellt, als P bezeichnet wird und seiner Natur nach ein Vollantigen ist. Außer diesem Proteinkörper, der artspezifisch ist, besitzen die virulenten Pneumokokken noch ein Kohlehydrat, das für jeden Typus verschieden und streng spezifisch ist, aber nicht die Fähigkeit besitzt, im isolierten Zustand Antikörper zu erzeugen; es stellt also kein Antigen dar, sondern ist ein Hapten.

Es konnte von Heidelberger, Goebel und Avery festgestellt werden, daß die serologisch streng voneinander abgrenzbaren C-Körper der drei Pneumokokkentypen sich auch chemisch different verhalten.

Im Anschluß an diese bei Pneumokokken erhobenen, auffallenden Befunde wurde auch die chemische Struktur verschiedener Streptokokkenarten in derselben Weise analysiert. So konnte von Hitchcock 1924 und von Lancefield 1925 bei grünwachsenden Streptokokken eine spezifische P-Substanz und C-Substanz festgestellt werden; durch den Nachweis der typenspezifischen C-Substanz war eine Differenzierung grünwachsender Streptokokken von Pneumokokken durchführbar, dagegen zeigte sich, daß die P-Substanz eine weitgehende Verwandtschaft zwischen grünen Streptokokken und avirulenten Pneumokokken erkennen ließ.

In letzter Zeit sind chemisch analytische Untersuchungen auch von hämolyzierenden Streptokokken vorgenommen worden und vor allem von Lancefield studiert.

Zunächst konnte Hirsch aus hämolytischen Streptokokken eine spezifische Substanz extrahieren, die mit Antistreptokokkenserum in hohen Verdünnungen eine positive Präcipitinreaktion ergab, ebenso mit dem Serum von Kaninchen, denen diese Substanz injiziert war.

Hitchcock wies nach, daß nahezu alle hämolytischen Streptokokken in Antiforminextrakten ein Restantigen besaßen, welches eine positive Flockungsreaktion mit allen antibakteriellen Seren gab, die mit hämolytischen Streptokokken erzeugt waren, aber nicht mit Seren, die durch Immunisierung mit grünen Streptokokken gewonnen waren. Die Restantigene von anhämolysierenden Streptokokken reagierten nicht mit Antiseren von hämolytischen Streptokokken.

Von Lancefield wurde gefunden, daß Säureextrakte hämolytischer Streptokokken artspezifische und typenspezifische Substanzen enthalten. Die

Präcipitate, die von diesen Extrakten mit homologem, antibakteriellem Serum gebildet werden, sind locker und flockig, während diejenigen mit heterologem Serum gewöhnlich eine zusammenhängende Scheibe bilden.

Die typenspezifische Substanz wurde dadurch entdeckt, daß antibakterielle Sera mit heterologen Stämmen hämolytischer Streptokokken behandelt und auf diese Weise die gesamten, artspezifische Präcipitation gebenden Substanzen gebunden wurden; solche absorbierten Sera sind streng typenspezifisch und werden nur von Extrakten aus Stämmen des homologen Typs präcipitiert. Die Resultate der Präcipitation mit Serum, das durch Absorption typenspezifisch geworden war, entsprachen den Ergebnissen der Agglutination und des Mäuseschutzversuches. Nach Ansicht von Lancefield ist der Nachweis typenspezifischer Substanzen für die Klassifizierung von hämolytischen Streptokokken verwertbar besonders in Fällen, in denen eine Differenzierung wegen Spontanflockung des betreffenden Stammes nicht möglich ist.

Die typenspezifische Substanz, die als M bezeichnet wird, konnte aus der Proteinfraktion der Streptokokken isoliert werden, enthielt 14% N und wurde durch Pepsin- und Trypsinverdauung zerstört; sie wurde in einer Menge von 18 mg in Form eines weißen Pulvers aus 45 l Bouillonkultur durch wiederholte Fällung mit Alkohol gewonnen. Sie gab in Verdünnung 1:300 000 mit dem homologen, antibakteriellen Serum eine positive Präcipitinreaktion; dagegen wirkte sie nicht antigen und erzeugte bei Kaninchen bei der Immunisierung keinerlei Antikörper.

Neben der typenspezifischen Substanz wurde als zweite Fraktion eine artspezifische Substanz isoliert; sie erwies sich als Kohlehydrat, lieferte bei der Hydrolyse 28% Zucker und enthielt 4,2% N, gab keine Eiweißreaktionen und wurde durch Trypsin- und Pepsinverdauung nicht zerstört; dieser Kohlehydratkörper ergab mit homologen Immuseren ein grobes, scheibenförmiges Präcipitat. Im Gegensatz zu den Pneumokokken und zu den grünen Streptokokken war der C-Körper bei hämolytischen Streptokokken artspezifisch und nicht typenspezifisch; seiner Natur nach war er kein Antigen, sondern verhielt sich wie ein Hapten.

Die dritte Substanz stellte ein Nucleoproteid dar, das als Antigen wirkte und Antiseren erzeugte, die auf das Nucleoproteid von grünen Streptokokken und Pneumokokken übergriffen; es war also gruppenspezifisch.

In weiteren mit Todd unternommenen Studien wurde festgestellt, daß die matten Formen der Kolonien frisch gezüchteter hämolytischer Streptokokken die typenspezifische Substanz enthalten; bei Prüfung der Virulenz für Mäuse ließen sich zwei verschiedene Formen — virulente und wenig virulente — unter den matten, die typenspezifische Substanz enthaltenden Kolonien unterscheiden; bei längerer Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden oder bei Kultivierung in homologem Anti-M-Serum bildete sich eine dritte Form, die völlig avirulent war („glossy“-Formen); während des Verlustes der Virulenz ging auch der größte Teil der typenspezifischen Substanz verloren; ihr völliges Verschwinden kam jedoch nur selten vor.

Die toxischen Filtrate der virulenten und avirulenten Kulturen waren bezüglich des Ausfalls der Hautreaktion gleichwertig.

Immunisierungsversuche mit den virulenten und avirulenten Formen (matt and glossy forms) von vier hämolytischen Streptokokken an Kaninchen

brachten folgende Ergebnisse: Präcipitationsreaktionen ließen erkennen, daß die Kaninchensera, die mit den „matt“-Formen — sowohl virulenten wie avirulenten — gewonnen waren, typenspezifische Antikörper enthielten, während die Sera, die mit den „glossy“-Formen gewonnen waren, keinen typenspezifischen Antikörper enthielten. Die typenspezifischen Antikörper konnten gebunden werden durch Absorption mit homologen „matt“-Formen, dagegen nicht durch Absorption mit homologen „glossy“-Formen. Passive Schutzversuche an Mäusen zeigten, daß Antisera aus „matt“-Formen einen Schutz boten, Antisera aus „glossy“-Formen aber nicht schützten gegen Infektionen mit homologen virulenten Stämmen. Vaccination von Mäusen mit den „matt“-Formen machte die Tiere immun gegen eine nachfolgende Infektion mit homologen virulenten Kulturen; durch Vaccination mit den „glossy“-Formen konnte keine aktive Immunität erzielt werden.

#### d) Resistenzprüfung.

**Blut.** Als weiteres wichtiges Differenzierungsmittel kommt das konträre Verhalten der einzelnen Streptokokkenarten gegenüber der keimtötenden Kraft des menschlichen Blutes in Betracht.

Bei geeigneter Versuchsanordnung — in dem von Schottmüller angegebenen Bactericidieversuch (vgl. S. 335) — werden *in vitro* vom defibrinierten menschlichen Blut folgende Arten von Streptokokken abgetötet: *Str. viridans*, *Str. anhaemolyticus*, *Str. haemol. lentus* und *Str. lactis*. Dagegen vermehren sich sofort oder nach anfänglicher Hemmung: *Str. pyog. haemol.*, *Str. mucosus*, *Pneumokokkus* und *Str. faecalis*.

Die verschiedene Beeinflußbarkeit der Streptokokken durch menschliches Blut stellt nach unserer Ansicht das sicherste Kriterium der Artunterscheidung verschiedener Streptokokken dar.

**Galle.** Neufeld hatte 1900 feststellen können, daß Galle der verschiedenen Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Affen) und ebenso menschliche Galle auf Pneumokokken eine spezifische Wirkung ausübt. Sie besitzt die Fähigkeit, die wirksamen Substanzen der Bakterienzelle in eine lösliche Form überzuführen.

Bringt man 0,1 cm sterile Galle in ein Reagensglas und füllt dazu 1,0 bis 2,0 cm einer Bouillonkultur von Pneumokokken und schüttelt kräftig durch, so werden im Laufe von 3—4 Minuten, manchmal erst nach 15—20 Minuten die Pneumokokken völlig aufgelöst. Die anfangs durch die bakterienhaltige Bouillon getrübe Flüssigkeit ist dann schon mit bloßem Auge als klar und durchsichtig zu erkennen. Es empfiehlt sich, als Kontrolle ein zweites Röhrchen zu verwenden, welches ebenso viel Galle und die gleiche Menge einer Bouillonkultur, die jedoch vorher abgetötet ist, enthält. In diesem Kontrollröhrchen ist keine Spur von Auflösung zu erkennen, es bleibt völlig trüb.

Diese von Neufeld beschriebene Auflösung der Pneumokokken durch gallensaure Salze und das entgegengesetzte Verhalten der Streptokokken stellt eines der wichtigsten Differenzierungsmittel zwischen Streptokokken und Pneumokokken dar. Es ist aber hervorzuheben, daß, wie Neufeld angibt, avirulente Pneumokokken nicht durch Galle aufgelöst werden.

Nach neueren Beobachtungen von Neufeld kann es als gesichert gelten, daß Stämme vorkommen, welche nur unvollständig durch Galle gelöst werden;

bei diesen tritt zunächst nur eine großklumpige Agglutination als Vorstadium der Auflösung oder als erste Andeutung einer spezifischen Beeinflussung durch Galle in Erscheinung.

Außer Galle besitzt auch das taurocholsaure Natrium die Fähigkeit, Pneumokokken und *Str. mucosus* in wenigen Minuten aufzulösen; im Gegensatz dazu werden *Str. pyog. haemol.*, *Str. viridans* und Enterokokken nicht gelöst. Die Abgrenzung der Milchsäurestreptokokken auf Grund der Galleempfindlichkeit ist mit Sicherheit nicht durchzuführen, da einzelne Stämme auch durch Galle, sowie durch *Natr. taurochol.* aufgelöst werden; nach Saito dauert es bis zur Auflösung längere Zeit als bei den Pneumokokken, etwa eine Stunde.

Die Versuche werden in folgender Weise ausgeführt:

Gleiche Teile einer 5- oder 10%igen Lösung von taurocholsaurem Natrium in Bouillon und einer 24stündigen Bouillonkultur (je 0,5 cem) werden im Reagensglas vermischt und einige Male kräftig durchgeschüttelt. Man sieht dann in der Regel sofort, selten erst nach einigen Minuten, daß die mit gallensaurem Salz versetzten Röhrchen aufgehellt werden und durchsichtig erscheinen, während Kontrollröhrchen, für die man die gleichen Mengen Kultur und sterile Nährbouillon verwandt hat, trüb bleiben.

Die makroskopische Betrachtung reicht nicht immer zur sicheren Beurteilung aus, da bei spärlich gewachsener Kultur, zumal, wenn die Bouillon sehr hell ist, die Mischung ziemlich aufgehellt erscheint. Aus diesem Grunde empfiehlt sich immer die Untersuchung im hängenden Tropfen. Man findet in dem Tropfen keine Spur von Kokken, in der Kontrolle dagegen eine Unzahl Bakterien.

Die Methode hat den Vorteil, daß man jederzeit beliebige Mengen vorrätig halten kann und daß es möglich ist, eine genaue quantitative Konzentrationsgrenze festzusetzen. Bei tierischer Galle ist es dagegen schwierig, einen bestimmten Konzentrationsgrad zu erhalten, da sie oft verschieden dick ist und keinen Anhaltspunkt bietet, wieviel wirksame Substanz sie enthält.

Die Galleresistenz der Enterokokken stellt ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal dar. Zum Nachweis dieses Symptoms ist besonders geeignet der Gallennährboden nach Weißenbach, der folgende Zusammensetzung hat: 4 g Pepton, 0,2 g Glucose, 0,5 g NaCl, 100 g Wasser, dazu  $\frac{1}{10}$  des Volumens sterile, filtrierte Ochsgalle.

**Hitze.** Die Thermoresistenz der Enterokokken besitzt einen differentialdiagnostischen Wert gegenüber *Viridansstreptokokken*, die sich nur ausnahmsweise als hitzeresistent erweisen.

Auf diese Fähigkeit der Enterokokken hatten zuerst Huston und Mc Cloy aufmerksam gemacht; sie hatten festgestellt, daß die Enterokokken eine Erhitzung von  $1\frac{1}{2}$  Stunden auf  $55^{\circ}$  überstehen. Dible fand, daß von 137 Stämmen 85 eine halbstündige Erwärmung auf  $60^{\circ}$  ertrugen.

Sorgfältige Untersuchungen über die Hitzeresistenz der Enterokokken liegen von Bagger vor; er stellte fest, daß 100% einer einstündigen Erhitzung auf  $56^{\circ}$ , 95% einer solchen auf  $60^{\circ}$ , 60% auf  $62^{\circ}$ , 41% auf  $63^{\circ}$  ertrugen. 2,7% überstand selbst noch eine Temperatur von  $65^{\circ}$  und blieb am Leben.

F. Meyer bestätigt ebenfalls die Bedeutung der eben besprochenen Eigenschaft für die Identifizierung der Enterokokken, doch fand er dieselbe in Übereinstimmung mit Dible nicht in gleicher Häufigkeit wie Bagger.

Die Prüfung wird so vorgenommen, daß Bouillonkulturen in Capillarpipetten eingeschmolzen und diese für eine Viertelstunde in ein Wasserbad von 60° versenkt werden; nach Ablauf der Erhitzungsdauer wird die Spitze der Capillarpipette abgebrochen und man läßt den Inhalt auf eine Blutagarplatte austropfen, streicht aus und bebrütet für 24 Stunden. Es ist notwendig, die Kulturen 5 mal 24 Stunden im Brutschrank zu belassen, da die Kolonien oft sehr langsam zur Entwicklung kommen.

Der Versuch kann auch so angestellt werden, daß man Reagensröhrchen mit Bouillonkulturen oder mit Traubenzuckeragar mit einer Öse einer Agar- oder Blutagarkultur beimpft und 15 Minuten im Wasserbad beläßt.

Auch unter den Milchsäurestreptokokken findet man thermoresistente Stämme, die eine Erhitzung (halbstündig) auf 60° überstehen. Ein Teil — von Wirth als *Str. lactis B* bezeichnet — soll auch nach Erhitzung auf 65° noch lebensfähig bleiben.

Park prüfte bei 200 Stämmen hämolytischer Streptokokken, die von Anginen, Erysipel und Scharlach gezüchtet waren, die Höhe der ertragbaren Wärmegrade; die Züchtung der Stämme erfolgte in Milch, welche 30 Minuten erwärmt wurde; es konnte festgestellt werden, daß die Mehrzahl der Stämme bei 57—58° C abgetötet wurde, daß bei 60° kein einziger Stamm mehr zur Entwicklung kam.

**Chinaalkaloide.** In den letzten beiden Dezennien wurde die bakteriologische Diagnostik erweitert und verfeinert durch die Anwendung bestimmter Reaktionen, zu deren Kenntnis die Entwicklung der Chemotherapie und das Studium der chemotherapeutischen Desinfektion geführt hat.

Es handelt sich um Reaktionen mit folgenden chemischen Agenzien: Optochin, Eucupin, Vucin und Rivanol.

1. Optochin: (Äthylhydrocuprein). Die Wirkung des Chininderivates Optochin auf Pneumokokken war von Morgenroth und Levy zunächst nur im Tierversuch festgestellt worden; die Autoren konnten zeigen, daß Pneumokokken schon durch sehr geringe und für den Organismus unschädliche Mengen Optochin in ihrem Wachstum gehemmt wurden; Tiere, welche gleichzeitig mit Pneumokokken und Optochin infiziert waren, blieben am Leben, Kontrolltiere, welche nur mit Pneumokokken geimpft waren, gingen schnell zugrunde.

Daß dem Optochin eine hohe Baktericidie gegenüber Pneumokokken auch *in vitro* zukommt, hat erst später Wright nachgewiesen; nach seinen Untersuchungen kamen Pneumokokken in einer Verdünnung 1:800 000 nicht mehr zur Entwicklung. Neufeld und Schiemann zeigten dann, daß die Wachstumshemmung in einer Verdünnung 1:600 000—1:300 000 einzutreten pflegt. Nach Schiemann und Ishiwara werden bei höheren Optochinkonzentrationen (1:10 000 und 1:3 000) auch Streptokokken in ihrem Wachstum gehemmt.

Nachdem durch die ebenerwähnten experimentellen Untersuchungen die große Empfindlichkeit der Pneumokokken gegen Optochin erwiesen, und die Beeinflussbarkeit durch Optochin als eine fast allen Pneumokokken innewohnende Eigenschaft erkannt war, lag es nicht fern, das in Frage stehende Chinaalkaloid systematisch zur Diagnostik heranzuziehen.

Gutmann machte als erster diesen Vorschlag, jedoch nur unter Berücksichtigung des Tierversuches; einfacher und daher zur Anwendung in diagnostischer Beziehung geeigneter ist der Reagensglasversuch.

Dann versuchte G. Nachmann in vitro festzustellen, in welcher Verdünnung Pneumokokken abgetötet werden und Streptokokken zur Entwicklung kommen; ihr Ziel war, an einer großen Zahl von Pneumokokken und Streptokokken nachzuweisen, daß es ein Gebiet der Optochinverdünnung gibt, in welchem Pneumokokkenstämme gehemmt werden, Stämme von Streptokokken sich entwickeln, und diese Verdünnung als differentialdiagnostisches Mittel zu benutzen.

Die Versuchsanordnung war so, daß Nachmann von einer Stammlösung Optochin 1:1000 (0,1 g Optochin. hydrochlor. auf 100 ccm Aqua dest.) ausging und mit Ascitesbouillon Verdünnungen herstellte; für Streptokokken: Lösungen 1:5000 bis 1:40000; für Pneumokokken: 1:100000, 1:200000 bis 1:1000000.

Bei der Prüfung von 19 Pneumokokkenstämmen und 6 Stämmen von *Str. mucosus* zeigte kein einziger Stamm Wachstum bei einer Verdünnung 1:200000, dagegen trat bei 17 Stämmen von *Str. pyog. haemol.* und bei 8 anhämolysierenden Streptokokken erst bei viel höheren Konzentrationen (1:10000 und 1:5000) Wachstumshemmung auf. Nur vereinzelt fanden sich auch Stämme, welche auf der Blutplatte und im Tierversuch sich wie Pneumokokken, dem Optochin sowie dem taurocholsauren Natrium gegenüber wie Streptokokken verhielten.

Aus den Versuchen von Nachmann geht hervor, daß die meisten Pneumokokken und Streptokokken von Optochin in typischer Weise beeinflußt werden; die Lösung Optochin 1:100000 wurde zur Differenzierung als geeignet befunden.

Herstellung: die Stammlösung des Optochin (1,0 auf 1000 Aqua dest.) wird mit Ascitesbouillon (1 Teil Ascites, 2 Teile Bouillon) 100fach verdünnt und in Reagensgläser gefüllt. Es ist zweckmäßig, die Bouillon mit der Optochinlösung zu versetzen, danach das Gemisch im Dampftopf zu sterilisieren und dann erst die Ascitesflüssigkeit steril hinzuzusetzen.

Rochs bestätigt ebenfalls die Bedeutung des Optochins für Fälle, in denen die Differentialdiagnose zwischen Pneumokokken und Streptokokken unsicher ist. Er wandte folgende Technik an: mit steriler Bouillon werden absteigende Verdünnungen von Optochin hergestellt; 1:250000, 1:500000 bis 1:1000000 usw. Jedes Röhrchen enthält 2 ccm Flüssigkeit und wird mit 2 Tropfen einer 24 stündigen Serumbouillonkultur beimpft, gut durchgeschüttelt und für 2 Stunden in den Brutschrank gestellt. Dann werden aus jedem Röhrchen wieder 2 Tropfen entnommen und in Serumbouillon verimpft. Nach 24 und 48 Stunden wird makroskopisch und mikroskopisch kontrolliert, ob Wachstum eingetreten ist oder nicht. Außerdem wird in jedem Versuch eine Kontrolle angesetzt, in der man statt der Optochinverdünnung Aqua dest. nimmt und im übrigen in derselben Weise verfährt.

Bieling führte den Blutwasseroptochinagar ein, der die Vorteile des Blutwasseragars und des Optochins in differentialdiagnostischer Beziehung in sich vereinigt.

Herstellung: 1. Optochin hydrochlor. 0,1 ccm wird in 10,0 ccm Aqua dest. aufgekocht. 2. 1,0 ccm Optochinlösung (1:100) wird mit 150 ccm flüssigem, 3%igem Agar vermischt. 3. 60 ccm Pferdeblut und 90 ccm Aqua dest. werden für eine Stunde bei 60° erhitzt. Dann vereinigt man Mischung 2 und 3 zu gleichen Teilen bei einer Temperatur von 60°.

Pneumokokken gedeihen auf diesem Nährboden überhaupt nicht. *Str. viridans* bildet braune, trockene, fest anhaftende Kolonien. *Str. pyog.*

haemol. wächst ohne Veränderung des Nährbodens; die Kolonien bieten keine Besonderheiten.

Im Anschluß an die Feststellung der Optochinwirkung *in vitro* sind auch andere Chinaalkaloide auf ihren bactericiden Einfluß gegenüber Streptokokken näher untersucht worden.

2. Eucupin (Isoamylhydrocuprein). Morgenroth und Tugendreich konnten nachweisen, daß das Eucupin eine starke Wirkung auf Streptokokken ausübt; sie erreicht zwar nicht die Intensität, die das Optochin gegen Pneumokokken entfaltet; die wirksamen Konzentrationen liegen für Stämme von Str. pyog. haemol. bei Verdünnungen 1:20 000 bis 1:40 000.

3. Vucin. Ein großer Teil der Stämme von Str. pyog. haemol. wird bei einer Verdünnung 1:80 000 abgetötet; die Vucinwirkung gegenüber hämolytischen Streptokokken ist nicht gleichartig; so sind besonders schwer zu beeinflussen solche Stämme, die auf künstlichem Nährboden längere Zeit fortgezüchtet wurden.

4. Rivanol. Weiterhin konnte von Morgenroth und seinen Mitarbeitern festgestellt werden, daß die Gruppe der 9 Aminoakridine eine spezifische Wirkung auf Streptokokken besitzt; als besonders wirksam hat sich das Rivanol erwiesen. Die Durchschnittsempfindlichkeit der Stämme von Str. pyog. haemol. liegt bei den Verdünnungen von 1:80 000 bis 1:320 000; ein geringer Prozentsatz von Stämmen ist entweder schwächer oder stärker empfindlich. Zur Illustration der Beeinflußbarkeit hämolytischer Streptokokken durch Rivanol mag eine von Schnitzer veröffentlichte Tabelle dienen.

Str. viridans ist wesentlich empfindlicher gegen Rivanol als Str. pyog. haemol.; schon Konzentrationen von 1:640 000 bis 1:1 280 000 sind ausreichend, um das Wachstum zu hemmen.

Str. haemol. lentus verliert seine Wachstumsfähigkeit in Verdünnung 1:160 000 bis 1:320 000.

Zusammenstellung von Reagensglasversuchen mit Rivanol  
an 231 hämolytischen Streptokokkenstämmen.

| Abtötende Konzentration<br>des Rivanols | Wirksam auf Streptokokkenstämmen |                        |
|---|----------------------------------|------------------------|
|   | Absolute Zahl                    | Prozent der Gesamtzahl |
| 1: 20 000                               | 6                                | } 10%                  |
| 1: 40 000                               | 16                               |                        |
| 1: 80 000                               | 72                               | } 83%                  |
| 1:160 000                               | 72                               |                        |
| 1:320 000                               | 48                               |                        |
| 1:640 000                               | 17                               | 7%                     |
|   | 231                              |                        |

Da nach den Mitteilungen der Morgenrothschen Schule Chinaalkaloide im gelösten Zustand nur wenige Tage eine konstante Wirksamkeit behalten, hat man den Versuch gemacht, Verdünnungen von Chinaalkaloiden im Trockenzustand herzustellen. So verwandte Rosenberg in dem Institut von Jacobsthal zu Desinfektionsversuchen feste Nährböden (Agar), denen vitaminhaltiger

Blutwasserascites zugesetzt worden war; zur Herstellung der Verdünnungen von Chinaalkaloiden wurden Tabletten benutzt, die in Milchzucker so viel von den verschiedenen Alkaloiden enthielten, daß nach Auflösung je einer Tablette die jeweils gewünschte Verdünnung (1:5000, 1:10000 usw.) resultierte.

Die Ausführung der Prüfung geschah in folgender Weise: in acht nebeneinanderstehende Röhren oder Kolben füllt man 23,75 ccm Nähragar, setzt jedem Röhren eine der Tabletten zu, kocht auf und fügt nach Abkühlen auf etwa 50° 1,25 ccm Blutwasserascites hinzu; danach wird die Agar-Ascitesmischung in Petrischalen ausgegossen. Es ist auf diese Weise möglich, Verdünnungen ohne viel Pipettieren herzustellen und die Desinfektionsversuche relativ schnell durchzuführen. Vergleichsuntersuchungen in flüssigen Nährböden (Bouillon) ergaben übereinstimmende Resultate<sup>1</sup>.

Als „ungefähre Hemmungsgrenzen“ fand Rosenberg für verschiedene Streptokokken folgende Werte:

|                                | Eucupin    | Vucin      | Optochin   |
|--------------------------------|------------|------------|------------|
| Enterokokken . . . . .         | 1: 20 000  | 1: 20 000  | 1: 10 000  |
| Str. viridans . . . . .        | 1: 40 000  | 1: 40 000  | 1: 40 000  |
| Str. pyog. haemol. . . . .     | 1: 160 000 | 1: 160 000 | 1: 80 000  |
| Pneumokokken . . . . .         | 1: 320 000 | 1: 320 000 | 1: 640 000 |
| Mundstreptokokken . . . . .    | 1: 80 000  | 1: 80 000  | 1: 40 000  |
| Cariessstreptokokken . . . . . | 1: 80 000  | 1: 80 000  | 1: 40 000  |

#### e) Toxinbildung.

Da echte bakterielle Toxine spezifisch antigene Fähigkeiten besitzen, und ihre Giftwirkung durch spezifisches Antitoxin neutralisiert werden kann, ist die Prüfung dieser Eigenschaft der Toxinbildung auch zur Charakterisierung und zur Diagnostik bestimmter Streptokokkenstämme verwertet worden.

Nach Ansicht von G. und G. Dick ist z. B. die Feststellung der Toxinbildung und der Bindung dieses Toxins durch ein spezifisches Antitoxin die einzige Methode, im konkreten Fall hämolysierende Streptokokken als Scharlachstreptokokken zu diagnostizieren.

Trotz ausgedehnter Untersuchungen zahlreicher Forscher über die Natur der Gifte, die von Streptokokken produziert werden, waren unsere Kenntnisse über die Streptokokkentoxine bis vor kurzem sehr gering.

Obwohl klinisch schwere Krankheitssymptome und ein rasch zum Tode führender, stürmischer Verlauf mancher Streptokokkeninfektionen bei geringfügigen lokalen Veränderungen an dem Vorhandensein wirksamer Toxine kaum einen Zweifel bestehen lassen, und trotzdem viele schwere Krankheitsbilder kaum eine andere ätiologische Erklärung finden können, als durch die Annahme einer allgemeinen Giftwirkung, so ist die Frage der Streptokokkentoxine noch voll von unsicheren und ungelösten Problemen.

In der älteren Literatur finden sich Angaben von Manfredi und Traversa, Roger, Parascandolo, Schenk, Baginsky und Sommerfeld, Marmier, Marmorek, Aronson, Savchenko und Braun, daß sie toxische Filtrate aus Bouillon gewonnen hatten. Es gelang zum Teil, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse durch Injektion der Filtrate zu töten oder krank zu machen.

Aus den Untersuchungen geht ohne Zweifel hervor, daß virulente Streptokokken weniger zur Toxinbildung geeignet befunden wurden, während Keime

<sup>1</sup> Die Tabletten sind von der Firma Zimmer & Co., Biebrich a. Rh. hergestellt.

von geringer Virulenz, besonders wenn sie vor der Züchtung in Bouillon besonderen schädigenden Einflüssen unterworfen waren, stärkere Toxine bildeten.

v. Lingelsheim erhielt gute Toxine, indem er mäßig virulente Streptokokken in reichlicher Menge intraperitoneal in Meerschweinchen verimpfte, die Tiere nach 6—8 Stunden tötete und von dem Exsudat auf Bouillonkultur übertrug.

Simon benutzte als Kulturmedium die Mischung von einer Kaninchen-Pleuraexsudatlösung und Bouillon im Verhältnis 2:1. Das Exsudat war gewonnen durch Injektion einer sterilisierten Aleuronataufschwemmung in die Pleura von Kaninchen. Das Kulturfiltrat war um so giftiger, je schwächer die Streptokokken in der Kultur gewachsen waren, d. h. je größere Wachstumshemmungen die Streptokokken zu überwinden hatten. Simon ist der Ansicht, daß die Streptokokken keine permanenten Toxinbildner sind, daß sie gewisser äußerer Reize, wie z. B. die äußere Einwirkung bactericider Körpersäfte, bedurften, damit die Toxinbildung ausgelöst wird.

Aronson vertrat den Standpunkt, daß bei starker Virulenz und bei ausgedehntem Wachstum die Streptokokken nur geringe Mengen löslicher Toxine bildeten.

v. Lingelsheim schreibt 1912: „Man gewinnt den Eindruck, daß die Streptokokken lösliche Gifte nur unter gewissen von dem tierischen Gewebe ausgehenden, das Bakterium schädigenden Einflüssen absondern“. Im tierischen Körper sind die Streptokokken in hochvirulentem Zustand nicht zur Toxinproduktion geeignet, weniger virulente Kulturen liefern besonders dann, wenn sie vor der Züchtung in Bouillon geschädigt wurden, stärkere Toxine.

Wenn also auch unzweifelhaft erwiesen war, daß unter den Streptokokken Giftbildner vorkommen, so war über die Eigenschaften der Toxine nicht viel bekannt; zwar hatten Baginsky und Sommerfeld festgestellt, daß die von ihnen gefundenen Toxine ein Aufkochen vertragen; Marmorek dagegen hatte gefunden, daß die Toxine sehr labil seien und bei Erhitzung auf 60° erheblich geschädigt würden; im allgemeinen fehlte aber eine genaue Kenntnis über die Natur der Toxine, vielleicht aus dem Grunde, auf den Savchenko schon 1905 hingewiesen hatte, weil das Gift auf die meisten Laboratoriumstiere praktisch nur eine geringe Wirkung hatte, und sicherlich, wie wir heute sagen können, deswegen, weil die Toxine nicht am Menschen selbst untersucht worden sind.

Nun haben uns gerade in den letzten Jahren Untersuchungen — nicht an Tieren, wie die früheren Studien, sondern in direkter Beziehung zum Menschen — in der Erkenntnis der Streptokokken-Toxine ein gut Stück weiter gebracht. Es wurde dabei nämlich eine toxische Substanz entdeckt, welche fähig war, bei streptokokkeninfizierten Menschen Symptome auszulösen.

Es gelang George und Gladys Dick in Chicago, in großen Versuchsserien nachzuweisen, daß Kulturfiltrate von Scharlachstreptokokken nach 5 bis 8 tägiger Bebrütung in Bouillon und Blutbouillon in Verdünnungen von 1:500 bis 1:5000 bei intracutaner Injektion zu entzündlichen Reaktionen fähig sind.

Noch bedeutsamer als diese Tatsache war weiter die Beobachtung, daß diese Filtrate sowohl von Scharlachrekonvaleszenten Serum als von Pferdeimmuns Serum neutralisiert wurden; dieser Umstand verlieh der Entdeckung einen spezifischen Charakter, und darauf beruht ihre große Bedeutung.

Über die Natur des von den Dicks entdeckten Toxins ist Folgendes zu sagen: Es gleicht in der Wirkung dem Ektotoxin mancher Bakterien, da es die Bildung neutralisierender Antitoxine bei der Immunisierung von Tieren bewirkt. Die Substanz unterscheidet sich aber von anderen bakteriellen Ektotoxinen, weil sie thermostabil ist und durch einstündiges Kochen nicht zerstört wird.

An Laboratoriumstieren ruft es bei Injektionen unsichere Reaktionen hervor; im Verhältnis zum Diphtherietoxin ist es sehr schwach.

Praktisch ist es unschädlich für Mäuse und Meerschweinchen, auch Kaninchen vertragen beträchtliche Dosen ohne nennenswerten Effekt. Wiederholte Injektionen großer Dosen führen allerdings zu Abmagerung und schließlich zum Tod. Interessant ist der Hinweis Zinssers, daß Ratten eine relativ hohe Dosis von Toxinen vertragen, während sie im Gegensatz dazu von sehr kleinen Dosen lebender Kulturen derselben Bakterien, z. B. 0,5 ccm, getötet werden. Aus dieser Tatsache geht hervor, daß die Toxizität unabhängig von der Virulenz ist.

Versuche, die Toxine zu konzentrieren, sind ohne wesentlichen Erfolg geblieben.

In Analogie zu den bei Scharlachstreptokokken nachgewiesenen Toxinen ist von den verschiedensten Seiten versucht worden, auch bei Stämmen von *Str. pyog. haemol.* anderer Provenienz eine Spezifität der Toxinbildung nachzuweisen. Diese Versuche verfolgten letzten Endes den praktischen Zweck, eine Differenzierung der einzelnen Streptokokken auf Grund der spezifischen Toxinbildung durchzuführen. So sind von Birkhaug Erysipelstreptokokken, von Lash und Kaplan, Louros, Warnekros und Becker Puerperalstreptokokken und weiterhin ebenfalls von Birkhaug Streptokokken aus Polyarthritidenfällen in dieser Richtung eingehend geprüft worden.

Es sollen Einzelheiten über die Untersuchungen bei den verschiedenen Streptokokkenerkrankungen mitgeteilt werden; der Wert des Nachweises der Fähigkeit, Toxine zu bilden, ist groß, jedoch, wie wir heute sagen dürfen, für die Identifizierung bestimmter hämolysierender Streptokokken nicht ausreichend.

In der Frage der Streptokokkentoxine bestehen auch heute noch manche Unstimmigkeiten, die sich ganz allgemein aus der dialektischen Auslegung des Begriffes „Toxin“ ergeben haben; so wird vor allem von manchen Autoren das Gift der Scharlachstreptokokken als echtes (primärtoxisches) Gift nicht anerkannt; wir werden auf diese Frage an späterer Stelle noch näher eingehen.

Für den Nachweis der Toxinbildung bei Streptokokken beanspruchen im allgemeinen folgende Punkte Berücksichtigung:

1. die Wahl eines geeigneten Nährbodens,
2. die Herstellung keimfreier Toxine,
3. die Prüfung des Giftes sowie die Auswertung der Toxinstärke.

1. Am geeignetsten sind flüssige Nährböden, da sie die von den Streptokokken bei längerer Bebrütung ausgeschiedenen Gifte in sich aufnehmen und leicht eine Trennung der die Toxine enthaltenden Flüssigkeit von den Bakterienzellen gestatten.

Empfehlenswert ist, den Zusatz artfremden Eiweißes auf ein Mindestmaß einzuschränken.

Von großer Bedeutung ist, daß die Nährböden einen stärkeren Grad von Alkaleszenz besitzen; zur Alkalisierung empfiehlt sich 10%ige Natronlauge.

George und G. Dick verwenden zur Toxindarstellung eine sehr einfache Fleischextraktbouillon von folgender Zusammensetzung:

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| Wittepepton . . . . .            | 1 %  |
| Liebigs Fleischextrakt . . . . . | 0,3% |
| Natr. chlorat. Merck . . . . .   | 0,5% |

Aqua dest. wird mit den oben genannten Agenzien versetzt und 1—2 Stunden gekocht. Titration mit Phenolphthalein und zur Kontrolle Einstellung auf Ph 7,6. Filtration durch Papierfilter, Abfüllung auf Flaschen oder Kolben (120 ccm). Sterilisation im Autoklaven.

Birkhaug und andere benutzten den von Douglas angegebenen und von Hartley, Watson und Wallace modifizierten Nährboden (Tryptic. medium. digest.). 150 g feingehacktes Pferdefleisch wird mit 250 ccm Aqua dest. vermischt und auf 80° erhitzt. Dann fügt man 250 ccm Natriumcarbonatlösung hinzu. Abkühlung auf 45°. Weiter werden 5 ccm Chloroform und 5 ccm tryptischer Extrakt (Coles und Onslows pankreatischer Extrakt) zugesetzt. Das Ganze kommt für 6 Stunden in den Brutschrank bei 37°. Nach Zusatz von 40 ccm  $\frac{1}{10}$  Normalsalzsäure wird die Mischung für eine halbe Stunde gekocht. Nach Abkühlen erfolgt Filtration. Die Mischung bleibt dann über Nacht stehen und wird am nächsten Morgen mit  $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge alkalisiert. Danach erneutes Filtrieren und Sterilisation im Autoklaven.

Nach Zinsser ist in 2%iger Pepton-Meat-Infusion oder Meat-Digest-Bouillon eine gute Toxinbildung erreichbar.

Aldershoff (Utrecht) empfahl eine Bouillon, die ungefähr dieselbe Zusammensetzung wie der eben mitgeteilte Nährboden nach Douglas besitzt.

Über die Dauer der Bebrütung bzw. über die günstigste Zeitdauer für die Gewinnung von Toxinen sind allgemein gültige Regeln nicht aufgestellt. Die einzelnen Autoren haben ihre Kulturen verschieden lange der Brutschrankwärme ausgesetzt: G. und G. Dick 48—96 Stunden, Zinsser 5—8mal 24 Stunden, Blake und Trask 4 Tage, Kirkbride und Wheeler 24 Stunden bis 5 Tage, Birkhaug 5mal 24 Stunden.

Zusatz von Blut zum Nährboden wird von einigen Autoren empfohlen, von anderen verworfen. George und Gladys Dick setzten früher 0,1% defibriertes Schafblut zu und empfehlen jetzt ein kleines Quantum (0,5%) frisch entnommenes, nicht defibriertes Menschenblut. Blake und Trask nehmen 1% Kaninchenblut; Wadsworth, Kirkbride und Wheeler 0,1% defibriertes Pferdeblut oder Citratblut.

Als Kulturgefäße eignen sich für die Versuchszwecke Erlenmeyerkolben von 100—300 ccm oder Glasflaschen in Form von Milchflaschen.

Die Bakterienmenge, welche dem Nährmedium zugesetzt wird, variiert ebenfalls bei den einzelnen Autoren. George und Gladys Dick setzen zu je 120 ccm die Abschwemmung mit Kochsalz eines Schrägagarröhrchens zu, nachdem vorher auf Reinkultur kontrolliert worden ist.

Zur Erzielung partiell anaerober Bedingungen benutzen Kirkbride und Wheeler Flaschen von 500 ccm Fassungsvermögen, die sie mit 450 ccm Bouillon gefüllt haben.

Die Gewinnung der Toxine bzw. ihre Reindarstellung geschieht folgendermaßen: Ist die Kultur mehrere Tage der Brutschranktemperatur ausgesetzt gewesen, wird zunächst zur Prüfung, ob eine Reinkultur vorliegt, eine Öse auf Blutagar ausgestrichen; dann setzt man zur Abtötung 0,5% Karbol hinzu. Die Filtration der Bouillon nimmt man entweder bald nach dem Zusatz von Karbol vor oder, was empfehlenswerter ist, erst am nächsten Tage, nachdem das Karbol eine längere Zeit eingewirkt hat. Zur Retention der Blutkörperchen ist der eigentlichen Filtration eine Filtrierung durch Papierfilter voranzuschicken.

Anwendbar sind neben Chamberlandkerzen vor allen Dingen Berkefeldfilter V oder N und die neuerdings hergestellten Seitzfilter.

George und Gladys Dick bevorzugen Berkefeldfilter.

Szirmai tötete die Keime vor dem Filtrieren durch einstündiges Erhitzen auf 60° ab.

Manche Autoren empfehlen, die Kulturen zunächst zu zentrifugieren und dann die klare Bouillon zu filtrieren (Kirkbride und Wheeler).

Gelegentlich tritt durch den Karbolzusatz eine Präcipitierung in Erscheinung. Man läßt dann die Toxine 14 Tage im Eisschrank stehen und schickt sie noch einmal durch ein Berkefeldfilter.

Hat man klare Filtrate erhalten und beabsichtigt man nicht, dieselben sofort zu prüfen, so empfiehlt es sich, die Toxine unter Abschluß von Luft und Licht unter möglichst gleichmäßiger kühler Temperatur im Eisschrank aufzubewahren.

Die Standardisierung der Toxine ist begrenzt auf die menschliche Haut. Es empfiehlt sich, eine Verdünnung 1:1000 mit steriler Kochsalzlösung herzustellen; dann werden zwei Injektionen von 0,1 ccm einer Verdünnung 1:1000 und 1:2000 an der Beugeseite des Vorderarms vorgenommen. Die Standardisierung läßt sich nur durchführen im Vergleich mit der Reaktion eines Standardtoxins; die Feststellung, ob Streptokokkenfiltrate Toxine enthalten, soll am Menschen erfolgen und nur im Vergleich mit einem bekannten Toxin.

Aus dieser vergleichsweisen Untersuchung ist zu ersehen, ob das zu prüfende Toxin schwächer oder stärker als das Standardtoxin ist.

#### f) Tiervirulenz.

Die Prüfung der Streptokokken auf ihre Fähigkeit, im Tierversuch Krankheiten zu verursachen, besitzt für die Frage der Artbestimmung keinen absoluten Wert, ist aber für die Differenzierung mancher Streptokokken von Pneumokokken ein willkommenes Hilfsmittel.

Als Versuchstier für den eben erwähnten Zweck eignet sich bekanntlich am besten die weiße Maus.

Die Infektionsversuche geben aber oft kein eindeutiges Bild von der Pathogenität, besonders dann nicht, wenn die Keime nach längerer Fortzucht in bestimmten künstlichen Nährböden auf ihre Tiervirulenz geprüft werden. So weist Neufeld besonders darauf hin, daß Streptokokken und Pneumokokken durch Züchtung auf Agar oder zuckerhaltigen Nährböden oft sehr schnell, manchmal schon nach einigen Überimpfungen, einen Virulenzverlust erleiden. Aus dieser nicht immer berücksichtigten Tatsache erklären sich vielleicht die widersprechenden Angaben über die Virulenz von Stämmen von *Str. pyog. haemol.*, die aus Sepsisfällen gewonnen waren. Aber auch sonst ist die Virulenz

der Streptokokken sehr schwankend und den einzelnen Versuchstieren gegenüber recht verschieden.

Für die Bestimmung der Virulenz hämolysierender Streptokokken im Tierversuch ist am geeignetsten die weiße Maus; aber auch Kaninchen sind sehr empfänglich für Infektionen mit *Str. pyog. haemol.*; die einzelnen Stämme besitzen jedoch gewöhnlich diesen beiden Tieren gegenüber nicht die gleiche Pathogenität.

Schnitzer prüfte die pathogene Wirkung von 250 Stämmen von *Str. pyog. haemol.*, die aus menschlichen Erkrankungen gewonnen waren, bei weißen Mäusen durch subcutane Injektion von 0,02—0,0002 ccm Serum-Bouillonkultur; je nach der Größe der Dosis und nach der Virulenz des einzelnen Stammes bildeten sich Phlegmonen von verschiedener Ausdehnung, die häufig den Tod des Tieres herbeiführten. Die auf diesem Wege festgestellte Virulenz stimmte nicht immer mit dem Ergebnis intraperitonealer Infektionen überein. Die subcutane Infektion hochvirulenter Keime führt in einigen Tagen unter dem Bilde der Allgemeininfektion zum Tode; an der Injektionsstelle findet eine Vermehrung der Keime statt, welche in die Umgebung eindringen können und auf dem Lymphwege in das Blut und in die Organe der Versuchstiere gelangen. Durch Applikation wenig virulenter Kulturen bildet sich zunächst ein lokaler Absceß; nach 8—14 Tagen kann dann noch eine tödlich verlaufende Allgemeininfektion in Erscheinung treten. Bei Infektionen mit schwach virulentem Material bleiben die Tiere am Leben; es bildet sich entweder ein leichter Absceß oder es kommt nur zu einem Infiltrat.

Auch bei Kaninchen rufen Keime mit geringer Virulenz nur Lokalerscheinungen hervor, während virulente Stämme tödlich wirken, unter Umständen mit Bildung von Metastasen, besonders in Gelenken und Nieren; gelegentlich kommt es zu einer Endokarditis.

#### g) Gewebsbiologisches Verhalten.

Neisser und Gins hatten 1913 zum Zweck einer raschen Unterscheidung des echten toxinbildenden Diphtheriebacillus vom Pseudodiphtheriebacillus die lebenden Bacillen einer fraglichen Kultur direkt in die Haut von Meerschweinchen injiziert; die echten Diphtheriebacillen bewirken starke Rötung, Infiltration und Nekrose, die Pseudodiphtheriebacillen dagegen nur eine geringfügige Reaktion.

In der gleichen Weise unternahm H. Dold eine systematische, vergleichende Prüfung der örtlichen Gewebswirkung der menschenpathogenen Bakterien durch intracutane Impfung bei pigmentarmen Meerschweinchen und Kaninchen.

Die Technik gestaltete sich so, daß Meerschweinchen von etwa 300 g Gewicht mittels einer Paste (*Stront. sulfid.* 200, *Talc.* 100, *Dextr.* 100) enthaart wurden, während bei Kaninchen, deren Haut sehr empfindlich ist gegen die Enthaarungspaste, die Entfernung der Haare durch Rasieren vorgenommen wurde. Kaninchen mit nicht zu dünner Haut sind wegen leichterer Injektionstechnik zu bevorzugen. Die in Frage kommenden Bakterienkulturen wurden nach 24stündiger Bebrütung mit physiologischer Kochsalzlösung von festen Nährböden abgeschwemmt, der Keimgehalt mit Hilfe des sog. Turbidocolorimeters ermittelt und die Bakterienaufschwemmung dann so verdünnt, daß 1 ccm

500 Milliarden Keime enthielt. Von dieser Bakterienaufschwemmung wurden beim Meerschweinchen 0,5 ccm, bei Kaninchen 0,1—0,2 ccm intracutan injiziert und die Reaktionen an den folgenden 4 Tagen beobachtet.

Bei der Prüfung der verschiedenartigsten Bakterien konnte Dold feststellen, daß 1. sämtliche untersuchten Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, *Bact. coli*, Typhusbacillen, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen und andere) eine Reaktion hervorriefen, 2. daß Grad und Art der Reaktion bei den einzelnen Bakterien außerordentlich verschieden war.

Weiterhin gelang mit dieser Methode der Nachweis, daß innerhalb der gleichen Bakterienart, z. B. Staphylokokken, Streptokokken, *Bact. coli* usw., große Differenzen in dem Verhalten der einzelnen Stämme bestehen, und daß eine Unterscheidung zwischen toxischen und atoxischen Stämmen auf diese Weise durchführbar ist.

Dold ist der Ansicht, daß die Reaktionen auf einer Toxinwirkung beruhen.

Mit Rücksicht auf die außerordentlich verschiedenen Reaktionsformen hält er die Annahme der Existenz verschiedenartiger Toxine für sehr wahrscheinlich. Die Reaktionen in der Haut der Tiere sind als Ausdruck lokaler Gewebswirkung der betreffenden Bakterien zu deuten, sagen aber nichts aus über eine allgemeine Toxinwirkung.

Eine praktische Bedeutung gewinnen die Befunde insofern, als vielleicht das Studium des gewebshistologischen Verhaltens der Bakterien eine Ergänzung der bakteriologischen Diagnostik in dem Sinne darstellt, daß es gelingt, unter Streptokokken und Staphylokokken bestimmte, besonders geartete, toxische Typen schnell zu erkennen, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß das Fehlen einer Reaktion durch intracutane Injektionen lebender Bakterien nicht absolut gegen das Vorhandensein von Toxinen spricht.

Unter den Streptokokken, zu deren gewebshistologischer Differenzierung die Haut des Kaninchens geeigneter ist als die des Meerschweinchens, lassen sich nach Dold drei Typen unterscheiden:

1. Streptokokken, die nur ein mehr oder weniger ausgedehntes Erythem, keine oder nur geringe Infiltration und manchmal oberflächliche Suppuration bewirken.

2. Streptokokken, die schwere, infiltrative Zellgewebsentzündungen mit tiefgreifender Eiterung und Nekrose hervorrufen. Der Verlauf ist mehr chronisch, die Entzündungen bleiben lokalisiert und zeigen Heilungstendenz.

3. Streptokokken von starker Virulenz (Allgemeintoxizität), die lokal eine flache, rasch auftretende und schnell fortschreitende Nekrose verursachen und in wenigen Tagen den Tod des Kaninchens herbeiführen.

Der Versuch, Stämme von *Str. pyog. haemol.* verschiedenartigster Provenienz durch ihr unterschiedliches gewebshistologisches Verhalten zu differenzieren, gewinnt für die Frage der Abgrenzung der sog. Scharlachstreptokokken besondere Bedeutung.

Ähnliche Untersuchungen stammen von Derick und Andrewes, die beim Kaninchen lokale Reaktionen nach intracutaner Injektion anhämolysierender Streptokokken studiert haben; die Reaktionen zeigten nach 24—36 Stunden ihr Maximum, klangen bis zum 8. Tage ab, worauf eine zweite Reaktion von gleicher Intensität wie die erste für die Dauer von 2 Tagen erfolgte. Diese Reaktion trat aber nur auf bei Stämmen grüner Streptokokken von subakuter, bakterieller

Endokarditis, Gelenkrheumatismus und bei einem Stamm aus dem Urin bei akuter Nephritis; grüne Streptokokken aus gesundem Rachen ließen keine derartigen Reaktionen erkennen.

#### h) Zusammenfassung.

Überblickt man die eben geschilderten Merkmale, Eigenschaften und Untersuchungsmethoden, so muß man sagen, daß die serologischen Reaktionen — von der Anwendung bei Pneumokokken abgesehen — einen Anspruch auf Bewertung als praktisch brauchbare Differenzierungsmittel nicht machen können.

Einzelne Nährböden lassen Symptome erkennen, die deutlich und konstant, aber nicht spezifisch sind; sie gestatten daher ohne gleichzeitige Anwendung anderer Untersuchungsmittel keine sichere Differentialdiagnose.

Dagegen ist in anderen Kulturmedien das Verhalten der einzelnen Streptokokkenarten so typisch und gleichmäßig und die Erhaltung dieser kulturellen Eigenschaften auch bei monatelanger Fortzucht so ausgesprochen, daß sich mit Hilfe dieser Nährböden eine Trennung der Streptokokken ohne Schwierigkeiten durchführen läßt.

Als sehr wichtiges Differenzierungsmittel ist der Ausfall des Bactericidieversuches zu betrachten.

Mit Hilfe der oben geschilderten Methoden wird es im allgemeinen möglich sein, bestimmte typische Eigenschaften festzulegen, aus denen dann die Identifizierung ohne Mühe erfolgen kann.

In besonderen Fällen reichen aber die bisher bekannten Differenzierungsmittel zu einer Typisierung nicht aus; das gilt vor allem für Angehörige der „grünwachsenden“ Diplokokken und Streptokokken aus der Mundhöhle, besonders aus Zähnen und Tonsillen und aus dem Magen- und Darmtraktus; es bleibt auch heute nichts anderes übrig, als derartige Keime durch ein Epitheton, das einen Hinweis auf ihre Herkunft enthält, näher zu bezeichnen (Streptokokken aus Pulpitis, Diplokokken aus Granulomen usw.).

Wir werden im nächsten Abschnitt Gelegenheit haben, die charakteristischen Merkmale der einzelnen Streptokokkentyphen näher zu schildern und die in differentialdiagnostischer Beziehung wichtigen Symptome besonders hervorzuheben.

## 2. Spezielle Übersicht der Streptokokken.

### a) Aerobe Streptokokken.

**Str. pyog. haemol.** 1895 wurde von Schottmüller zuerst festgestellt, daß der *Str. pyogenes* auf Blutagar eine ausgesprochene „Hämolyse“ hervorruft und aus diesem Grunde die Bezeichnung „*Str. pyog. haemol.*“ eingeführt. Diese Eigenschaft des *Str. pyogenes* ist im Laufe der Jahre von zahlreichen Autoren nachgeprüft und bestätigt worden; die auf dem Wachstum auf Blutagar basierende Arteinteilung der Streptokokken und die Sonderstellung des *Str. pyogenes* auf Grund des Hämolysinbildungsvermögens hat man dagegen vielfach abgelehnt. Vor nicht langer Zeit erklärte sich auch Heim mit diesem Einteilungsprinzip nicht einverstanden; er verwirft die Bezeichnung „*Str. haemolyticus*“ für den *Str. pyogenes* und weist darauf hin, daß „hämolytische Streptokokken“ auch unter den nichtpathogenen Streptokokken vorkommen,

und daß verschiedenen Arten von Streptokokken die Fähigkeit zur Hämolyse zukommt.

Auch wir halten die Benennung bestimmter Stämme als „hämolytische Streptokokken“ schlechthin für ungenau und unzureichend, weil daraus nicht hervorgeht, um welchen hämolysierenden Streptokokkus es sich handelt. Erfahrungsgemäß bildet, wie bereits angegeben, außer dem *Str. pyog.* auch der *Str. viridans* sowie der *Str. haemol. lentus* für das menschliche Blut wirksame Hämolysine. Daraus ist ersichtlich, daß nicht jeder Streptokokkus, der auf der Blutplatte mit hämolytischem Hof wächst, einen *Str. pyog.* darstellt. Daß eine Differenzierung der verschiedenen hämolysierenden Streptokokken möglich ist, und zwar ebenfalls durch mikroskopische Betrachtung, welche Heim für die Erkennung der einzelnen Streptokokkenarten für so wertvoll hält, ist schon hervorgehoben. Heim bevorzugt aber für die mikroskopische Differenzierung der Kolonien Agarkulturen ohne Blutzusatz.

Ebenso wie über den differentialdiagnostischen Wert der durch *Str. pyog. haemol.* und *Str. viridans* auf Blutagar hervorgerufenen Veränderungen eine einheitliche Auffassung nicht besteht, gehen auch die Ansichten über das Wesen des Vorganges der Hämolyse und der Farbstoffbildung auseinander.

In den letzten zwei Dezennien befaßte sich eine Reihe von Autoren mit der Beeinflussung des Blutfarbstoffes durch Streptokokken, insonderheit durch *Str. pyog. haemol.*, *Str. viridans* und Pneumokokken. Der Einfluß, den die eben genannten Keime auf den Blutfarbstoff ausüben, tritt besonders auffällig auf Blutagar in Erscheinung, kommt aber auch in flüssigen Nährsubstraten, z. B. in Blutbouillon zum Ausdruck. Es handelt sich bei diesen Studien in erster Linie um die durch Einwirkung von *Str. pyog. haemol.* hervorgerufene Aufhellung des Blutagars in der Umgebung der Kolonien (Hämolyse), und in zweiter Linie um die Bildung eines grünen Farbstoffes durch *Str. viridans*, Pneumokokken und andere Diplostreptokokken.

Wenn wir uns zunächst der sog. Hämolyse zuwenden, so ist daran zu erinnern, daß Paltauf sog. Hämatoxine (unspezifisch) von spezifischen Hämolysinen unterschied, welche Ambozeptorencharakter besitzen und den Blutfarbstoff sowie die Stromata der Erythrocyten zerstören. 1913 war von van Loghem darauf hingewiesen worden, daß die von Choleravibriolen auf Blutagarnährböden hervorgerufene Hofbildung kein der Hämolyse identischer Vorgang sei; es ließ sich nämlich nach seinen Beobachtungen bei diesem Vorgang, den er Hämodigestion nannte im Gegensatz zur reinen Hämolyse, unverändertes Hämoglobin außerhalb der Erythrocyten nicht mehr nachweisen. Ein Jahr später, 1914, nahm K. Barthlein, je nach der Art der Blutschädigung in flüssigen Nährböden und auf Blutagar folgende Einteilung des Vorganges der Hämolyse vor:

1. Reine Hämolyse, d. h. nur ein Austreten des Blutfarbstoffes aus der Blutkörperchenmembran, ein Vorgang, der sich allein in flüssigen Nährböden findet.

2. Die Hämoglobinopepsie, d. h. die vollständige Verdauung des Blutfarbstoffes, wobei die Platten hämoglobinfrei und transparent werden, die Blutkörperchenstromata aber erhalten bleiben.

3. Die Hämopepsie, d. h. den vollständigen Abbau des ganzen Blutes, des Hämoglobins und der Stromata, wobei die Nährböden ebenfalls hämoglobinfrei und zugleich durchsichtig werden. Es tritt dann die bekannte Hofbildung in der Umgebung der Kolonien in Erscheinung.

Die Hämoglobinoepsie und die Hämopepsie treten, wie Bärthlein annimmt, nur auf Blutagar auf.

Weiterhin hat Kämmerer die Frage der Hämolyse eingehend studiert (1920); auch nach seinen Beobachtungen stellt die Hämolyse auf Blutagar und in flüssigen Nährböden verschiedenartige Vorgänge dar. Die Bildung farbloser Höfe in der Blutagarplatte soll, wie er meint, auf der tryptischen Wirkung der Bakterien beruhen; er konnte auch mit Pankreastrypsin sowie mit Salzsäuretrypsin hämolytische Höfe erzielen. Ein Abbau des Blutfarbstoffes über das Hämatin hinaus findet nach der Ansicht von Kämmerer nicht statt; ebenso soll eine Leukoverbindung des Blutfarbstoffes als Ursache der farblosen Höfe nicht in Frage kommen.

Kämmerer zieht aus seinen Untersuchungen folgende Schlüsse: „Die farblosen Höfe auf Blutagarplatten kommen zustande: teilweise durch Hämatinbildung. Durch Freiwerden des Blutfarbstoffes aus den Blutkörperchen und Diffusion des Hämoglobins oder Hämamins in die Umgebung. Unter dem Einfluß der tryptischen Wirkung findet eine örtliche Verschiebung von Farbstoffen in der gelatinösen Agarmasse statt. Optische Kontrastwirkungen sind für die Erscheinungen der Höfe von großer Bedeutung.“

Die Kämmerersche Auffassung, daß es sich bei der sog. Hämolyse um eine Verschiebung bzw. ein Zurückweichen des Farbstoffes handelt, wird auch von anderen Autoren geteilt. So hatte schon 1909 Zangemeister darauf hingewiesen, daß man bei hämolysierten Blutagarplatten am Rande des aufgehellten Bezirkes eine schmale Zone beobachten kann, welche eine stärkere Rotfärbung als der übrige unveränderte Blutagar aufweist; Zangemeister hielt eine Diffusion des Blutfarbstoffes aus dem aufgehellten Bezirk in den ihn umgebenden Blutagar für wahrscheinlich. Rother beobachtete dieselbe Erscheinung, aber nicht konstant und bringt sie mit einer Säurewirkung in ursächlichen Zusammenhang. Nach seiner Auffassung kommen zwei Gründe für die Aufhellung des Blutagars in Betracht: 1. wird der Blutfarbstoff verdaut; 2. verursacht die von den Streptokokken gebildete Säure eine Wanderung des Blutfarbstoffes aus dem nächsten Bereich der Kolonien in die Umgebung. Ebenso wird durch eine Beobachtung, welche zuerst Bingold gemacht hatte und in Nachuntersuchungen von Schultz bestätigt werden konnte, die Erklärung der Hämolyse als das Ergebnis einer Farbstoffverschiebung innerhalb des Nährbodens gestützt. Bingold stellte fest, daß Enterokokken auf Hämatin-Kochblutagar in der Umgebung der Kolonien eine glashelle, der sog. Hämolyse sehr ähnliche Aufhellung hervorrufen. Da es sich in dem Hämatinagar nicht um eine wirkliche Hämolyse handeln kann, besteht auch hier die Möglichkeit, daß die Aufhellung, analog der Ansicht von Kämmerer, auf einer Farbstoffverschiebung beruht.

Einzelheiten über das Verhalten des *Str. pyog.* auf Blutagar sind schon an anderer Stelle erwähnt worden (vgl. S. 228); die Veränderlichkeit der Hämolysebildung wird im nächsten Abschnitt besprochen werden.

Von den biologischen Eigenschaften der in Frage stehenden Streptokokken haben in den letzten 10 Jahren das serologische Verhalten und die

Toxinbildung große Beachtung gefunden. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf unsere Ausführungen über die Differenzierung der Streptokokken und auf die Abschnitte über Scharlach, Erysipel und Puerperalinfektionen verwiesen.

Außerordentlich wichtig für die Beurteilung der großen Gruppe des *Str. pyog. haemol.* ist die Frage, ob sich bestimmte Typen mit spezifischer Pathogenität feststellen lassen. Zweifellos stellen die für den Menschen pathogenen Stämme von *Str. pyog. haemol.* eine einheitliche Bakterienart dar, wie sich aus den morphologischen und kulturellen Eigenschaften ergibt. Zwischen den einzelnen, scheinbar völlig gleichartigen Stämmen bestehen aber deutliche biologische Differenzen, die für das Vorhandensein biologisch verschiedener Unterarten der großen Gruppe des *Str. pyog. haemol.* sprechen.

Als solche Untergruppen kommen in Betracht: Scharlachstreptokokken, Erysipelstreptokokken, Puerperalstreptokokken usw.

Die Annahme von dem Vorhandensein solcher Stämme wurde zunächst durch die Ergebnisse von Agglutinations- und Agglutininabsorptionsversuchen gestützt. Es hat sich aber herausgestellt, daß die auf diesem Wege nachweisbaren Unterschiede nicht streng gruppenspezifisch sind, sondern daß zwischen den einzelnen Untergruppen bestimmte serologische Beziehungen bestehen, aus denen die Anschauung von der „mosaikartigen Zusammensetzung der Streptokokkenagglutinogene“ abgeleitet worden ist.

Auch der Toxincharakter der bei verschiedenartigen Erkrankungen gezüchteten Streptokokken hat sich leider nicht als gruppenspezifisch erwiesen, wie es zunächst den Anschein hatte. Die Toxine dieser Streptokokken haben ähnlich den Agglutinogenen eine komplexe Struktur, wie — im Gegensatz zu George und Gladys Dick — Williams und Park, Kirkbride und Wheeler für die Scharlachstreptokokken schon frühzeitig annahmen.

Ebenso bilden die Erysipelstreptokokken und die Puerperalstreptokokken keine Toxine, durch deren Spezifität die Sonderstellung dieser Streptokokken begründet wäre.

So haben auch die Forschungen der letzten Jahre keine Erklärung dafür gebracht, warum die einzelnen Stämme von *Str. pyog. haemol.* so verschiedenartige Krankheitsbilder hervorzurufen imstande sind. Während bei der Pathogenese des Scharlachs wenigstens das Exanthem durch die toxischen Eigenschaften bestimmter Streptokokken erklärt wird, ist es unsicher, wie weit beim Erysipel und bei Puerperalinfektionen toxische Komponenten spezifisch wirksam sind.

Im allgemeinen besteht wohl kein Zweifel, daß alle menschenpathogenen Stämme von *Str. pyog. haemol.* bestimmte gemeinsame Fähigkeiten besitzen. Zu diesen Eigenschaften gehört das Vermögen, lokale Eiterungen, Abscesse, Entzündungen von Schleimhäuten (Pharyngitiden, Otitiden, Anginen) hervorzurufen; wahrscheinlich sind alle pathogenen Stämme von *Str. pyog. haemol.* außerdem befähigt, auch schwere Allgemeininfektionen zu verursachen (Sepsis thrombophlebica bzw. lymphangitica oder Endokarditis), wenn die lokalen Verhältnisse an der Eintrittspforte oder an Orten sekundärer Lokalisation die Bedingungen dazu bieten.

Vielleicht gibt es, wie Szirmai meint, dann noch Stämme mit einem

komplexen Charakter, denen neben den gemeinsamen Eigenschaften noch eine oder mehrere besondere Fähigkeiten innewohnen, welche zur Entstehung eines Erysipels, eines Scharlachs usw. notwendig sind. Wenn dann solche Streptokokken mit besonderen spezifischen, in ihrem Wesen noch unbekanntem Eigenschaften in die Haut oder in die Genitalorgane eindringen, so würde es zu einem Erysipel oder zu einer Puerperalinfection kommen.

Ist diese Vermutung zutreffend, so darf man wohl mit Recht annehmen, daß im konkreten Fall, in dem jeweils befallenen Körper, außer der Wirksamkeit von Streptokokken mit komplexen Eigenschaften eine Reihe ebenfalls noch unbekannter Vorbedingungen erfüllt sein muß, damit die entsprechende Fähigkeit der Streptokokken zur Entfaltung kommen kann.

Diese Auffassung, die von Szirmai vertreten wird, erklärt ohne weiteres, daß man Streptokokkenstämme mit komplexem Charakter auch bei solchen Krankheitszuständen antreffen kann, die in keiner Abhängigkeit von der besonderen pathogenetischen Fähigkeit dieser Stämme stehen.

Völlig unentschieden ist es, ob Berechtigung zu der Annahme vorliegt, daß derselbe Stamm, der über einen komplexen Charakter verfügt, in dem einen Fall zu einem Erysipel, in dem anderen zu einem Scharlach und in einem dritten Fall zu einer Puerperalinfection führt, je nach dem im Einzelfall die besonderen Umstände (Eintrittspforte, Infektionsmodus, Immunität des Organismus, lokale Resistenz) den Ausschlag für das Wirksamwerden der einen oder anderen Fähigkeit geben.

Reichlich Gelegenheit zu Beobachtungen über Wundinfektionen durch *Str. pyog. haemol.* hat der Weltkrieg geboten; von großem Interesse sind in dieser Hinsicht die Mitteilungen von Levaditi. In der überwiegenden Mehrzahl lagen bei Wunden, die nicht zur Heilung kamen, Infektionen mit *Str. pyog. haemol. var.*; spezielle Untersuchungen der Hautflora bei solchen Verwundeten führten zu dem Ergebnis, daß sehr zahlreiche Stämme von *Str. pyogenes* auf der Haut — auch an Hautpartien, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Wunde standen — nachweisbar waren; diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß die entsprechenden Keime von der Haut aus in die Wunden gelangten. Außerdem ließ sich bei manchen Truppenteilen ein wesentlich höherer Prozentsatz von Streptokokken auf der Haut feststellen als bei anderen, so daß bezüglich des Infektionsmodus auch an die Möglichkeit gedacht werden kann, daß Keimträger für die hohe Zahl der Infektionen mit verantwortlich waren. Weiterhin ist auf Grund der Erhebungen von Levaditi daran zu denken, daß für die Pathogenese der Infektion neben einer bestimmten „Disposition“ auch noch Rasseeigentümlichkeiten eine Rolle gespielt haben. Trotzdem nämlich die Streptokokken bei Angehörigen verschiedener Staaten gleich häufig nachzuweisen waren, traten Wundinfektionen z. B. bei Engländern in wesentlich höherer Zahl (56%) auf, als unter denselben Bedingungen bei Belgiern (19%). Auf Grund dieser auffälligen Tatsache spricht v. Lingelsheim die Vermutung aus, daß die in den letzten Jahren in England herrschende schwere Form des Scharlachs mit einer besonders großen Empfänglichkeit für Streptokokken im Zusammenhang stehen könnte.

Über das Vorkommen von *Str. pyog. haemol.* auf der Haut sind im Rahmen epidemiologischer Forschungen des Scharlachs in den letzten Jahren von einer Reihe Autoren Untersuchungen angestellt worden (Friedemann, Deicher,

Judalewitsch, Korobkowa, Mitin, Isabolinsky und Gitovic, Elkeles, Kanewska ja).

Ferner fand Photinos bei 50 Personen in verschiedenen Körpergegenden 32 mal hämolysierende Streptokokken auf klinisch gesunder Haut; ein Teil der Individuen hatte Dermatosen durchgemacht; bei der Mehrzahl der Personen, die Streptokokken auf ihrer Haut beherbergten, handelte es sich um Ärzte, Krankenpfleger und Laboratoriumsdiener.

Als sekundäre Erreger, welche den Krankheitsprozeß erheblich komplizierten, konnten hämolytische Streptokokken bei Diphtherie während der schweren Epidemie in Berlin 1927 sehr zahlreich nachgewiesen werden.

Ihr Vorkommen bei Lungentuberkulose wurde von Cumming einer systematischen Untersuchung unterzogen; die kulturelle Prüfung des Sputums von 119 Patienten ergab in 32 Fällen hämolysierende Streptokokken, die mit Str. pyog. haemol. identisch waren; in 80 Fällen ließ sich ein Keim züchten, der als Str. pseudo-haemolyticus bezeichnet wurde.

Manche Fälle von Pneumonie werden nicht durch Pneumokokken, sondern durch Str. pyog. haemol. hervorgerufen (Finkler, Selter, Bachem u. a.). H. Lenhartz jr. beschrieb vor kurzem drei Erkrankungen von Lobärpneumonie mit Streptokokkenätiologie, die von dem typischen Bild der Pneumokokkenpneumonie deutlich abwichen; es war ein länger anhaltender Katarrh der oberen Luftwege vorangegangen; die Pneumonien waren auf descendierendem Wege entstanden, eine Annahme, für welche die Tatsache angeführt wird, daß die pneumonischen Prozesse am Hilus begannen.

Wenn auch trotz intensiven Studiums der letzten 10 Jahre die Pathogenese der verschiedenartigen durch Str. pyog. haemol. hervorgerufenen Erkrankungen nicht restlos geklärt werden konnte, so ist wenigstens in praktisch-therapeutischer Beziehung durch Gewinnung hochwertiger Streptokokkenserä ein Fortschritt erzielt worden; auf die Bedeutung der verschiedenen Streptokokkenserä werden wir bei den einzelnen Formen der Streptokokkenkrankungen eingehen; an dieser Stelle möchten wir ein anderes therapeutisches Verfahren erwähnen, welches sich an den Namen von Besredka knüpft und in seinen theoretischen Grundlagen sowie in seiner praktischen Auswirkung sehr umstritten ist.

Bei Immunisierungsversuchen von Meerschweinchen gegen Milzbrand war Besredka zu der Überzeugung gekommen, daß es bei der künstlichen Immunisierung in erster Linie notwendig sei, die Haut zu immunisieren; von diesen Versuchen haben seine Forschungen über lokale Immunität ihren Ausgang genommen, die er in einem Buche: „Immunisation locale, Pensements specifiques“ zusammenfassend mitgeteilt hat.

Da Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen an Mensch und Tier sehr häufig ebenfalls von der Haut ausgehen, so versuchte er, auch bei diesen Infektionen eine örtliche Immunisierung der Haut vorzunehmen. Es gelang ihm angeblich, Meerschweinchen gegen die in Frage stehenden Keime durch sub-, intra- und percutane Vorbehandlung zu immunisieren. Besonders günstige Erfolge wurden erzielt durch Verbände, die mit Filtraten von Bouillonkulturen bestimmter Erreger getränkt waren.

Nach der Ansicht von Besredka enthalten die Filtrate der Bouillonkulturen bestimmter Infektionserreger ungiftige, hitzebeständige Substanzen, welche in

vivo und in vitro das Wachstum der betreffenden Bakterienarten in spezifischer Weise hemmen. Die wirksame Substanz bezeichnet er als Antivirus.

In dem oben zitierten Buch berichtet Besredka über ähnliche gute Erfolge bei experimentellen Untersuchungen durch andere Autoren (Brocq, Rousseu, Fourgeot, Urbain, Rivallier, v. Potter, Boquet, Vallée, Mazucchi). Von Interesse ist weiter eine Mitteilung von Carrère, der bei Meerschweinchen und Kaninchen einen Schutz gegen experimentelle Infektionen mit Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken dadurch hervorrufen konnte, daß er 24 Stunden vorher in den Conjunctivalsack oder subconjunctival bzw. in die vordere Kammer Filtrate von Bouillonkulturen der entsprechenden Keime spritzte.

Ferner berichtet Besredka über günstige therapeutische Wirkungen mit seinem Antivirus am Menschen. Er empfiehlt die Verwendung von Filtraten für die Behandlung der verschiedensten menschlichen Infektionen als sehr nutzbringend, z. B. für Erkrankungen der Haut, Schleimhäute, Brustdrüsen, Augen, Uterus, Pleura und Knochen; bei Sepsis ist das Filtrat direkt in die Blutbahn zu infizieren.

Besredka und seine Anhänger sind überzeugt, daß die Erfolge auf einer spezifischen Immunisierung beruhen, die ein neues Heilprinzip darstellt und sich grundsätzlich von den bisher üblichen Immunisierungsmethoden unterscheidet.

Zu den Untersuchungen, die anfangs wenig Beachtung fanden, haben neben amerikanischen Autoren (Mallory, Marble, Rivers, Miller) und Wiener Forschern (Moritsch, Gerlach, Lehndorff, Lotheissen, Epstein), in Deutschland zuerst Lange und Weichardt Stellung genommen.

Während die Wiener Ärzte mit dem Antivirus sowohl bei lokalen Infektionen der Haut als auch bei Anginen, Pleuritis, Otitis media, Peritonitis und puerperalen Infektionen durch Spülung mit Kulturfiltraten glänzende Erfolge erzielten, treten Lange und Weichardt diesem zweifellos übertriebenen Optimismus auf Grund ihrer Untersuchungen entgegen und kommen zu ganz anderen Ansichten über das Antivirus.

Von den amerikanischen Autoren, die sich mit der Nachprüfung der Experimente Besredkas beschäftigten, konnten Rivers, Mallory und Marble nachweisen, daß Kaninchen gegen eine Infektion mit Staphylokokken von der Haut aus durch sterile Bouillon in gleicher Weise geschützt wurden wie durch Kulturfiltrate.

C. Ph. Miller von der Universität Chicago hat in dem Laboratorium von B. Lange Immunisierungsversuche am Meerschweinchen und Kaninchen angestellt; nach Langes und Millers Beobachtungen fand in vitro keine oder nur eine sehr geringe Entwicklungshemmung statt, wenn die Ph-Konzentration der Filtrate derjenigen der gewöhnlichen Nährbouillon angepaßt war. In Tierversuchen wurde nur eine geringe unregelmäßige Schutzwirkung von Streptokokken- und Staphylokokkenvaccinen bzw. von Kulturfiltraten gegenüber einer 24- oder 48 Stunden später erfolgenden Infektion mit dem betreffenden Keim erzielt. Die Wirkung war am deutlichsten bei intra- und percutaner Applikation. Immerhin ging der Erfolg „niemals über das hinaus, was wir gelegentlich auch bei nichtvorbehandelten Tieren beobachten konnten“. Bei der Verwendung von Kompressen, die mit Filtraten getränkt waren, wurde gelegentlich ein

deutlicher Schutz beobachtet, der nicht auf die behandelten Hautpartien beschränkt, aber wesentlich ausgeprägter war als an den nichtbehandelten Bezirken.

Interessant und wichtig ist ihre Feststellung, daß mit artfremdem, normalem Serum sowie mit Nährbouillon die gleiche Wirkung erzielt werden konnte wie mit spezifischen Filtraten und Vaccinen.

Daraus erhellt mit aller Deutlichkeit, daß die Wirkung keimfreier Filtrate nicht spezifisch ist; sie beruht möglicherweise auf einer künstlichen, unspezifischen Resistenzsteigerung. Die Anwendung der Filtrate stellt also keine spezifische Behandlungsmethode dar, sondern ist als unspezifische Reizbehandlung aufzufassen.

Weichardt hatte schon früher das Wachstum von Streptokokken in Brühekulturen mit der optischen Methode untersucht und einen Teil der Entwicklungshemmungen auf das Auftreten von Eiweißspaltprodukten, die in bestimmten Konzentrationen lähmend wirken, zurückgeführt; er hatte ferner ähnliche, in höheren Konzentrationen entwicklungshemmende Produkte aus verschiedenen Peptonarten hergestellt. Er konnte jetzt nachweisen, daß Bouillonfiltrate, die unverdünnt das Wachstum der Bakterien hemmten, bei geringerer Konzentration, also in bestimmten Verdünnungen, die Entwicklung der eingesäten Keime anregten.

Technik: Die frisch aus dem Körper gezüchteten pathogenen Mikroorganismen werden in flüssige Vorkulturen gebracht, welche aus bekannten chemischen Bestandteilen bestehen, so daß die Wachstumsbedingungen gut zu überblicken sind. In diesen Vorkulturen sollen die Bakterien kein oder nur ein geringes Wachstum zeigen. Fügt man geringe Mengen aktivierender Spaltprodukte, die aus lebenden Geweben oder aus Bakterienkulturen gewonnen sind, hinzu, so tritt gewöhnlich sofort eine Bakterienzunahme ein.

Gerade dieses Verhalten, Anregung in kleinen, Lähmung in großen Dosen, wird von Weichardt als charakteristisch für die Unspezifität der Gemische betrachtet.

Weichardt hält es für denkbar, daß die zur Spülung oder zu Umschlägen verwendeten Filtrate das Bakterienwachstum stark lähmen, auf die Körperzellen aber im Sinne einer Leistungssteigerung wirken und die physiologischen, bereits vorhandenen Abwehrkräfte zu erhöhter Tätigkeit anregen.

Die Untersuchungen Weichardts sprechen ebenfalls gegen die Annahme, daß bei dem Antivirus spezifische bactericide Einflüsse vorhanden sind. Die Filtrate, die entwicklungshemmend wirken, regen bei optimaler Konzentration das Wachstum an; auch diese Wirkung ist nicht spezifisch, da mit denselben Spaltprodukten verschiedene Bakterien zur Wachstumssteigerung gebracht werden können.

Wer das Buch von Besredka, das von G. Blumenthal ins Deutsche übertragen wurde, aufmerksam liest und besonders die Tierversuche genau verfolgt, kann sich dem Eindruck nicht verschließen, daß größte Ähnlichkeit zwischen seinen Versuchen und den längst bekannten Erscheinungen unspezifischer Resistenzsteigerungen bestehen. Für die Annahme einer spezifischen Wirkung der Vaccinen und der keimfreien Filtrate ist jedenfalls bisher ein Beweis nicht erbracht.

Über das sog. Antivirus sind in den letzten beiden Jahren zahllose Publikationen erschienen, deren Berücksichtigung im einzelnen im Rahmen unserer Darstellungen zu weit führen würde.

**Str. haemolyticus lentus.** Hamm hat 1910 zuerst Streptokokkenstämme beobachtet, bei denen der Eintritt der Hämolyse sehr langsam erfolgte und das Wachstum wesentlich langsamer war als bei Stämmen von Str. pyog. haemol.; wegen dieser Eigenschaften wählte er die Bezeichnung Str. haemol. lentus.

Derartige Stämme sind kulturell auf der Blutplatte und morphologisch im gefärbten Ausstrich dem Str. pyog. haemol. ähnlich, weichen aber im übrigen in wesentlichen Punkten von ihm ab. Nach 36—48 Stunden wird ein schwach hämolytischer, nicht völlig durchsichtiger, mattgelber Hof um die kleine, graue Kolonie sichtbar. Am äußeren Rand dieses Hofes findet sich zuweilen eine völlig klare Zone. Der helle Hof ist durch Zersetzung des Blutfarbstoffs und nicht durch eine Auflösung der roten Blutzellen bedingt, wie bei mikroskopischer Betrachtung deutlich zu erkennen ist (vgl. S. 229).

Schottmüller, Natvig, Bondy und Koch haben ebenfalls ähnliche Stämme gesehen und beschrieben. Natvig bezeichnet diesen Grad der Hämolyse als Reaktion Ib. Koch schreibt: „In einigen Fällen beobachtete ich eine Abnahme der Hämolyse, einen zweiten Grad nach Natvig, bestehend in Auflösung des Blutfarbstoffs und Erhaltenbleiben der Erythrocyten.“ Später wurde von Lamers und J. Veith auf diese Form der Streptokokken nachdrücklich hingewiesen. Wirth berichtet über Stämme, welche vielleicht identisch mit den von Hamm beschriebenen Formen sind; der eine stammte von einem Mandelabstrich bei chronischer Tonsillitis, der andere war aus dem Blut in einem Fall von otogener Sepsis gezüchtet. Die Stämme zeigten „nach wochenlangen Fortzüchtungen auf Blutagar zunehmende Hofbildung“, aber deutlich nur auf Blutagar 1:10; nach  $\frac{3}{4}$ jähriger Fortzüchtung war die Hofbildung auf Blutagar 2:5 nicht mehr deutlich. An unserer Klinik züchteten wir in den letzten Jahren Stämme, die als Str. haemol. lentus identifiziert wurden, aus dem Urin bei Cystitis und Bakteriurie, aus dem Rachen, aus Zahnalveolen und cariösen Zähnen, ferner aus dem Sputum bei Bronchiektasen.

Neben dem langsamen Wachstum und außer der unvollkommenen Hämolyse (auch in Blutbouillon fehlt Hämolyse) besteht ein weiterer Unterschied gegenüber dem Str. pyog. haemol. in dem Verhalten im Bactericidieversuch; Str. haemol. lentus wird sehr schnell abgetötet. Nach Wirth ist das Wachstum in Malachitgrünmilch durchaus verschieden von dem des Str. pyog. haemol.; diese Milch wird durch Str. haemol. lentus nach viertägiger Bebrütung grün, durch Str. pyog. haemol. dagegen nicht verändert.

Die von Wirth beschriebenen Stämme weichen von den unsrigen durch den erst nach Wochen erfolgenden Eintritt der Hämolyse und durch ihre Resistenz im Bactericidieversuch ab.

Eine gewisse praktische Bedeutung kommt diesen Stämmen deswegen zu, weil sie häufig mit Str. pyog. haemol. verwechselt werden; wir glauben, daß es sich bei den verschiedentlich mitgeteilten Beobachtungen über „hämolytische Streptokokken“, welche bei der Prüfung ihrer Virulenz im Bactericidieversuch nach Schottmüller oder Ruge-Philipp abgetötet wurden, möglicherweise um Stämme von Str. haemol. lentus gehandelt haben kann. Denn Stämme

von *Str. pyog. haemol.* verhalten sich nach unseren Erfahrungen gegenüber der bactericiden Kraft des defibrinierten Blutes immer resistent.

**Str. viridans (s. mitior).** Dieser Streptokokkus bildet auf Blutagar feine, graue bis graugrüne Kolonien, die anfangs, wenn sie isoliert stehen, fast farblos erscheinen können; die Kolonien sind von einem sehr schmalen, grünen Resorptionshof umgeben, der in einigen Tagen eine helle Farbe annehmen kann (vgl. S. 228).

Heim bezeichnet die hämolysierende Einwirkung des *Str. viridans* auf das Nährsubstrat (Blutagar) als „unvollkommene Hämolysse“ und stellt sie der „vollkommenen Hämolysse“ des *Str. pyog. haemol.* gegenüber.

Die Bildung des grünen Farbstoffs ist bekanntlich eine Erscheinung, die nicht nur bei *Str. viridans*, sondern auch bei anderen Streptokokken und bei Pneumokokken zu beobachten ist.

Das Wesen dieses Vorganges liegt nach allgemeiner Auffassung in dem Abbau des Oxyhämoglobins unter dem Einfluß der ebengenannten Bakterien in Methämoglobin und Hämatin. So hatten Rieke und Grüter schon vor vielen Jahren festgestellt, daß Streptokokken in einer Blutnährlösung Methämoglobin bilden. Rother hat kürzlich darauf hingewiesen, daß Unterschiede in dem zeitlichen Ablauf der Entstehung des Methämoglobins vorhanden sind; auch er vertritt die Ansicht, daß der von den Streptokokken auf Blutagar gebildete grüne Farbstoff Hämatin bzw. Methämoglobin darstellt.

Nach weiteren Untersuchungen von Rother ist der Zuckergehalt der Nährböden von großem Wert für das jeweilige Wachstum der Streptokokken auf Blutagar. Die „Vergrünung“ des Blutagars durch *Str. viridans* und Pneumokokken ist nach seiner Ansicht bedingt durch Säurebildung aus den auch im normalen Blutagar vorkommenden Kohlehydraten. Er wies nach, daß das Phänomen der Vergrünung in viel schwächerem Maße auftrat, wenn die Kohlehydrate des Agars durch Vergärung vernichtet waren, daß es aber nach Zuckersatz in erhöhtem Maße wieder in Erscheinung trat. Ferner stellte er fest, daß Stämme von *Str. pyog. haemol.*, welche auf Traubenzuckerblutagar nur mit geringer Hämolysse oder anhämolysisch zur Entwicklung kommen, je nach der Höhe der Zuckerkonzentration eine Vergrünung auf Kosten der Hämolysse hervorrufen; das ist der Fall, wenn der Zuckergehalt gewisse Grenzen überschreitet (über 0,05%); bei 2%igem Traubenzuckersatz zum Blutagar ist die Grünfärbung ausgesprochen deutlich, die Hämolysse dagegen stark vermindert oder aufgehoben.

Auch Kämmerer berichtet von einer Methämoglobinbildung auf Blutagar unter dem Einfluß von Strepto- und Pneumokokken. Nach seiner Ansicht wird eine Methämoglobinbildung innerhalb weniger Tage nur von Strepto- oder Pneumokokken hervorgerufen.

Nach unserer Ansicht liegt eine Berechtigung nicht vor, Farbumschläge des Blutfarbstoffs auf Blutagar unter dem Einfluß bestimmter Bakterien ohne weiteres mit der Bildung von Methämoglobin oder Hämatin zu identifizieren.

Aus den Untersuchungen von Bingold geht hervor, daß die von *Str. viridans* und Pneumokokken hervorgerufenen grünen Höfe nicht auf den eben erwähnten Blutfarbstoffabbauprodukten beruhen. Bingold konnte im Gegenteil nachweisen, daß *Str. viridans* und Pneumokokken auf Hämatin-Kochblutagar das Hämatin bis zur vollständigen Entfärbung abbauen, und daß hier eine Oxydations-

wirkung der betreffenden Keime vorliegt. Durch Einwirkung bestimmter Oxydationsmittel auf Oxyhämoglobin, Methämoglobin und Hämatin trat eine prompte Entfärbung nur bei dem letzteren in Erscheinung. Die Höfe verdanken also ihre Entstehung den oxydierenden Einflüssen der Bakterien auf den Blutfarbstoff. Nach der Auffassung von Bingold ist aber nicht die Methämoglobin- oder Hämatinbildung das wesentliche Moment, um das Blut den Peroxydeinflüssen zugänglich zu machen; es muß vielmehr beim Erhitzen des Blutes bei einem gewissen Temperaturgrad ein bestimmter Schutzstoff des Blutes zerstört werden, wodurch es oxydationsfähig wird; der jeweilige Temperaturgrad ist bei den einzelnen Tiergattungen verschieden, bei jeder Gattung aber konstant. Es ist nicht sicher zu entscheiden, ob dieser Schutzstoff mit der Katalase identisch ist; jedenfalls ermöglicht der Wegfall des Blutfarbstoffschutzkörpers eine Einwirkung des von den Bakterien gebildeten Peroxyds auf das Hämatin in der Weise, daß ein Abbau bis zu den farblosen Körpern Hämatinsäure und Bernsteinsäure stattfinden kann. Die bakterielle Wirkung der Pneumokokken und des *Str. viridans*, den Blutfarbstoff in niedere Spaltprodukte zu zerlegen, ist an die Zerstörung des Blutfarbstoffschutzkörpers gebunden. Ist die letztere erfolgt, dann kann, wie Bingold nachgewiesen hat, der Farbstoffabbau schon am Oxyhämoglobin eintreten, ohne daß eine vorherige Umwandlung in Hämatin notwendig ist.

Nach Ansicht von Hagan (1920) ist die kulturelle Eigenart des *Str. viridans* — daß seine Kolonien auf der Blutagarplatte nach 24—48stündiger Bebrütung bei 37° von einer schmalen Zone grünlich gefärbter Erythrocyten umgeben sind — dadurch bedingt, daß gleichzeitig Säure und Wasserstoffsperoxyd gebildet wird; das Gemisch von Säure und Wasserstoffsperoxyd verursacht eine Fixierung und Bleichung der Erythrocyten; das Hämoglobin wird in ein dem Methämoglobin nahestehendes grünliches Abbauprodukt verwandelt. Bei Aufenthalt im Kühlraum verflüchtigt sich das Wasserstoffsperoxyd allmählich. Bringt man die Platten für 24 Stunden in den Eisschrank, so entsteht ein hellerer Hof um die grüne Zone; abermalige Bebrütung bei 37° läßt eine neue grüne Zone um den hämolytischen Bezirk herum entstehen. Das eben geschilderte Verhalten beruht, wie Hagan meint, darauf, daß nach Unterbrechung der Wasserstoffsperoxydbildung und nach Verflüchtigung des bereits gebildeten Wasserstoffsperoxyds die Säure über die fixierten Blutkörperchen hinaus diffundiert und nun jenseits von den fixierten Erythrocyten eine Hämolyse hervorruft.

Hagan weist noch auf eine Variante des *Str. viridans*, also des  $\alpha$ -Typus hin, die er als  $\alpha^1$ -Typ bezeichnet, welche nicht mit dem  $\beta$ -Typ, d. h. dem *Str. pyog. haemol.* verwechselt werden darf; bei dem  $\alpha^1$ -Typ tritt im Eisschrank eine stärkere Hämolyse in Erscheinung; in der unmittelbaren Umgebung der Kolonie sind die Blutkörperchen infolge der Einwirkung des Wasserstoffsperoxyds noch erhalten. Bringt man nacheinander die Platten in den Brutschrank bei 37°, dann in den Eisschrank und erneut in den Brutschrank, so tritt bei der  $\alpha^1$ -Hämolyse eine erneute Ringbildung nicht ein.

Außer dem Wachstum auf Blutagar kommen als typische Symptome des *Str. viridans* in Betracht: die geringe Resistenz im Bactericidieversuch, das Unvermögen, die Erythrocyten in Blutbouillon aufzulösen, das Fehlen der Thermoresistenz. Auf die Abgrenzung des *Str. viridans* von den Enterokokken und Milchsäurestreptokokken wird später zurückzukommen sein (vgl. S. 294).

Wirth hebt weiter die Gerinnung der Neutralrotmilch und die Grünfärbung der Malachitgrünmilch hervor.

Von dem *Str. viridans* (Schottmüller) trennt Wirth eine andere Form ab, welche er als *Str. viridans B* bezeichnet; zwischen beiden Formen bestehen folgende Unterschiede: der *Str. viridans* (Schottmüller), den Wirth *Str. viridans A* nennt, kommt im Gegensatz zu *Str. viridans B* bei 23° nicht zur Entwicklung, läßt Traubenzuckeragar in hoher Schicht klar und Peptontraubenzuckerlackmusmilch mit taurocholsaurem Natrium unverändert. Der *Str. viridans B* dagegen trübt Traubenzuckeragar in hoher Schicht milchig, kommt bei 23° zur Entwicklung und rötet nach 24 Stunden Lackmusmilch, der 3%iges taurocholsaures Natrium zugesetzt ist.

In der Humanpathologie spielt der *Str. viridans* eine Rolle als Erreger der Endocarditis lenta, von Pericarditis, Meningitis, Pylephlebitis, Cholangitis chronica, Peritonitis, Abortus febrilis und anderen Erkrankungen. Erfahrungsgemäß sind die Infektionen des Menschen mit *Str. viridans* verhältnismäßig gutartig, allerdings unter der Voraussetzung, daß das Endokard oder das Peritoneum nicht Sitz des Infektes darstellen (*Str. mitior!*).

Auf die Bedeutung der in Frage stehenden Streptokokken für die Endocarditis lenta werden wir eingehend in einem besonderen Abschnitt zu sprechen kommen. Wesentlich geringer an Zahl als die klinischen und experimentellen Arbeiten über die chronische Herzklappenentzündung sind die Mitteilungen über andere durch *Str. viridans* bedingte Infektionen.

Vor kurzem berichteten Le Noir und Jacquelin über Viridans-Pleuritis und -Pericarditis; Patzig beschrieb eine eigenartige, primäre Meningitis, welche durch den akuten Beginn mit Schüttelfrösten, Fieber und Erbrechen, starke Leukocytose im Blut und im Liquor charakterisiert war; rheumatische, endokarditische und nephritische Symptome fehlten; der Fall ging in Heilung über. H. Lenhartz jr. beobachtete 2 Fälle von Viridanspneumonie, die beide rezidierten; bei beiden Patienten gelang der Nachweis von *Str. viridans* im Sputum, das in einem Fall eitrig-sanguinolent war, sowohl im Beginn der Erkrankung als auch im Rezidiv; das Allgemeinbefinden war in dem einen Erkrankungsfall trotz eines erheblichen Lokalbefundes kaum beeinträchtigt.

Bei der Einwanderung in die Gallenwege erzeugt der *Str. viridans* ein Krankheitsbild mit schleichendem Beginn und chronischem Verlauf, das Schottmüller in Analogie zu der Endocarditis lenta als Cholangitis lenta bezeichnet hat.

Eickhoff hat im Jahre 1922 aus der Schottmüllerschen Klinik zwei derartige Fälle beschrieben. Die primären Symptome bestehen in Appetitlosigkeit, Mattigkeit und gelber Verfärbung der Haut; der Ikterus bleibt in wechselnder Stärke während der ganzen Krankheitsdauer bestehen; die Gallenwege sind nicht vollkommen verschlossen; es bestehen Leber- und Milzschwellung. Die Fieberkurve erinnert an das bei Endocarditis lenta charakteristische Bild: mehr oder minder stark re- und intermittierendes Fieber mit täglichen Exacerbationen oder kürzeren bis längeren fieberfreien Intervallen; gelegentlich ist Ascites vorhanden. Der Nachweis des Erregers ist schwierig, so daß kulturelle Untersuchungen von Blut und Urin häufig wiederholt werden müssen. Des Interesses wegen sei erwähnt, daß sich Gundel berechtigt glaubt, die Viridans-

ätiologie der von Eickhoff beschriebenen Fälle anzuzweifeln und Milchsäurestreptokokken als die wahrscheinlichen Erreger ansieht.

Wegen der Eigenart des *Str. viridans*, schleichende, chronische Erkrankungsformen hervorzurufen, macht Pick den Vorschlag, in allen Fällen chronisch verlaufender Polyserositis dem Nachweis grünwachsender Streptokokken besondere Beachtung zu schenken; er hält es bei dieser Erkrankung für möglich, daß in einem Teil der Fälle kein tuberkulöser, sondern ein *Viridans*-infekt in Betracht kommt.

Eine große ätiologische Bedeutung wird dem *Str. viridans* namentlich von amerikanischer Seite bei der Pathogenese der mannigfaltigen, unter den Begriff der fokalen Infektion fallenden Erkrankungen zugeschrieben; wie weit Berechtigung zu dieser Annahme vorliegt, soll in besonderen Abschnitten über dentale und Racheninfektionen besprochen werden.

Von praktischem Interesse ist ferner der Nachweis des *Str. viridans* bei Erkrankungen des Magens und Darms sowie bei eitriger Peritonitis; wir werden hierauf im Zusammenhang der Besprechung von *Str. lactis* zurückkommen.

***Str. anhaemolyticus (vaginalis)*.** Dieser Streptokokkus ist durch feinste Kolonien charakterisiert, welche auf Blutagar ohne hämolytischen oder grünen Hof zur Entwicklung kommen; auch bei längerer Fortzucht und durch weitere Blutagarpassagen ist diese Eigenschaft konstant. In der Blutagarplatte entgehen die Kolonien wegen ihrer Feinheit häufig dem unbewaffneten Auge. So besteht namentlich bei der Züchtung aus dem strömenden Blut die Gefahr, daß man die Kolonien übersieht, falls nur Agarplatten angelegt werden; da sich in Peptonbouillon die anhämolitischen Streptokokken in Form deutlich sichtbarer Kolonien entwickeln, empfiehlt es sich, neben Blutagar auch diesen Nährboden bei Vornahme einer Blutkultur zu verwenden (vgl. S. 323). Auf Drigalskiagar ist das Wachstum im allgemeinen üppiger als auf Blutagar.

Man trifft den Keim als Bewohner normaler Schleimhäute, besonders auch der Vagina; so ist es begreiflich, daß er auch im Blut und Peritonealleiter von Frauen mit Febris puerperalis nachgewiesen wurde; nach den Erfahrungen unserer Klinik fast regelmäßig in Mischinfektionen mit anderen pathogenen Keimen. Die Isolierung anhämolitischer Streptokokken als Erreger puerperaler Infektionen hat in der Literatur insofern eine Rolle gespielt, als diese Tatsache von zahlreichen Gynäkologen gegen die übermäßige Bewertung der Hämolyse bei *Str. pyog. haemol.* als Zeichen der Virulenz ins Treffen geführt wurde.

Als typische Symptome kommen in Betracht: die Konstanz des anhämolitischen Wachstums auf Blutagar und in Blutbouillon; die sehr schnelle Abtötung im Bactericidieversuch; fehlende Hitzeresistenz; Galleempfindlichkeit; Nichtbeeinflussung der Neutralrotmilch (Wirth).

Vor 2 Jahren wurde von Birkhaug ein anhämolitischer Streptokokkus beschrieben, den er aus dem Blut sowie aus Rachen, Gelenken und Stuhl eines Patienten mit Polyarthritis regelmäßig züchten konnte. Es handelt sich um einen ovalen Kokkus ohne Kapseln und Sporen, der in älteren Kulturen häufiger polymorph erscheint; er gedeiht nicht auf Agar; auf Blutagar ist das Zentrum der anhämolitischen Kolonien konvex, leicht erhaben; in Bouillon wird nach 48 Stunden ein geringfügiges Präcipitat am Boden gebildet; der Keim koaguliert Milch, verflüssigt nicht Gelatine, ist in Galle unlöslich, vergärt Dextrose, Lactose, Saccharose, Salicin und Inulin.

Auch Small isolierte aus Polyarthritidenfällen anhämolitische Streptokokken, welche annähernd die gleichen kulturellen und biologischen Eigenschaften besitzen wie die eben beschriebenen.

Weder der von Birkhaug noch der von Small beschriebene Stamm ist nach unserer Ansicht als Erreger der Polyarthritiden anzusprechen (vgl. klinischer Teil).

**Str. mucosus.** 1903 stellte Schottmüller den *Str. mucosus* wegen seines schleimigen Wachstums auf Blutagar dem *Str. pyog. haemol.* und dem *Str. viridans* als besondere Streptokokkenart gegenüber. Dieser Keim bildet auf Blutagar glasige, wassertröpfchenartige, erhabene, hell oder trüb erscheinende, schleimige Kolonien, welche Linsengröße erreichen können, wenn sie isoliert zur Entwicklung kommen; stehen mehrere Kolonien nebeneinander (Impfstrich), bildet sich ein dichter, saftig-schleimiger, fadenziehender Belag. Die schleimige Auflagerung wird schon nach wenigen Tagen flacher, trocknet bald ein, und es bleibt nur eine zarte, eben sichtbare Haut übrig. Nach E. Fraenkel wird aber die Schleimbildung des *Str. mucosus* erhalten auf Lackmus-Nutroseagar, auf den man einen Tropfen steriles Rinderfett nach leichter Erwärmung mit der Platinöse gründlich verrieben hat.

Morphologisch bildet der *Str. mucosus* im Nativpräparat, gelegentlich auch in der Kultur, meist Diploformen, aber auch Ketten von 6—10—14 Gliedern; in Reinkultur kommen bis 30 Glieder vor. Die Teilungsfurche der Diplokokken verläuft senkrecht zur Achse der Ketten; die Kokken sind dick, plump, haben Fliegenmadenform (Wittmaack); gelegentlich sind sie länglich und dem Pneumokokkus ähnlich. Die Einzelglieder werden von einer deutlichen und umfangreichen Schleimhülle umgeben, welche auch im gefärbten Präparat hervortritt; die Färbung der Kapsel gelingt mit der Gramschen Methode, besonders bei etwas längerer Nachfärbung mit verdünntem Karbolfuchsin, mit der Färbung nach Giemsa, May-Grünwald und mit wäßriger Thioninlösung nach Wittmaack.

Man findet diesen Keim bei verschiedenen eitrigen Prozessen, wie Otitis, Meningitis und Parametritis, bei croupöser Pneumonie, ferner auf der normalen Schleimhaut des Mundes, der oberen Luftwege und der Vagina.

Die Stellung des *Str. mucosus* zum Pneumokokkus ist viel umstritten worden. Amerikanische Autoren (Williams und Park, Hiß), ferner Beitzke und Rosenthal, R. Lewy, E. Wirth u. a. in Deutschland halten den *Str. mucosus* (Schottmüller) für eine Varietät des Pneumokokkus. Williams und Park bezeichnen ihn als *Str. lanceolatus* var. *mucosus*, von Lingelsheim als *Diplococcus mucosus*, andere als *Pneumococcus mucosus*.

Bedeutungsvoll für die Entscheidung der eben berührten Frage ist erstens der von R. Lewy erbrachte Nachweis, daß der *Str. mucosus* dem Optochin gegenüber sich wie ein Pneumokokkus verhält, und zweitens die serologische Typisierung der Pneumokokken. Nach der von Neufeld, sowie von amerikanischen Forschern (Avery, Dochez, Cole, Chickering) ausgearbeiteten Typenbestimmung der Pneumokokken ist der größte Teil der Stämme von *Str. mucosus* mit dem Typ III identisch; es kommen zwar auch Stämme vor, die einem anderen serologischen Typ angehören.

In der Tat sind die biologischen Unterschiede zwischen dem Pneumokokkentyt I, II und IV und dem *Str. mucosus* nicht groß. Gemeinsam ist ihnen die hohe Optochinempfindlichkeit, die Auflösung durch Galle und taurocholsaures

Natrium, die hohe Tierpathogenität und die Resistenz im Bactericidieversuch. Auf Grund dieser Befunde hat man von bakteriologischer Seite vielfach den Begriff *Str. mucosus* zugunsten der serologischen Bezeichnung Typ III fallen lassen. So betont auch Koch, daß keine Veranlassung bestehe, diesen Keim unter die Streptokokken zu rechnen, da er seinen Merkmalen nach zur Gruppe der Pneumokokken gehöre; dagegen sei von dem Pneumokokkus abzutrennen der sehr seltene *Str. mucosus*, wie ihn z. B. Rochs beschrieben hat. Dieser Autor beobachtete einen Streptokokkus, der aus dem Herzblut eines an Sepsis (ausgehend von einer schweren, doppelseitigen, eitrigen Amygdalitis) verstorbenen Patienten gezüchtet war; der Stamm zeichnete sich dadurch aus, daß er die Eigenschaften eines echten *Str. pyog. haemol.* besaß und außerdem auf Blutagar dicke, zusammenhängende, schleimige Beläge bildete. Morphologisch bestand er aus grampositiven Kokken in langen, gewundenen Ketten; die Kolonien auf Agar waren tautropfenähnlich und neigten zur Schleimbildung; auf Blutagar waren die Ansiedelungen ausgesprochen schleimig und von einem breiten, hämolytischen Hof umgeben; die Pathogenität für weiße Mäuse war sehr groß. Bei Weiterzüchtung auf künstlichem Nährboden gingen die Fähigkeit zur Hämolyse und die Eigentümlichkeit der Schleimbildung allmählich verloren, wurden aber durch eine Anzahl Tierpassagen wieder gewonnen.

Auch Bitter beschreibt 1922 einen dem *Str. mucosus* gleichenden Kettenkokkus, der auf Blutagar stark hämolysierte und mit Schleimbildung zur Entwicklung kam; auch bei Fortzüchtung blieben diese Eigenschaften konstant. Im Gegensatz hierzu fand Bitter bei Krankheitsprozessen an serösen Häuten, besonders bei Pleuritis und Meningitis, auffallend häufig Streptokokken, welche anfangs schleimig wuchsen, später aber die Fähigkeit zur Schleimbildung vermissen ließen; auch durch eine einmalige Tierpassage wurde der Verlust der Schleimbildung hervorgerufen. Der hämolysierende *Str. mucosus* unterscheidet sich von dem *Str. mucosus* (Schottmüller) durch die fehlende Tierpathogenität. Bitter schlägt vor, diesen Keim, der im allgemeinen harmlosere Erkrankungen als der echte *Str. mucosus* hervorruft, als *Str. mucosus haemolyticus* abzutrennen.

Über Stämme, die wahrscheinlich mit dem eben erwähnten, von Bitter näher beschriebenen Streptokokkus identisch sind, wurde vor kurzem von Oppenheim aus Zürich berichtet; der Autor beobachtete 10 Stämme von Streptokokken, die auf 10%igem Blutagar schleimig, flächenhaft und anhämolysisch wuchsen, im übrigen aber alle Symptome des *Str. pyog. haemol.* aufwiesen (vgl. auch S. 317).

Als konstantes Merkmal des *Str. mucosus* ist nur die Schleimbildung auf feuchten Blutagarplatten anzusehen. Mit Schottmüller ist daran festzuhalten, nur diejenigen Stämme als *Str. mucosus* zu bezeichnen, die nach mindestens dreimaliger Überimpfung auf feuchte Blutagarplatten schleimiges Wachstum behalten.

Die morphologischen Besonderheiten des *Str. mucosus* sind nicht so gleichmäßig wie die kulturelle Eigenart auf Blutagar; zwar hält Wittmaack die Kapselfärbung mit wäßriger Thioninlösung und die Fliegenmadenform der Kokken für ein sicheres Unterscheidungsmittel gegenüber den Pneumokokken; sicher ist aber die Wittmaacksche Färbung kein konstantes Merkmal aller

Stämme. Es gibt keinen bestimmten morphologischen Typ, der für alle mit Schleimbildung wachsenden Streptokokken Gültigkeit hat.

Typische Symptome des *Str. mucosus* sind neben der Schleimbildung die Auflösung bei Zusatz von 1%igem taurocholsauren Natrium, die große Optochinempfindlichkeit und die hohe Pathogenität für weiße Mäuse.

In den letzten Jahren befaßte man sich von otologischer Seite mehrfach mit der Klinik der von *Str. mucosus* hervorgerufenen entzündlichen Erkrankungen des Ohres.

Eckert-Möbius weist darauf hin, daß entsprechend der bakteriologischen Sonderstellung des *Str. mucosus* auch die Mucosus-Otitis und ihre Komplikationen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch eine Reihe besonderer Eigentümlichkeiten gegenüber der Streptokokken- und bis zu einem gewissen Grade auch gegenüber der Pneumokokken-Otitis ausgezeichnet sind. Typisch für die Mucosus-Otitis ist das Haften auf gefäßarmen Schleimhautlagen; die Bevorzugung von normal pneumatisierten Mittelohrräumen in höherem Alter, besonders beim männlichen Geschlecht; der schleichende, subakute Krankheitsverlauf mit geringen subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen und schließlich das plötzliche Auftreten schwerer Komplikationen; alles in allem stellt die durch *Str. mucosus* hervorgerufene Otitis eine an sich wenig virulente, aber sehr hartnäckige Form der Mittelohrentzündung dar.

E. Wirth ging der Frage nach, ob im Beginn des akuten Stadiums der Otitis media aus bakteriologischen und anatomischen Befunden eine Prognose für den weiteren Verlauf zu stellen sei, und ob Beziehungen zwischen Virulenz der Erreger, Sekretbeschaffenheit, Struktur des Warzenfortsatzes und klinischem Verlauf nachweisbar wären. Das Verhältnis zwischen Erregerart und Sekretcharakter fand er sehr lose; wenn auch das Sekret bei der Mucosus-Otitis oft schleimig befunden wurde, so kommt dieselbe Beschaffenheit auch bei Mittelohrentzündungen vor, die durch *Str. pyog. haemol.* hervorgerufen werden. Die Ansicht Wittmaacks, daß die Schleimproduktion durch „die Erreger selbst“ bedingt sei, teilt Wirth nicht; er glaubt vielmehr, daß sie von der Schleimhaut hervorgerufen würde, da er selbst bei sehr großer Menge schleimigen Sekrets nur sehr wenig Mucosusstreptokokken nachweisen konnte. Eine Prognosestellung auf Grund der Beschaffenheit des Sekretes soll nur mit großer Vorsicht vorgenommen werden.

**Str. lactis.** Die Milchsäurebakterien sind in der klinischen Bakteriologie recht stiefmütterlich behandelt worden; das hat seinen Grund zum Teil darin, daß die Ansichten über die Erreger der Milchsäuregärung sehr widersprechend waren, daß infolgedessen in der Nomenklatur der für die Milchsäuregärung verantwortlich gemachten Keime eine große Verwirrung bestand, und daß nur von einem kleinen Teil dieser Bakterien Beziehungen zur Klinik und Pathologie menschlicher Erkrankungen bekannt waren.

Wie groß die Unklarheit sowohl in der Beurteilung der Erreger als auch in ihrer Beziehung war, geht aus den folgenden, kurzen historischen Notizen hervor:

Die anfangs von Hueppe für die Milchsäurebakterien gegebene Beschreibung paßte nicht auf den gewöhnlichen Erreger der Milchsäuregärung; der von ihm als *Bact. acidi lactici* beschriebene Organismus ist in Wirklichkeit identisch

mit dem von Escherich beschriebenen *Bact. lactis aerogenes*, wie zuerst Leichmann erkannte. Günther und Thierfelder, welche zuerst (1895) eine genaue Schilderung des wahren Milchsäurebakteriums gaben, hielten aber den von ihnen beschriebenen Keim mit dem *Bact. acidi lactici* (Hueppe) für identisch. Leichmann nannte den Keim, der in erster Linie für die Milcherinnung verantwortlich gemacht werden mußte, *Bact. lactis acidi*; später hat derselbe Autor noch einen anderen, ebenfalls Milchsäuregärung verursachenden Keim als *Bact. lactis acidi* bezeichnet. Lehmann und Neumann haben dann in der 1. Auflage ihrer bakteriologischen Diagnostik den Keim *Bact. Güntheri* benannt, eine Bezeichnung, die aber aus Prioritätsgründen wieder aufgegeben wurde; sie führten dafür den Namen *Str. acidi lactici* (Grothenfeld) ein. Von Kruse stammt die Bezeichnung *Bacillus lacticus*, die später in *Str. lacticus* geändert wurde. Kozai sprach von einem *Bacillus acidi paralactici*. F. Löhnis hat vorgeschlagen, den Keim *Str. lactis* (Lister) zu nennen. Kruse hält diesen Prioritätsanspruch für sehr zweifelhaft; Lehmann und Neumann stimmen diesem Vorschlag von Löhnis unter der Bedingung zu, daß es sich beweisen ließe, Lister hätte in der Tat mit der von ihm gebrauchten Bezeichnung *Bact. lactis* wirklich die Milchsäurestreptokokken gemeint. Heim hält den Namen *Str. lactis* für sprachlich richtiger als *Str. acidi lactici*.

Unter den eben genannten Autoren gebührt Kruse das Verdienst, die widersprechenden Ansichten über die Milchsäuregärung geklärt und eine übersichtliche Darstellung der Entwicklung gegeben zu haben. Er hat vor allen Dingen darauf hingewiesen, daß es sich bei den in Frage stehenden, ebengenannten Keimen um Mikroorganismen handle, die den Pneumokokken sehr nahe ständen. „Seine Gestalt, seine Neigung zur Kettenbildung, seine färberischen Eigenschaften, sein Verhalten zu den Nährböden, auch zur Milch sind im wesentlichen die gleichen“. Mit dem von ihm eingeführten Namen *Str. lacticus* bezeichnet er die Gruppe der echten Milchsäurestreptokokken, unter welche auch der Enterokokkus (Thiercelin) zu rechnen ist.

Van der Reis, der in eingehenden Untersuchungen die Flora von Magen und Darm bei Gesunden und Kranken studierte und seine bakteriologischen Befunde unter dem Gesichtspunkt der gemeinsamen Funktionen der Bakterien gesichtet hat, war vor allen Dingen um eine für die Klinik einheitliche, übersichtliche Nomenklatur bemüht. Er hat in Anlehnung an Kruse die Darmbakterienflora in bestimmte Gruppen eingeteilt. Die grampositiven Milchsäurebakterien gliedert er auf Grund ihrer Gerinnungsfähigkeit, ihres Säuerungsvermögens, der Gasbildung und des Temperaturbedürfnisses in zwei Gruppen. Zu der ersten rechnet er die Kokkenformen mit dem Sammelnamen *Str. lacticus* (Kruse); hierzu gehören auch die als Enterokokkus (Thiercelin), *Micrococcus ovalis* (Escherich) und *Str. enteritidis* (Hirsch-Libmann) bezeichneten Streptokokken des Darms. Die zweite Gruppe umfaßt die Milchsäurestäbchen (Kurz- und Langstäbchen: Sammelname *Bact. lactic.*). Die Vertreter beider Gruppen gelten als apathogen. Die dritte Gruppe wird als „*Coli aerogenes*“-Gruppe bezeichnet; zu der vierten „am wenigsten natürlichen Gruppe“ gehören *Proteus vulgaris*, Heu- und Buttersäurebacillen und andere.

Für uns ist von Interesse nur die Gruppe I.

Den Milchsäurestreptokokken ist in den letzten Jahren erheblich mehr Beachtung geschenkt worden als früher; so haben sich einerseits vornehmlich amerikanische Autoren mit dem Studium der biologischen und morphologischen Eigenschaften befaßt und dabei insonderheit die Fähigkeit der Kohlehydrat-spaltung näher untersucht (Jones, Ayers, Salter, Fish-Burky, Brown, Holman). Andererseits wandten Tierärzte, Hygieniker und Milchwirtschaftler, welche unter dem Gesichtspunkte milchwirtschaftlicher und milchhygienischer Fragen die Milchflora untersuchten, naturgemäß auch dem *Str. lacticus* ihr Interesse zu (Steck, Weigmann, Rudolf). Weiterhin führte das Studium der Magen- und Darmflora (van der Reis, Ganter, Bogendorfer), sowie der Mundhöhle (Seitz, Sperling, Gundel), und die Bakteriologie bestimmter Magen- und Darmerkrankungen, insbesondere des *Ulcus ventriculi* und *duodeni* (Brütt, Bitter, Löhr) zu wichtigen Beobachtungen über das kulturelle und biologische Verhalten der in Frage stehenden Keime. Ferner brachten uns eingehende Untersuchungen gerade der letzten Jahre bezüglich der Diagnose sowie der Stellung der Milchsäurestreptokokken in der großen Gruppe der Streptokokken neue Aufschlüsse (Heim, Bitter, Bitter und Bucholz, Gundel, Wirth).

Die Milchsäurestreptokokken weisen in der Intensität der Säurebildung und in dem Vermögen, die Milch zur Gerinnung zu bringen, erhebliche Unterschiede auf; so kommen auch Stämme vor, welche Lackmusmilch reduzieren, aber die reduzierte Milch nicht zur Gerinnung bringen; aus diesem Grunde ist Heim der Ansicht, es wäre umfassender, die ganze Gruppe, deren hauptsächlichster Vertreter der *Str. lactis* ist, lackmusreduzierende Streptokokken anstatt Milchsäurestreptokokken zu benennen.

K. Meyer hält es für zweckmäßiger, die Bezeichnung „Milchsäurestreptokokken“ für die im menschlichen und tierischen Organismus vorkommenden Streptokokken zu vermeiden, da durch diese verallgemeinernde Bezeichnung eine Einheitlichkeit vorgetäuscht wird, welche in Wirklichkeit nicht besteht. Dieser Vorschlag von K. Meyer verdient deswegen Beachtung, weil er sich gegen eine sehr verbreitete, von vielen Autoren vertretene Auffassung wendet.

So stellen nach Ansicht von Bitter und Löhr die in der normalen Mundhöhle sowie im Magen und oberen Dünndarm gesunder Individuen nachweisbaren Diplostreptokokken vornehmlich Milchsäurestreptokokken dar; diese Keime sollen am häufigsten in Form des Typ IIa vorkommen und sind menschenapathogen. Die Autoren injizierten bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen sehr hohe Dosen, ohne daß die Tiere irgendwelchen Schaden nahmen; ferner wurden intramuskuläre Injektionen von Molke, die unzählige Milchsäurestreptokokken enthielt, von Patienten ohne örtliche oder allgemeine Reaktion vertragen. Auch Gundel meint, daß die auf Blutagar grünwachsenden, in jeder Mundhöhle in großer Menge vorkommenden und fälschlicherweise als „Viridansstreptokokken“ bezeichneten Keime offenbar mit den Milchsäurestreptokokken identisch sind.

Nach unserer Ansicht liegt eine Berechtigung zu dieser Annahme nicht vor; im Gegenteil beherbergt die Mundschleimhaut gewöhnlich nebeneinander eine große Reihe verschiedenartiger Keime aus der großen Gruppe der Streptokokken. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf unsere bakteriologischen

Ergebnisse bei der Untersuchung infizierter Zähne und auf den Abschnitt über Racheninfektionen.

Der *Str. lactis* bildet längliche oder ovale Kokken, die in Diploformen, oft auch in kurzen Ketten gelagert sind; die einzelnen Kokken sind an den Polen zugespitzt und zeigen manchmal große Ähnlichkeit mit Pneumokokken. Gelegentlich ist die Form auch stäbchenartig. Sie sind nach Gram färbbar. Ausstriche aus Lackmusmilch sind zunächst zu fixieren und sollen vor der Färbung mit einigen Tropfen Xylol vom Fett befreit, mit Alkohol nachgespült und erst dann gefärbt werden (Heim).

Bitter und Buchholz unterscheiden auf Ziegenblutagar (1:10) drei verschiedene Typen: Typ I, große, weiße, saftige, staphylokokkenartige Kolonien mit schwärzlicher Verfärbung des Blutagars.

Typ II, kleinere bis größere Kolonien mit starker Vergrünung und Aufhellung des Agars. Die Kolonien zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte weißliche Eigenfarbe.

Typ III, große, runde, tröpfchenartige Kolonien mit ausgesprochener Vergrünung und Aufhellung des Nährbodens. Die Kolonien sollen nach 48 Stunden gewöhnlich auffallend groß sein.

Die von uns näher untersuchten Stämme von *Str. lactis* bildeten in Blutagar zarte Kolonien von grauer Eigenfarbe, welche von einem ganz schmalen, grünen Hof umgeben waren (Gußplatte). Auf Blutagar ließen die Kolonien einen Hof nicht erkennen; standen die Kolonien dicht zusammen, z. B. auf einem Impfstrich, so war der Blutagar im Bereich des Impfstrichs leicht grün gefärbt; diese Verfärbung überschritt die Ränder des Impfstrichs nicht.

Bezüglich der Hämolyse gibt Puppel unter Berücksichtigung der älteren Literatur an, die Mehrzahl der Autoren stimme darin überein, daß die Milchsäurestreptokokken, wenn überhaupt, nur Spuren von Hämolyse zeigen. Bei der Untersuchung seiner Stämme unter Anwendung verschiedener Blutarten fand er, daß 7 von 18 Stämmen in der ersten Kultur auf Ziegenblutagar leichte Hämolyse erkennen ließen, und daß 2 bereits in der 2. Kultur diese Fähigkeit eingebüßt hatten; von 48 aus Marktmilch gezüchteten Stämmen zeigten 15 eine Andeutung von Hämolyse auf Menschenblutagar. Im Gegensatz dazu fand Saito, daß „die Hämolyse manchmal fehlen könne“; wenn sie vorhanden sei, wäre sie sogar meist sehr ausgebildet. Ruediger beobachtete bei 30 aus Milch isolierten Stämmen, daß 14 eine schwache Hämolyse und 9 einen grünen Hof um die Kolonien hervorriefen. Salter in Baltimore züchtete aus pasteurisierter Milch auf Blutagar hämolysierende Keime, die sich von menschenpathogenen *Str. pyog. haemol.* durch ihre Apathogenität und durch das Unvermögen, Saccharose zu vergären, unterschieden. Heim fand unter 29 Stämmen nur einmal einen auf Hammelblutagar hämolysierend wachsend; der Stamm war aus Urin gezüchtet.

Bitter und Buchholz sahen den *Str. lacticus* auf den üblichen Blutnährböden ohne Hämolyse wachsen. Gundel beobachtete niemals ausgesprochene, dagegen bei den meisten Stämmen eine schwache Hämolyse. Nach unseren Erfahrungen, die sich mit denen von Heim und Bitter decken, wachsen Milchsäurestreptokokken, von vereinzelt Ausnahmen abgesehen, anhämolysisch.

Milch gerinnt gewöhnlich nach 17—24 Stunden; das Koagulum ist fest. Es gibt aber sehr viele Stämme, welche die Milch wesentlich langsamer zur Gerinnung bringen.

Patschke fand, daß seine thermoresistenten Stämme bezüglich der Säurebildung auch thermophil waren. Sie vermochten Milch in 96 Stunden bei Keller- und Zimmertemperatur nicht zur Gerinnung zu bringen und die Lackmusmolke nicht zu röten. Bei 28° begann die Gerinnung erst nach 20 Stunden, bei 37° war sie nach 24 Stunden beendet, bei 44° begann sie schon nach 10 Stunden. Patschke zieht aus diesem Verhalten den Schluß, daß nur solche Milch, welche thermoresistente Keime beherbergt, bei kühler Aufbewahrung sehr lange unverändert bleibt. Bitter und Buchholz machen darauf aufmerksam, daß die Verzögerung der Gerinnung häufiger in Magermilch zu beobachten ist, während Vollmilch früher zur Gerinnung kommt.

Was die Säurebildung anlangt, so bildet *Str. lactis* aus Milch und Traubenzucker reine Rechtsmilchsäure; sowohl die Intensität der Säurebildung als die Fähigkeit, Milch zur Gerinnung zu bringen, weist bei einzelnen Stämmen erhebliche Verschiedenheiten auf.

F. S. Jones unterscheidet hinsichtlich der Zuckerzerlegung drei Untergruppen:

1. solche, die Saccharose, Raffinose und Inulin nicht spalten;
2. solche, die Raffinose und Inulin nicht spalten;
3. solche, die aus Raffinose und Mannit keine Säure bilden.

Bitter und Buchholz stellten fest, daß durch Untersuchung des quantitativen Säurebildungsvermögens der verschiedenen Typen aus einer Reihe Kohlehydrate und mehrwertiger Alkohole (Dextrose, Lactose, Saccharose, Maltose, Raffinose, Inulin, Mannit, Salicin) eine Einteilung in zwei große Gruppen möglich ist, welche wieder in Unterabteilungen hinsichtlich der Spaltung einzelner Zuckerarten zerfallen.

Zur ersten Gruppe gehören sämtliche Stämme vom Typ I und III; die Unterabteilungen dieser Gruppe stimmen mit den von Jones festgestellten Gruppen überein.

Zur Gruppe II gehören die Vertreter des Typ II; von den beiden Untergruppen spaltet die eine weder Raffinose, Inulin noch Mannit, während die andere Inulin schwach säuert, aber nicht Mannit spaltet.

Den übrigen Zuckerarten gegenüber war das Verhalten der Milchsäurestreptokokken sehr unregelmäßig. Raffinose ist der einzige Zucker, der von keinem Stamm gespalten wurde.

Nach Salter vergären die aus Milch isolierten Streptokokken Saccharose nicht.

Mejlbo stellte folgendes fest: Die Milchsäurestreptokokken vergären d-Glucose, d-Mannose, d-Galaktose, Lactose und Melibiose stets, sowie in abnehmender Reihenfolge Salicin, Dextrin, Maltose, d-Mannit, Trehalose, Arbutin, Amygdalin, l-Arabinose, d-Xylose und Adonit. Nicht werden vergoren: l-Rhamnose, l-Sorbose, Glycerin, i-Erythrit, i-Dulzit, d-Sorbit, i-Inosit, Saccharose, Raffinose, Melicitose, Glykogen und Inulin.

Die Fähigkeit der Reduktasebildung der Milchsäurestreptokokken ist seit vielen Jahren bekannt. 1909 hatte bereits Esten, 1914 Evans, 1918 Sherman

dieses typische Verhalten in Lackmusmilch beobachtet. Allerdings ohne Beachtung der Zeit des Eintritts der Reduktion. Auch Salter weist 1921 auf die Wichtigkeit dieser Reduktion hin. Heim hatte 1923 die Bedeutung der Lackmusmilch für die Erkennung der Milchsäurestreptokokken ganz besonders hervorgehoben.

Außer Lackmusmilch ist zum Nachweis der Reduktionswirkung Methylenblau in Milch, sowie Janusgrün und Ammoniummolybdat in Traubenzuckerbouillon verwendbar. Die Reduktion von Janusgrün und Ammoniummolybdat wird von Ayers, Johnson und Mudge als ebenso wertvoll betrachtet wie die Verwendung der Lackmusmilch, während die Reduktion der Methylenblaumilch keine konstante Eigenschaft darstellen soll.

Nach den Beobachtungen von Patschke, Salter, Bitter, Wirth u. a. finden sich unter den Milchsäurestreptokokken thermoresistente Stämme, welche sich durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen hohe Temperaturen auszeichnen.

Taurocholsaures Natrium löst, wie Saito festgestellt hat, die Milchsäurestreptokokken im Laufe einer Stunde auf.

Die Hemmungsgrenze gegen Rivanol liegt in Verdünnung 1:64 000. Optochin in Verdünnung 1:16 000 bewirkt eine Hemmung, in Verdünnung 1:32 000 Abtötung der Milchsäurestreptokokken. Im Bactericidieversuch erliegt der *Str. lactis* schnell der keimtötenden Kraft des Blutes.

Tierpathogenität besteht nicht.

Spezialnährböden: 1. Lackmustinkturmilch (Heim), 2. Milhzuckerbouillon (Bitter und Buchholz), 3. Chinablauagar (Bitter und Buchholz).

1. Lackmustinkturmilch. Der Nachweis der Zugehörigkeit eines Stammes zur Gruppe des *Str. lactis* gelingt schnell mit der von Heim angegebenen Untersuchung in 7%iger Lackmustinkturmilch. Typisches Verhalten: die Milch wird erst elfenbeinweiß und rötet sich dann von einem oben gebildeten roten Ring aus ganz oder teilweise; die Rötung schreitet von oben nach unten fort; mit dem Auftreten des roten Ringes setzt gewöhnlich Gerinnung ein.

Die Beimpfung soll nach dem Vorschlag von Heim mit zwei Ösen einer 24stündigen Nährbouillon erfolgen, damit konstante Mengen Nährmaterial verwendet werden.

Wirth fand bei systematischen Untersuchungen von Milch mit großer Regelmäßigkeit zwei Streptokokkenarten, von denen die eine den von Heim beschriebenen Milchsäurestreptokokken glich (*Str. lactis* A), während die andere, von Wirth als *Str. lactis* B bezeichnet, sich durch eine sehr große Thermoresistenz auszeichnete. Eine Unterscheidung dieser beiden verschiedenartigen Stämme gelingt angeblich durch Beachtung folgender Zeichen: durch den *Str. lactis* (Heim) wird Lackmusmilch erst weiß, dann rot; Lackmusmolke intensiv rot; Milch mit taurocholsaurem Natrium gerinnt; Hitzeresistenz besteht nicht. Der *Str. lactis* B rötet die Lackmusmilch zuerst, entfärbt sie dann unten, läßt Lackmusmolke und Milch mit taurocholsaurem Natrium unverändert und ist sehr hitzebeständig.

Der Übersicht halber sind die von Heim angegebenen verschiedenen Grade und Arten der Beeinflussung der Lackmusmilch in folgendem zusammengestellt:

| Verhalten der Milch.  | Keimart.   |
|---|--|
| 1. Die Lackmusmilch wird weiß.  | Str. lactis.   |
| a) In 7—17 Stunden elfenbeinweiß unter gleichzeitiger Gerinnung; dann setzt oben Rötung ein, die in den nächsten Tagen nach unten fortschreitet.                |  |
| b) Entfärbung zu Weiß und Rosafärbung unter der Rahmschicht sowie Gerinnung treten erst am 2. und 3. Tage auf.  | Streptokokken aus Stuhl und Harn (von Str. lactis nicht zu unterscheiden).                               |
| c) Weißfärbung bis auf eine obere bläuliche Schicht, welche später nach unten fortschreitet, mit weißlich wechselt oder ins Rötliche übergeht; keine Gerinnung. | Str. lactis mit vermindertem Säurebildungsvermögen.  |
| 2. Die Milch wird erst rot, dann teilweise weiß.  | Str. pyog. haemol. verschiedenster Herkunft.   |
| a) Anfangs rosa, später unten teilweise weiß, schließlich im ganzen rot; Gerinnung gewöhnlich vollständig, manchmal unvollkommen.                               | Streptokokken aus Zahncaries, Pulpitis und Parulis.  |
| b) Etwas rosa, später dauernd bläulich rot, keine Gerinnung.  | Str. pyog. haemol. (aus Eiter).  |
| 3. Die Lackmusmilch wird nie weiß.  | Str. pyog. haemol. (aus Milch).  |
| a) Bald stärker, bald schwächer rot unter Gerinnung.  |  |
| b) Stärker oder schwächer rot; Gerinnung verspätet, unvollständig oder fehlend.   | Pneumokokkus.<br>Streptokokken aus Pulpitis, Zahncaries oder Parulis.                                    |
| c) Bleibt blau oder wird schwach blau, manchmal schwach rötlich mit Stich ins Bläuliche; keine Gerinnung.   | Str. erysipelatos.<br>Str. pyogenes (verschiedener Herkunft).<br>Str. longissimus.<br>Str. aus Pulpitis. |

2. 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>ige Milchzuckerbouillon. Typisches Verhalten: starke Trübung, voluminöser Bodensatz, weißliche Verfärbung der Bouillon.

3. Chinablauagar. Unterscheidungsmöglichkeit von 3 bzw. 4 Typen.

Typ I: Kleine, saftige, hellblaue Kolonien.

Typ IIa: Kleine, spitze, mehr oder weniger tiefblauwachsende, saftige Ansiedlungen.

Typ IIb: Kuppelförmige, kleine bis mittelgroße, tiefblaue Kolonien, welche nicht selten dem Nährboden sehr fest anhaften. Oft sollen sie eine Einziehung des Nährsubstrats bewirken, wodurch die Kuppelform bei längerem Stehen in eine Kokardenform übergehen kann.

Typ III: Auf der Chinablauplatte große, schleimige Kolonien.

Aus nachfolgender Tabelle ist das Verhalten der einzelnen Typen auf Ziegenblut- und Chinablauagar ersichtlich:

|                                       | I.   | II.   | III.  |      |                                       |   |   |
|---------------------------------------|--|---|---|------|---------------------------------------|---|---|
| Blutagar 1:10                         | Große, weiße, kuppelförmige, staphylokokkenartige, saftige Kolonien. Nährboden schwärzlich verfärbt. | Kleine, flache Kolonien wechselnder Größe, von weißer Eigenfarbe, saftig, Vergrünung und Aufhellung des Nährbodens.   | Große, runde tröpfchenartige Kolonien. Vergrünung und Aufhellung des Nährbodens |      |                                       |   |   |
| Chinablauagar                         | Spitze, kleine, saftige hellblaue Kolonien.  | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">II a</td> <td style="width: 50%; border: none;">II b</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Tiefblau, kleinspitz, saftig, feucht.</td> <td style="border: none;">Tiefblau, kuppelförmig, tröpfchenartig, am Nährboden festhaftend.</td> </tr> </table> | II a  | II b | Tiefblau, kleinspitz, saftig, feucht. | Tiefblau, kuppelförmig, tröpfchenartig, am Nährboden festhaftend. | Tiefblaue, große, runde, schleimige Kolonien. |
| II a                                  | II b   |   |   |      |                                       |   |   |
| Tiefblau, kleinspitz, saftig, feucht. | Tiefblau, kuppelförmig, tröpfchenartig, am Nährboden festhaftend.                                    |   |   |      |                                       |   |   |

Von den eben angegebenen Merkmalen ist am wertvollsten das Verhalten in Lackmusmilch. Nach den grundlegenden Untersuchungen von Heim ist es überhaupt ohne Prüfung in Lackmusmilch und ohne Vergleich mit einem sicher diagnostizierten und bereits bekannten Milchsäurestreptokokkus unmöglich, einzelne, unbekannte, grünwachsende Diplostreptokokken als Milchsäurestreptokokken zu identifizieren.

Über die Stellung der Milchsäurestreptokokken zu den Enterokokken und über ihre Abgrenzung von den Darmstreptokokken wird nach Besprechung des *Str. faecalis* noch einiges zu sagen sein. An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß K. Meyer, welcher 66 aus Milch gezüchtete Milchsäurestreptokokkenstämme eingehend untersuchte, festgestellt hat, daß sich zwei verschiedene Typen unterscheiden lassen, von denen der eine dem Enterokokkus und der andere dem *Str. viridans* nahesteht.

Typische Zeichen des *Str. lactis* stellen dar:

1. die Veränderung der Lackmustinkturmilch (Heim);
2. die Veränderungen der Arabinose-Lackmusmilch (Wirth);
3. die Apathogenität.

Mit Hilfe der eben erwähnten Merkmale, sowie durch Prüfung der Bactericidie und der Optochinempfindlichkeit läßt sich eine Abgrenzung des *Str. lactis* von den Pneumokokken mit Sicherheit durchführen, die aus dem morphologischen Bild sowie aus dem Wachstum auf Blutagar allein nicht in jedem Fall als ausreichend zu betrachten ist.

Der *Str. viridans* läßt sich von den Milchsäurestreptokokken leicht trennen durch das verschiedenartige Verhalten in Lackmusmilch, Arabinose-Lackmusmilch und durch die völlig abweichende Morphologie.

Die Differenzierung der auf Blutagar grünwachsenden Streptokokken ist von praktischer Bedeutung in der Chirurgie des Magen- und Darmulcus sowie der Perforationsperitonitis.

Trotz der umfangreichen Literatur über das perforierte Magengeschwür sind die Mitteilungen über bakteriologische Befunde der Bauchexsudate auffallend spärlich. Außer Brunner, der schon 1903 derartigen Untersuchungen seine Aufmerksamkeit zuwandte, erwähnen später nur Brentano und Iselin

bakteriologische Resultate; der zuletzt genannte Autor betont mit Recht, daß hier eine beträchtliche Lücke besteht, welche durch sorgfältige klinische und bakteriologische Untersuchungen ausgefüllt werden müßte.

In den letzten Jahren ist der bisher wenig beachteten Bakteriologie des normalen und kranken Magens mehr Interesse geschenkt worden (Brütt, Bitter, Löhr, Meyeringh, Prader u. a.). In voller Überzeugung von dem Wert der klinischen Bakteriologie untersuchte Brütt bei Fällen von *Ulcus perforatum* des Magens und Darms regelmäßig sowohl Bauchexsudat wie Geschwürsgrund bakteriologisch und kam zu folgendem Resultat:

Er fand sehr häufig (unter 43 positiven Kulturen 19 mal, also in 44%) eine Streptokokkenart, die sich durch ihr grünliches, zartes Wachstum auf der Blutagarplatte auszeichnete und von dem Verhalten anhämolytischer und hämolysierender Streptokokken abwich; es bestand zweifellos eine sehr große Ähnlichkeit mit dem *Str. viridans*. Auch unter 37 Fällen von chronischem *Ulcus* konnten häufig dieselben Keime isoliert werden, oft in Reinkultur.

Derartige „grüne“ Streptokokken werden von Bitter und Löhr für völlig harmlose Milchsäurestreptokokken gehalten; nach ihrer Ansicht ist auch beim Magen- und Darmulcus die Magenflora aus apathogenen Keimen, vornehmlich aus Milchsäurestreptokokken, zusammengesetzt.

Nach operativen Eingriffen am Magen-Darmkanal versiegt die Salzsäureproduktion des Magens für einige Zeit, und dieser Umschlag nach der alkalischen Seite bedingt nach ihrer Ansicht insofern eine Änderung der Magenflora, als an Stelle der harmlosen Normalflora eine reichliche Koliflora treten soll (Löhr). Nach einer Perforation spielen sich im Prinzip die gleichen Vorgänge ab; die peritoneale Reizung des Frühstadiums ist durch den keimarmen Mageninhalt hervorgerufen und die Frühperitonitis aus diesem Grunde in der Regel prognostisch günstig; die ausgebildete Peritonitis trägt aber wegen der veränderten Flora, die nach dem Versiegen der Salzsäure aus den unteren Dünndarmabschnitten in den Magen und somit in die Bauchhöhle gelangt, einen ganz anderen Charakter.

Das Vorkommen bestimmter Streptokokken oder anderer Bakterien im Magen ist, wie Löhr meint, allein abhängig von den im Magen herrschenden Säureverhältnissen; bestimmten Säuregraden im Magen entspricht das Wachstum bestimmter Bakterienarten. Pathogene Keime (Pneumokokken, *Str. pyohaemol.*) sind wegen ihrer hohen Säureempfindlichkeit nur selten nachweisbar; hämolysierende Streptokokken sollen sich gewöhnlich nicht einmal bei Carcinom (schwachsaurer Magensaft) halten.

Die von Brütt begonnenen bakteriologischen Untersuchungen sind gemeinsam mit uns fortgeführt worden; auf Grund unserer Befunde, die an einem sehr großen Material erhoben wurden, sind wir zu der Überzeugung gekommen, daß bei den entzündlichen Prozessen des Magen-Darmkanals die verschiedenartigsten Infektionskeime ätiologisch verantwortlich zu machen sind (Enterokokken, Milchsäurestreptokokken, *Str. viridans*, anhämolysierende Streptokokken, hämolysierende Streptokokken). In vielen Fällen gelang es uns nicht, die isolierten Mikroorganismen zu identifizieren, eine Erfahrung, die wir in gleicher Weise bei bakteriologischen Untersuchungen infizierter Zähne gemacht haben, worauf später noch näher einzugehen ist.

Mit Rücksicht auf diese Lücken bakteriologischer Diagnostik sind wir der

Ansicht, daß man bei dem Studium der Ätiologie so vielseitiger pathologischer Prozesse, wie sie die Störungen, Entzündungen und Neubildungen des Magen-Darmtraktus darstellen, Einseitigkeit und Schematismus vermeiden muß. Denn zweifellos liegen letzten Endes in jedem einzelnen Erkrankungsfall individuelle Besonderheiten vor; gerade bei den in Frage stehenden Erkrankungen ist es kaum wahrscheinlich, daß für Entstehung, Verlauf und Prognose der einzelnen Fälle allgemein gültige Gesetze maßgebend sind. Sicherlich ist die Auffassung von der Einheitlichkeit der Infektionserreger, wie sie von der Kieler Schule vertreten wird, nicht richtig.

Seit langem ist die Ansicht verbreitet, daß die Milchsäurestreptokokken bei der Zahncaries und bei entzündlichen Prozessen der Pulpa eine Rolle spielen. So äußerte sich Kruse schon vor Jahren folgendermaßen:

„Man ist neuerdings darauf aufmerksam geworden, daß bei der Zahncaries in denjenigen Teilen des Zahngewebes, wo die Erkrankung im Beginn oder im Fortschreiten begriffen ist, überall *Str. lacticus* und zwar in Reinkultur zu finden ist.“

Von Kruse wird daher dieser Keim als eigentlicher Erreger der Zahncaries angesprochen. Auch Seitz macht ihn in erster Linie für die bei dieser Krankheit auftretenden Schädigungen verantwortlich und differenzierte die aus cariösen Zähnen isolierten Stämme von *Str. lactis*, welche er als „Z“-Typ bezeichnete, von anderen Milchsäurestreptokokken der Mundhöhle („H“-Typ). Hilgers und Precht konnten ebenfalls in cariösen Dentinkanälchen fast stets den *Str. lactis* nachweisen. Von Niedergesäß wurde 1914 festgestellt, daß die aus der Tiefe cariöser Zähne gezüchteten Keime über ein starkes Säuerungsvermögen, sowie über die Fähigkeit zur Kalklösung verfügten.

Im Gegensatz hierzu fand Went in einem hohen Prozentsatz in Pyorrhoe-eiter ausschließlich Enterokokken. Wir selbst konnten bei der Untersuchung einer großen Anzahl infizierter Pulpenkanäle und Granulome nur sehr selten wirkliche Milchsäurestreptokokken (typisches Verhalten in der Lackmusmilch) nachweisen.

Zweifellos ist das Problem der Ätiologie der Zahncaries nicht von bakteriologischer Seite allein zu lösen; zur Zeit ist noch völlig unklar, ob der *Str. lactis* als primärer Erreger aufzufassen ist; auch läßt es sich nicht einmal mit Wahrscheinlichkeit entscheiden, welche pathologischen Vorgänge in der Mundhöhle eine prädisponierende Rolle für die Wirksamkeit der Milchsäurestreptokokken spielen, oder ob irgendeine Beeinflussung des Gesamtorganismus als Vorbedingung für die Aktivität des *Str. lactis* in Frage kommt.

**Enterokokkus (*Str. faecalis*).** Der von Escherich zuerst als *Micrococcus ovalis* beschriebene Keim ist später von Thiercelin mit dem Namen *Enterokokkus* belegt und wird in der englischen und nordamerikanischen Literatur als *Str. faecalis* bezeichnet.

Diese schlechthin als „Darm- oder Stuhlstreptokokken“ bekannten Keime sind in mehrfacher Beziehung Gegenstand lebhafter Erörterungen gewesen, namentlich in Hinsicht auf ihre Bedeutung für die Pathologie menschlicher Erkrankungen und bezüglich ihrer Stellung innerhalb der Gruppe der Streptokokken.

In der deutschen Literatur wurde der Enterokokkus lange als apathogener Darmbewohner betrachtet, wegen seines grünen Wachstums oft mit dem

*Str. viridans* identifiziert und in der klinischen Bakteriologie wenig beachtet, zumal die Auffassung der Escherichschen Schule über die Bedeutung der Enterokokken als primäre Erreger der Enteritis sich nicht durchgesetzt hatte. Nur H. Schmitz hatte schon vor 15 Jahren auf die klinische Bedeutung dieses Keimes hingewiesen, ohne daß seine Untersuchungen die ihnen zukommende Beachtung gefunden hätten.

Dagegen wurden die Enterokokken in der französischen Literatur schon seit langem als besondere, wohlcharakterisierte Streptokokkentypen berücksichtigt und ihre ätiologische Rolle bei entzündlichen Prozessen des Darmes klar erkannt (Thiercelin, Tissier, Hautefeuille, Morin).

Die Morphologie ist sehr mannigfaltig. Auf festen Nährböden haben die Kokken ovale und lanzettförmige Gestalt, manchmal sind sie aber auch rund; sie liegen meistens in unregelmäßigen Haufen zusammen. Die Lagerung in Ketten ist selten. In flüssigen Nährböden findet man meistens Anordnung in Paaren, aber auch Bildung von unregelmäßigen Haufen, manchmal sogar von Ketten.

Die Größe der Kokken ist nicht nur bei den verschiedenen Stämmen, sondern auch in der Kultur ein und desselben Stammes ungleich.

Bei vielen Stämmen ist die Polymorphie, das Vorhandensein verschieden aussehender Formen — runde, ovale, lanzettförmige, stäbchenartige Gebilde und Riesenformen — vorherrschend. „Vorzugsweise zeigte er Diplokokken und Kerzenflammenform, diese Gestalt wird im menschlichen Organismus, aber auch in der Kultur, besonders in flüssigen Nährböden, in der Regel erhalten“.

Im Gegensatz zu Angaben in der französischen Literatur fanden wir in Übereinstimmung mit K. Meyer und anderen Autoren keine Kapseln; doch glaubt Gundel, im Tierkörper auch bei Enterokokken Kapseln beobachtet zu haben.

Über das Wachstum auf Blutagar bestehen unterschiedliche Auffassungen. Schmitz behauptet, „auf Blutagar gedeiht er üppig als durchsichtige, schleimige, leicht zusammenfließende, manchmal fadenziehende Masse“. K. Meyer schreibt „meist zarte, infolge Methämoglobinbildung meist schwarzgrüne Kolonien, die sich nicht mit Sicherheit von Pneumokokken unterscheiden lassen“. Gundel sah kleine bis mittelgroße, schwärzliche Kolonien mit weißlichem Zentrum unter wechselnd starker Vergrünung des Nährbodens (bei durchfallendem Licht), seltener weißliche, staphylokokkenartige Kolonien mit ziemlich starker Verschwärzung des Blutagars. Schönfeld beschreibt die Ansiedlungen als mehr oder weniger grauweiße bis schiefergraue Kolonien, welche oft einen schleimigen Charakter zeigen.

Im allgemeinen wachsen die Enterokokken ohne Hämolyse, doch kommen gelegentlich hämolysierende Stämme vor; so fand Dible unter 150 Stuhlstreptokokken einige, K. Meyer unter fast 300 Stämmen 9 hämolysierende.

Die Säurebildung geht in der Regel langsam vor sich; Went fand unter 40 Stämmen keinen, der Mannit, Traubenzucker oder Milchzucker zersetzte. Auch Schmitz hatte dieselben Erfahrungen gemacht. Dagegen berichtet Bagger, daß Salicin, Arbutin und Amygdalin zersetzt werden. Nach Untersuchung von Meyer und Schönfeld spalteten von 147 Stämmen 99,3% Äskulin, von 152 Stämmen 75% Mannit und von 60 Stämmen 23,3% Raffinose. Auch Rochaix hatte schon früher festgestellt, daß von 24 Stämmen 23 Äskulin vergärten.

Über die Thermoresistenz berichteten Houston und Mc Coy, daß Enterokokken 1½stündige Erhitzung auf 55° überstehen. Bagger stellte fest, daß etwa 95% der von ihm untersuchten Stämme eine einstündige Erhitzung auf 60° ertrugen und bestätigte damit die Befunde von Dible, der unter 137 Stämmen 85 resistente gefunden hatte. Nach Meyer und Schönfeld waren unter 122 Stämmen 70,5% hitzebeständig.

Die Resistenz der Enterokokken gegen Galle wurde zuerst von Weissenbach beschrieben. Auf dem von ihm angegebenen Nährboden (s. S. 254) sollen die Enterokokken ein üppiges Wachstum aufweisen, während *Str. pyog. haemol.*, *Str. viridans* und *Str. anhaemolyticus* nicht zur Entwicklung kommen.

Im Gegensatz zu Pincherle, M. H. Gordon, Durand und Dufour, Meyer und Löwenstein, welche bestimmte serologische Gruppen feststellen konnten, fand Bagger, daß eine sero-diagnostische Typeneinteilung der Enterokokken nicht durchführbar ist, da jeder Stamm „seinen eigenen agglutinatorischen Typ besitzt“. Auch Went stellte eine „absolute serologische Inaktivität“ fest; alle Bemühungen, ein wirksames Enterokokken-Immuneserum herzustellen, blieben erfolglos.

Die Hemmungsgrenze durch Chinaalkaloide liegt nach Rosenberg in folgenden Verdünnungen: Optochin 1: 10 000, Eucupin 1: 20 000, Vucin 1: 20 000. K. Meyer, Went und Gundel beobachteten nur optochinunempfindliche Enterokokken; auch wir sahen in Verdünnung 1: 1000 nicht die geringste Hemmung des Wachstums.

Im Bactericidieversuch nach Schott müller erweisen sich die Enterokokken resistent, sie vermehren sich entweder sofort oder nach anfänglicher geringer Hemmung.

Die Tierpathogenität ist nach den Beobachtungen der meisten Autoren minimal; doch sah Gundel unter 22 Stämmen 7, welche für weiße Mäuse hochvirulent waren.

Enterokokken finden sich beim Menschen als ständige Bewohner des Dickdarms und werden ferner in Mund- und Rachenhöhle, in den Gallenwegen sowie im Harntraktus angetroffen. Als typischer Standort ist zweifellos der Dickdarm zu betrachten; die Quantität dieser Keime im Darm ist verschieden groß; während ihre Zahl im normalen Stuhl nicht sehr groß ist, kann sie bei Erkrankungen des Darms verschiedenster Ätiologie erheblich zunehmen.

Über das Vorkommen von Enterokokken im Rachen hatte schon vor Jahren Schmitz berichtet; neuerdings wird von Went mitgeteilt, daß er bei 51 Fällen von Pyorrhoe im Eiter 42mal Enterokokken, darunter 11mal in Reinkultur, nachweisen konnte; bei 9 Stomatitiden fand er 5mal, in den Zahnkrusten von 14 Fällen in 100% und in der Mundhöhle von 10 gesunden Individuen 7mal die in Frage stehenden Mikroorganismen; ihre Zahl war im Alveolareiter recht groß, in der gesunden Mundhöhle nur spärlich. Auch aus dem Urin von Fällen von Cystitis, Pyelitis und Pyelonephritis isolierte derselbe Autor 86mal Enterokokken, doch nie in Reinkultur, sondern immer in Kombination mit anderen Keimen (*Bact. coli*, *Proteus* usw.).

Bei entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege züchtete Friesleben 15mal Enterokokken; bei seinen Untersuchungen wurde der Keimgehalt des Gallenblaseninhalts einerseits und der Gallenblasenwand andererseits speziell berücksichtigt; während in 44 Fällen der Gallenblaseninhalt sich keimfrei erwies,

waren in der Wand der Gallenblase bei den gleichen Fällen positive bakteriologische Befunde zu erzielen.

Der Nachweis von Enterokokken in der Gallenblase beansprucht, wie Friesleben hervorhebt, eine besondere Bedeutung, weil auf diese Weise die Annahme der enterogenen Entstehung mancher Gallenblaseninfektionen eine Stütze erfährt.

In den letzten Jahren haben K. Meyer und seine Mitarbeiter (Löwenberg, Schönfeld, Löwenstein) von neuem die Aufmerksamkeit auf diesen Keim gelenkt und vor allen Dingen erneut betont, daß die Enterokokken für die Pathologie bestimmter menschlicher Erkrankungen von Wichtigkeit sind. Namentlich kommt ihnen nach Ansicht von K. Meyer bei Entzündungsprozessen, die mit dem Darmtraktus im Zusammenhang stehen, z. B. bei periproktitischen, periphlebitischen und parametritischen Abscessen eine ätiologische Bedeutung zu. Weiterhin spielen Enterokokken eine Rolle bei Infektionen der Harnwege und sind als häufige Erreger von Cystitis und Pyelitis entweder allein oder als Mischerreger anzutreffen. Eine besondere Beachtung verdienen sie bei Infektionen der Gallenwege, die sie fast ebenso häufig wie *Bact. coli* verursachen sollen. K. Meyer hatte in fast 45% seiner Fälle mit positivem bakteriologischem Befund Enterokokken in der Galle nachweisen können.

Er fand weiter bei der bakteriologischen Untersuchung von 60 operativ entfernten Wurmfortsätzen (48 von akuter, 12 von sog. chronischer Appendicitis) 47 mal Enterokokken in Reinkultur, 11 mal in Mischkulturen und 3 mal *Str. viridans*. Nach Ansicht von Meyer stellen die bei der Appendicitis sehr häufig nachweisbaren grampositiven Kokken weder Streptokokken noch Pneumokokken dar, sondern Enterokokken, eine Annahme, die für die enterogene Entstehung der Entzündungen des Wurmfortsatzes verwertbar ist.

Um elektive Beziehungen der Enterokokken zur Gallenblase experimentell zu beweisen, injizierten K. Meyer und Löwenberg intravenös bei Kaninchen lebende Enterokokkenkulturen; sie fanden bei der nach verschieden langer Zeit vorgenommenen Autopsie, wenn überhaupt Keime nachweisbar waren, stets solche in der Gallenblase, dagegen wurde bei Infektionen mit *Str. pyogaemol.* und *Str. viridans* der Gallenblaseninhalte stets steril gefunden, auch dann, wenn die experimentelle Tötung der Tiere kurze Zeit nach der letzten Infektion erfolgt war, und im Blut sowie in anderen Organen die eben erwähnten Keime sich nachweisen ließen.

Auch Kwasniewski und Henning konnten bei ähnlichen Versuchen bestätigen, daß sich Enterokokken in der Gallenblase angesiedelt hatten; es gelang ihnen aber ebenfalls, *Str. viridans* im Gallenblaseninhalte nachzuweisen.

In zahlreichen eigenen Tierversuchen mit Enterokokkenstämmen, zum Teil mit solchen, die uns von Herrn K. Meyer freundlicherweise zur Verfügung gestellt waren, konnten wir eine elektive Lokalisationsfähigkeit der Enterokokken in der Gallenblase nicht feststellen.

Über septische Infektionen durch Enterokokken sind überhaupt nur ganz wenige Mitteilungen in der deutschen Literatur erfolgt. Leschke weist in dem Handbuch von Kraus-Brugsch (Bd. 2, S. 1094) darauf hin, daß bereits vor 25 Jahren französischen Klinikern schwere Infektionen mit Sepsischarakter durch Enterokokken bekannt gewesen sind. Die erste Mitteilung stammt von

Hulot und Rosenthal, neben denen eine große Anzahl anderer französischer Forscher sich mit diesen Infektionen beschäftigt hat.

Es handelt sich um Erkrankungen mit intermittierendem Fieber, zum Teil mit subfebrilen Temperaturen und gelegentlichen plötzlichen Fieberanstiegen; die Fieberkurve bietet manchmal gewisse Ähnlichkeiten mit Malaria oder mit Endocarditis lenta.

Die Erkrankungen treten häufig im Anschluß an andere Krankheiten, vornehmlich des Darms (Enteritis, Typhus abdominalis), aber auch nach Grippe, Polyarthritiden auf, haben verschieden lange Dauer und gehen gewöhnlich in Heilung über. Eine genauere Darstellung des Krankheitsbildes, das als „Enterocoquie“ bezeichnet wird, ist von M. Macaing verfaßt und findet sich in dem Handbuch „Nouveau Traité de médecine von P. Roger, F. Vidal, P. G. Teissier“.

In jüngster Zeit berichtet Fuß über einen Fall von urogener Sepsis und K. Meyer über drei weitere Fälle von Sepsis durch Enterokokken, von denen einer unter dem Bilde der Endocarditis lenta verlief. Auch diese Beobachtungen lassen keinen Zweifel darüber bestehen, daß die Enterokokken pathogene Fähigkeiten besitzen.

Die Ansicht, daß die Enterokokken pathogene Keime darstellen, wird aber, wie wir schon betonten, nicht allgemein geteilt; so vertritt Went die Auffassung, daß die Darmstreptokokken nicht imstande sind, pathologische Prozesse hervorzurufen, und daß ihre Bedeutung in der Darmpathologie ganz erheblich überschätzt wird; das gleiche gilt für die in der Mundhöhle vorkommenden Enterokokken, die hier nur die untergeordnete Rolle völlig harmloser Saprophyten spielen. Ebenso lehnt Went eine ätiologische Bedeutung der Enterokokken für Infektionen der Harnwege ab, da nach seinen Erfahrungen bei Erkrankungen von Blase und Nierenbecken diese Keime nie in Reinkultur zu züchten waren.

Auch Gundel nimmt ausführlich zu der Frage der ätiologischen Bedeutung der Enterokokken bei Blasen- und Nierenerkrankungen Stellung, unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zu den Milchsäurestreptokokken. Er kommt dabei zu dem Schluß, es sei sehr wahrscheinlich, daß es sich bei den Enterokokken um Milchsäurestreptokokken handle, die durch Standortwechsel ihr kulturelles Verhalten geändert haben, da das morphologische Verhalten beider Keime gleich und die kulturellen Unterschiede nur gering seien.

Es erscheine fast sicher, daß die Enterokokken, welche als Erreger bestimmter Erkrankungen gefunden werden, eine für den Menschen pathogene Variante der Milchsäurestreptokokken darstellen.

Es sei aber empfehlenswert, den Namen „Enterokokkus“ beizubehalten, da er sich in der internationalen Literatur eingebürgert habe.

Nach den Erfahrungen Gundels sei es unmöglich, Milchsäurestreptokokken der Mundhöhle, des Darmtraktes und des uropoetischen Systems von sog. Enterokokken abzutrennen.

Über die Stellung der Enterokokken zu den Milchsäurestreptokokken besteht auch sonst in der Literatur keine einheitliche Auffassung; während einige Autoren die Darmstreptokokken zu der Gruppe des *Str. lactis* rechnen (Kruse, Bessau und Bossert, Sittler, Gundel), halten andere an der Ansicht fest, daß die

Enterokokken eine besondere Art darstellen. Besteht diese Annahme zu Recht, so muß es möglich sein, mit Hilfe kultureller und biologischer Eigenschaften eine Differenzierung der beiden Typen durchzuführen.

Das Wachstum der Enterokokken auf Blutagar ist völlig verschieden von den Veränderungen, welche nach unseren Beobachtungen Milchsäurestreptokokken hervorrufen; besonders deutlich trat das differente Wachstum bei den uns von Herrn Geheimrat Heim überwiesenen Original-Milchsäurestreptokokken (Rotstamm und Blaustamm) in Erscheinung.

Die Lackmustinkturmilch wird von den Enterokokken nicht in der typischen Weise verändert wie von den Milchsäurestreptokokken.

Im Bactericidieversuch verhalten sich die Enterokokken resistent, während die Milchsäurestreptokokken abgetötet werden.

Gallebouillon wird von Enterokokken — im Gegensatz zu Milchsäurestreptokokken — in so typischer Weise verändert, daß sie ebenfalls für die Abgrenzung von Wert ist. (Üppiges Wachstum der Enterokokken mit Bildung eines voluminösen Bodensatzes — sehr spärliches Wachstum der Milchsäurestreptokokken.)

Das morphologische Bild sowie das Verhalten gegenüber Äskulin halten wir zur Differenzierung nicht für geeignet; auch die Milchsäurestreptokokken besitzen die Neigung zur Polymorphie und zu Äskulinvergärung.

Praktisch wichtig ist weiter die Differenzierung der Enterokokken vom *Str. viridans*; sie läßt sich in den meisten Fällen ohne Schwierigkeiten durchführen. Schon aus dem morphologischen Bild und durch das differente Verhalten auf Blutagar gelingt eine Abgrenzung der beiden Stämme.

Im Bactericidieversuch wird der *Str. viridans* abgetötet, während die Enterokokken sich resistent erweisen.

Die Gallebouillon verdient dieselbe Bedeutung gegenüber dem *Str. viridans*, wie sie bei der Abgrenzung der Milchsäurestreptokokken hervorgehoben worden ist.

Die verschiedenartige Beeinflussung des Äskulins stellt ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal dar.

Eine von K. Meyer und Schönfeld ausgearbeitete Tabelle sei der Übersichtlichkeit halber wiedergegeben.

|  | Enterokokkus  | Streptococcus viridans  |
|--|---|---|
| Obligate Merkmale:                         | Äskulinspaltung, Galleresistenz.  | Thermolabilität.  |
| Fast konstante oder sehr häufige Merkmale: | Thermoresistenz.<br>Mannitspaltung.<br>Diffuses Wachstum in Bouillon.<br>Grauweíße Eigenfarbe der Kolonien auf der Blutplatte, der Vergrünung superponiert.<br>Ovale oder lanzettförmige Kokken in Diploform. | Fehlen der Äskulinspaltung.<br>Fehlen der Mannitspaltung.<br>Galleempfindlichkeit.<br>Bröckliges Wachstum in Bouillon.<br>Vergrünende Kolonien ohne Eigenfarbe auf der Blutplatte.<br>Runde Kokken, in Ketten angeordnet. |

Gleiche Beachtung beansprucht die Trennung der Enterokokken von den Pneumokokken.

Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale bestehen in der Galleresistenz und in der Optochinunempfindlichkeit der Enterokokken.

Aber auch das Verhalten in Bouillon sowie das Wachstum auf Blutagar ermöglichen häufig schon eine Differenzierung; das morphologische Bild dagegen kann Schwierigkeiten bereiten.

Auch die Prüfung der Äskulinspaltung, welche den Pneumokokken fehlt, verdient zur Abgrenzung der beiden Stämme mit herangezogen zu werden.

**Str. conglomeratus.** Dieser Keim wurde zuerst von H. Kurth beschrieben und zeichnet sich dadurch aus, daß er aus dichten Knäueln zusammengesetzt ist, in denen längere Ketten wegen der dichten Lagerung gewöhnlich schwer sichtbar sind. Kurth züchtete den Keim zuerst aus dem Rachen eines Scharlachpatienten; von Heim wurden identische Stämme bei Parulis nachgewiesen; ferner liegen Beobachtungen über den Nachweis von *Str. conglomeratus* vor von Klein, Tavel, Thalmann.

Heim berichtet, daß er häufiger aus der Mundhöhle Keime züchten konnte, die dem *Str. conglomeratus* sehr ähnlich waren. Sie konnten jedoch dadurch unterschieden werden, daß in der Bouillon außer den typischen Knäueln auch noch Ketten nachweisbar waren. Die Ketten sollen aber nicht so gerade sein wie beim *Str. longissimus*, sondern mehr wellig und dicker. Die Bouillon bleibt klar und besitzt einen Bodensatz, welcher entweder in Form einer zusammenhängenden Haut vorkommt oder aus Bröckeln und Schuppen zusammengesetzt ist, die sich beim Schütteln nicht so gleichmäßig verteilen wie beim *Str. longissimus*.

Diese „Varietät“ unterscheidet sich lediglich durch das Vorkommen langer Ketten neben den Knäueln.

**Str. longissimus.** C. Spengler hat zuerst 1901 aus dem Sputum von Phthisikern Streptokokken gezüchtet, die er wegen folgender Merkmale als *Str. longissimus* bezeichnete: derartige Keime bilden sehr lange, über das ganze Gesichtsfeld ziehende, telegraphendrahtähnlich nebeneinander liegende Riesenketten; die Ketten sind zusammengesetzt aus kleinen Diplokokken, welche oft wie kleine Stäbchen aussehen und immer mit der Schmalseite, nie mit der Breitseite aneinander stoßen. Die von Spengler beschriebenen Streptokokken sind wahrscheinlich identisch mit den von P. Friedrich bei Influenza isolierten Mikroorganismen. Später hat O. Siebert dieselben Keime bei Pulpitis beobachtet. Nach Thalmann findet man diese Streptokokkenform angeblich regelmäßig als normalen Bewohner der Mundhöhle und speziell der Tonsillen.

Irrtümlich sind diese Keime als Erreger der verschiedensten infektiösen Krankheitszustände angesehen worden.

Die Ansicht Thalmanns über den häufigen Nachweis auf den Tonsillen können wir nach unseren Erfahrungen nicht teilen; wir trafen den *Str. longissimus* gelegentlich im Pulpenkanal infizierter Zähne und mehrmals als Verunreinigung bei bakteriologischen Untersuchungen an weißen Mäusen.

**Str. pleomorphus.** Bernhard und ebenso R. v. Wiesner haben als *Str. pleomorphus* folgenden Streptokokkentyp beschrieben: der Keim bildet runde oder längsovale, oft stäbchenförmige Diplokokken, die zum Teil auch zu kurzen Ketten angeordnet sind; es handelt sich nach den morphologischen Eigenschaften weder um einen typischen Diplokokkus, noch um einen typischen Streptokokkus; wegen dieser Zwischenstellung wäre die Bezeichnung

Diplostreptokokkus am zutreffendsten. Am auffälligsten ist die Polymorphie, sowohl im Gewebe als in der Kultur: langgestreckte oder ovale, mitunter an kurze, bauchige Bacillen erinnernde Kokken mit wechselnder Neigung zur Kettenbildung.

v. Wiesner fand derartige Stämme, ebenso wie Economo und Reichert, in Gehirnen von Encephalitispatienten und vertrat die Ansicht, daß diese Mikroorganismen die Erreger der Encephalitis darstellen; es gelang ihm, bei Affen und Kaninchen nach subduraler Einverleibung solcher Kulturen ähnliche Krankheitserscheinungen zu erzeugen, wie sie beim Menschen aufgetreten waren und aus den erkrankten Tieren dieselben Keime wieder zu züchten. Weiterhin sind Stämme von *Str. pleomorphus* vielerorts während der Grippeepidemie 1917 bis 1918 beobachtet worden, und manche Autoren haben sie als die Erreger der Grippe angesehen. Kißkalt weist darauf hin, daß dieser Keim „ein höchst interessantes Beispiel eines epidemisch auftretenden Saprophyten bildet, indem er 1918 plötzlich überall in großer Menge auftrat.“

Ferner wurde der *Str. pleomorphus* durch v. Wiesner aus der Muskulatur eines an Polymyositis verstorbenen Patienten isoliert.

Auch Landsteiner züchtete bei einem Fall von letal verlaufender Polymyositis sowohl *intra vitam* als *post mortem* aus excidierten Muskelstückchen grampositive, runde oder lanzettförmige, längliche Kokken, die in kurzen Ketten oder in Diploformen gelagert waren. Die Keime waren pathogen; Mäuse starben 24–48 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 0,5–1,0 ccm Ascitesbouillonkultur. Landsteiner ist der Ansicht, dieser Mikroorganismus sei „als eine Streptokokkenvarietät anzusehen, die durch ihr wechselndes morphologisches Verhalten ausgezeichnet ist und nach der im Tierkörper unter Umständen auftretenden Lanzettform dem Diplokokkus nahesteht“. Gegen die Annahme eines Pneumokokkus spricht aber neben dem Fehlen von Kapselbildung im Tierkörper die fehlende Auflösung in taurocholsaurem Natrium.

v. Wiesner macht darauf aufmerksam, daß bei Infektionen mit *Str. pleomorphus* eine Neigung zu hämorrhagischer Diathese bestehen soll. Die Blutungen wurden als Folgen einer toxischen Gefäßschädigung angesehen und besonders an solchen Stellen beobachtet, welche äußeren, mechanischen Einflüssen ausgesetzt waren.

Nach unserer Ansicht ist es im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß der *Str. pleomorphus* den Erreger der Polymyositis und der Encephalitis darstellt.

**Str. polymorphus.** Dieser Keim wurde zuerst von L. Kraskowska und R. Nitsch beschrieben und führt seinen Namen wegen der auffallend verschiedenartigen morphologischen Formen, unter welchen er in Erscheinung tritt.

Namentlich in den ersten Kulturgenerationen findet man runde oder breite Kokken, kugelige, stäbchenförmige und hefeartige Gebilde, manchmal Spindelformen; die Kokken liegen zum Teil mit der Breitseite aneinander; erst in späteren Generationen soll sich die Streptokokkennatur dieser Keime dokumentieren. Es kann dann auch die Bildung kurzer oder mittellanger Ketten beobachtet werden.

Kraskowska und Nitsch isolierten diesen Streptokokkentyp aus dem Rachen eines Diphtheriepatienten, später aus Nase und Rachen gesunder Individuen. Heim züchtete 1920 aus Zungenbelägen mehrmals ähnliche Keime. Ferner beobachteten Lehmann und Neumann Streptokokkenstämme mit

ähnlichem morphologischen Verhalten, deren Diagnose wegen der „abnormen Formen“ zunächst Schwierigkeiten bereitete. Nach den Untersuchungen von O. Eckerlein zeichnen sich Kolonien von *Str. polymorphus* durch intensiv dunkelrote Farbe auf Lackmusmilchzucker-Agar aus; wie Heim, an dessen Institut Eckerlein diese Beobachtung machte, betont, soll diese Eigenschaft charakteristisch und für die Diagnose ausschlaggebend sein.

#### b) Anaerobe Streptokokken.

**Str. putrificus.** Anaerobe Streptokokken wurden zuerst 1895 von Krönig aus dem Vaginalsekret einer Patientin mit puerperaler Sepsis gezüchtet. Ein Jahr später gelang es Schottmüller, diesen Anaerobier in einem Fall von Meningitis und Sinusthrombose nach Otitis media im Liquor, Ohr- und Meningealeiter nachzuweisen und seine Bedeutung als Infektionserreger eindeutig zu erkennen. 1897 haben dann Krönig und Mengel sich ebenfalls von der pathogenen Rolle dieser Streptokokken überzeugen können. Auch eine Reihe französischer Autoren, Veillon, Gilbert, Halle und Jeanin, konnten bei putriden Infektionen häufig anaerobe Streptokokken züchten. 1910 hat Schottmüller auf Grund zahlreicher Beobachtungen über die invasiven und pathogenen Eigenschaften anaerober Streptokokken bei den verschiedensten Krankheitszuständen eine zusammenfassende Darstellung der Besonderheiten von Klinik und Pathogenese der Infektionen mit *Str. putrificus* gegeben.

1915 berichtet G. Salus eingehend über die kulturellen Symptome dieser Keime und bestätigt das Vorkommen obligat anaerober, pathogener Streptokokken, welche eine eigene Art darstellen und trotz günstigster Bedingungen nicht zu aerobem Wachstum umgezüchtet werden können. Vor einigen Jahren erfolgten Mitteilungen von Prévot über seine Studien mit den in Frage stehenden Keimen. Sie bilden nach seiner Ansicht keine einheitliche Gruppe, sondern lassen sich in zwei Untergruppen einteilen; die eine umfaßt den *Micrococcus foetidus*, den *Str. anaerobius* (Krönig) und den *Str. putrificus* (Schottmüller), bildet Gas von fötidem Geruch und wirkt „gangränogen“; die zweite Gruppe soll nur pyogene Eigenschaften besitzen. Eine Umzüchtung obligat anaerober Streptokokken in fakultativ anaerobe Streptokokken soll bei solchen Stämmen möglich sein, welche nach der Züchtung vom menschlichen Organismus zunächst sehr empfindlich gegen Sauerstoff sind, sich bei der Kultivierung auf künstlichem Nährboden aber daran gewöhnen.

Die Tatsache, daß anaerobe Streptokokken pathogene Keime darstellen, ist auch heute noch weiteren Kreisen unbekannt geblieben; selbst in einem der bekanntesten Lehrbücher werden die obligaten Anaerobier bei der Differenzierung der Streptokokken als apathogen bezeichnet.

Der *Str. putrificus* bildet kürzere oder längere, oft geschwungene Ketten, die Einzelglieder sind meist nicht rund, sondern abgeplattet und liegen paarweise nebeneinander. In älteren Kulturen können die Einzelglieder Stäbchenformen und sehr verschiedene Korngröße annehmen. In der Blutagar-Schüttelkultur bildet dieser Streptokokkus kleine, grauweiße Kolonien; es kommt ganz regelmäßig in diesem Nährboden zu Gasentwicklung, und zwar von Schwefelwasserstoff; daher geben diese Kulturen auch stets einen eigentümlichen, höchst üblen Geruch. Der putride Geruch tritt besonders auch in Blutbouillon auf; der Blutfarbstoff nimmt hier eine eigentümliche ponceaurote Nuance an; nach

einiger Zeit, etwa 10 Tage, sind die Bouillonkulturen fast schwarz gefärbt. Die eben besprochene Eigenschaft des anaeroben Streptokokkus ist sehr charakteristisch und spielt nicht nur in der Kultur eine Rolle, sondern kommt auch in den pathologischen Prozessen im kranken Körper zur Geltung; denn der Eiter oder das erkrankte Gewebe weisen ebenfalls einen üblen Geruch auf.

Auf Blutagar entwickeln sich im Maaßenschen Apparat porzellanweiße Kolonien von Stecknadelkopfgröße; auch die tiefliegenden Ansiedlungen schimmern weißlich durch; Hämolyse tritt nicht in Erscheinung. Die Lebensdauer der Kulturen ist beschränkt; eine Überimpfung gelang uns aber noch nach 14 Tagen. Der *Str. putrificus* ist nicht tierpathogen. Nach unseren Erfahrungen, die durch E. Fraenkel bestätigt worden sind, machten intravenöse, intramuskuläre und subcutane Injektionen bei Kaninchen die Tiere kaum krank, trotzdem mehrere Kubikzentimeter injiziert wurden. Auch Meerschweinchen verhielten sich bei intraperitonealer und subcutaner Einverleibung refraktär.

Am Menschen finden wir den *Str. putrificus* vornehmlich in der Vagina und in der Cervix; aus dem Keimgehalt der Vagina erklären sich die zahlreichen Infektionen und Mischinfektionen bei Abort und im Puerperium; besonders beweiskräftig für die parasitäre Natur des in Frage stehenden Keimes sind Fälle mit Monoinfektionen.

Hat die Infektion das Endometrium überschritten, so entfalten die Keime, je nach der Lokalisation, die verschiedensten Krankheitsbilder. Sind die parametranen Venen, die *Venae hypogastricae* oder *Venae ovaricae* befallen, so kommt es zu dem klinisch typischen Krankheitsbild der *Sepsis thrombophlebica*. Oft nehmen die phlebitischen Prozesse ihre Ausdehnung bis in die *Vena cava*. Die klinischen Symptome bestehen in remittierenden Temperaturen, stinkenden Lochien, Schüttelfrösten, putriden Lungenabscessen, stinkendem Sputum, putridem Foetor ex ore. Die Lungenabscesse, die auf einer embolischen Verschleppung der Keime oder thrombotischer Partikelchen in die Lunge und nachfolgender putrider Einschmelzung des Gewebes beruhen, sind für die Infektionen mit anaeroben Streptokokken so typisch, daß wir sie kaum in einem Fall vermißt haben.

Abgesehen von der Scheide ist der in Frage stehende Keim mit Leichtigkeit auch aus dem Darm und aus der Mundhöhle zu züchten. So wird es verständlich, daß stinkende Mandel- und Tonsillarabscesse häufig auf Infektionen mit *Str. putrificus* zurückzuführen sind; von den Tonsillen aus kann der Krankheitsprozeß fortschreiten und in kürzester Zeit zu schwersten Infektionen, insonderheit zu *Phlebitis putrida* des retrotonsillären Gewebes führen. Anatomisch kommt es dann zu einer Endo- oder Thrombophlebitis der retrotonsillären Venen, die sich gelegentlich bis in die *Vena jugularis* hinein erstrecken kann (E. Fraenkel, Schottmüller, Bingold, Levin, Reye, H. Lenhartz, Hegler).

Vom Rectum aus können Infektionen mit dem besagten Keim periproktitische Abscesse hervorrufen.

Auch für appendicitische Prozesse sind, wie seit langem bekannt ist, anaerobe Streptokokken verantwortlich zu machen (Schottmüller, Brütt); so erklärt es sich zwanglos, daß die gleichen Erreger im Anschluß an eine Appendicitis Veranlassung zu der klinisch oft verkannten, deletären Pylephlebitis (Phlebitis der *Vena ileocolica*) geben können (Schottmüller).

Bei chronischer Bronchitis sind Mischinfektionen der tieferen Luftwege, die sich klinisch in einer putriden Beschaffenheit des Sputums äußern, sehr häufig.

Weiterhin kann sich in seltenen Fällen durch eine einmalige Bakteriämie von anaeroben Streptokokken ein solitärer metastatischer Gangränherd in den Lungen bilden (Bingold). Daß gelegentlich schwere Erkrankungen des Ohres, auch des Nierenbeckens auf Infektionen mit den in Frage stehenden Keimen beruhen, dürfte ebenfalls nicht allgemein bekannt sein.

Im Laufe der letzten Jahre hatten wir Gelegenheit, 3 Fälle von Endocarditis septica acuta durch *Str. putrificus* im Anschluß an einen Abort zu beobachten (Lehmann). In allen 3 Fällen bestanden intermittierende Temperaturen und zahlreiche Schüttelfröste; der Nachweis der Keime aus dem Blut war mühelos dauernd möglich. Auffallend war im Gegensatz zu der bei akuter Endokarditis durch aerobe Erreger gewöhnlich bestehenden Continua die Art des Fiebers (Febris intermittens).

Unklar ist die Tatsache, daß sich — im Hinblick auf die zahlreichen puerperalen Infektionen mit anaeroben Streptokokken — die Erreger so überaus selten am Endokard lokalisieren.

### c) Tierpathogene Streptokokken.

Die Differenzierung der tierpathogenen Streptokokken sowie die Unterscheidung pathogener von apathogenen Formen ist ebenso wie bei den menschenpathogenen Streptokokken Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen (Jensen, Holth, Adsersen u. v. a.). In jüngster Zeit widmeten vor allem Klimmer und Haupt dem Studium tierpathogener Streptokokken ihr Interesse.

Eine kurze Erwähnung beanspruchen an dieser Stelle diejenigen pathogenen Streptokokkenarten, welche vor allem bei Erkrankungen der Pferde und der Rinder eine ätiologische Rolle spielen. Unter den pferdepathogenen Streptokokken lassen sich nach Klimmer und Haupt zwei Gruppen unterscheiden: Gruppe I: *Str. abortus equi* und *Str. pyogenes equi*. Gruppe II: *Str. equi* (der sog. Drusestreptokokkus).

Als Erreger einer infektiösen Eutererkrankung des Milchviehs kommt ein dem *Str. lactis* nahestehender Streptokokkus, der sog. *Str. agalactiae* (Galtstreptokokkus oder Mastitisstreptokokkus) in Betracht.

Es ist hier nicht der Ort, die morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenheiten der eben genannten Streptokokken näher zu schildern; es sollen nur die folgenden, typischen Merkmale der verschiedenen Streptokokkenarten besonders hervorgehoben werden:

*Str. abortus equi* und *Str. pyogenes equi*. Sie bringen Milch, Lackmusmilch und Methylenblau Milch zur Gerinnung, entfärben Lackmus und Methylenblau Milch, reduzieren Janusgrün und Ammoniummolybdat, rufen in Milchzuckerbouillon eine starke Trübung hervor, spalten aus Hippurat Benzoesäure und vergären Sorbit.

*Str. equi*. Der Drusestreptokokkus bringt Milch, Lackmusmilch und Methylenblau Milch nicht zur Gerinnung; Lackmus und Methylenblau werden nicht entfärbt, Janusgrün und Ammoniummolybdat nicht reduziert; das Wachstum in Milchzuckerbouillon ist sehr spärlich; aus Hippurat wird keine Benzoesäure abgespalten, Sorbit wird nicht vergoren (Holth, Adsersen). Bei Prüfung

von 6 Drusestreptokokkenstämmen in Lackmusmilch fand Rudolf kein einheitliches Verhalten.

Nach der Ansicht von Geweniger finden widersprechende Befunde im Verhalten pferdepathogener Streptokokken häufig ihre Erklärung in dem verschiedenen Alter der untersuchten Kulturen.

Der Galtstreptokokkus ruft eine Gerinnung von Milch und Lackmusmilch bei 37° hervor; dagegen bleibt bei 10° in Lackmusmilch und Methylenblausmilch die Gerinnung aus, ebenso die Entfärbung; Janusgrün und Ammoniummolybdat werden nicht reduziert; in Milchzuckerbouillon erfolgt deutliche Flockenbildung; aus Hippurat wird Benzoesäure sehr reichlich abgespalten, Sorbit wird nicht vergoren.

Mit der Abgrenzung der pathogenen Streptokokken in der Milch von den apathogenen Milchsäurestreptokokken haben sich vor einer Reihe von Jahren namentlich amerikanische Autoren (Esten, Hastings, Sherman und Albus) und in jüngster Zeit Ayers, Johnson und Mudge (vgl. S. 285) befaßt. Rudolf untersuchte in derselben Absicht 68 Stämme von Galtstreptokokken auf ihr Verhalten in Lackmusmilch und stellte zwei verschiedene Gruppen fest; nach seinen Beobachtungen zeichnen sich die Galtstreptokokken in der Lackmusmilch dadurch aus, daß sie dieselbe niemals entfärben; die Lackmusmilch wird entweder stärker oder schwächer rot; sie gerinnt entweder in den ersten 24 Stunden, oder bei bestehender Rotfärbung verspätet. Das Verhalten der Galtstreptokokken ist derartig, daß sie in die Gruppe III der Heimschen Einteilung gehören. Ganz besonders eingehende Studien über das Gärvermögen der Galtstreptokokken liegen von Mejlbo vor.

In differentialdiagnostischer Beziehung bietet eine wertvolle Übersicht über die eben erwähnten Merkmale eine von Klimmer und Haupt zusammengestellte Tabelle, welche aus diesem Grunde hier wiedergegeben sei.

|                              | Milchgerinnung | Sorbitvergärung | Entfärbung der Lackmusmilch bei 10° | Entfärbung der Lackmusmilch bei 37°                |                                     | Entfärbung der Methylenblausmilch | Reduktion von |                  | In Milchzuckerbouillon |                             | Benzoesäureabspaltung aus Hippurat | Hämolyse |
|------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------|------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------|
|                              |                |                 |                                     | Vollständig und vor- oder gleichzeitig mitsäuerung | Unvollständig und nach der Säuerung |                                   | Janusgrün     | Ammoniummolybdat | Flockenbildung         | Trübung (später Aufhellung) |                                    |          |
| Str. pyogenes equi . . . . . | +              | +               | +                                   | +  | —                                   | +                                 | +             | +                | —                      | +                           | +                                  | —        |
| Str. abortus . . . . .       | +              | +               | +                                   | +  | —                                   | +                                 | +             | +                | —                      | +                           | +                                  | —        |
| Str. equi . . . . .          | —              | —               | —                                   | —  | —                                   | —                                 | —             | —                | —                      | —                           | —                                  | —        |
| Str. lactis . . . . .        | +              | +               | +                                   | +  | —                                   | +                                 | +             | +                | (+)                    | +                           | +                                  | —        |
| Str. agalactiae . . . . .    | +              | +               | —                                   | —  | +                                   | —                                 | —             | —                | +                      | —                           | +++                                | —        |

#### d) Zusammenfassung.

Von den eben erwähnten Streptokokkenarten stehen in praktisch-klinischer Beziehung obenan: Str. pyog. haemol., Str. viridans, Str. mucosus und Str. putrificus. Es folgen dann in zweiter Linie: Str. anhaemol., Enterococcus und Str. lactis. Wenn auch diesen 3 Keimen zweifellos pathogene Fähigkeiten innewohnen, so ist ihre Bedeutung für die Klinik der Streptokokkenerkrankungen wesentlich geringer als die der erstgenannten Arten. Apathogen bzw. nur von

geringem Wert für die Ätiologie von Infektionen sind: *Str. haemol. lentus*, *Str. longissimus*, *Str. conglomeratus*, *Str. pleomorphus* und *Str. polymorphus*.

Aus unserer Beschreibung der Symptomatologie der einzelnen Streptokokkenarten geht hervor, daß die Diagnose von *Str. pyog. haemol.*, *Str. haemol. lentus*, *Str. viridans*, *Str. anhaemol.*, *Str. mucosus*, *Str. longissimus*, *Str. conglomeratus* und *Str. putrificus* keine Schwierigkeiten macht. Die Abgrenzung des Enterokokkus vom *Str. lactis* ist manchmal nicht einfach, läßt sich aber doch meistens einwandfrei durchführen.

Unbestimmt sind die Merkmale der sog. Mundstreptokokken, d. h. der auf Blutagar grün wachsenden Streptokokken aus der Mundhöhle und aus infizierten Zähnen. Sicher ist aber, daß diese Streptokokken bei der Entstehung von Infektionen des Zahnfleisches und der Zähne eine nicht unwichtige Rolle spielen. Zu dieser Ansicht berechtigen uns unsere Erfahrungen bei der Untersuchung und klinischen Beobachtung von nahezu 300 Fällen.

Im Gegensatz zu uns hält Gundel die Mundstreptokokken für apathogen, räumt ihnen aber eine besondere Stellung ein. Er schlägt kürzlich in einer sehr lesenswerten Studie folgende systematische Einteilung der Streptokokken vor:

Hauptgruppe A: Stabile Stämme:

- I. *Streptococcus pyogenes haemolyticus*.
- II. *Streptococcus viridans*.
- III. *Streptococcus lanceolatus* (Pneumokokken).
- IV. Obligat anaerobe Streptokokken.

Hauptgruppe B: Labile Stämme:

- I. (V) Pleomorphe Streptokokken.
  1. Mundstreptokokken.
  2. Enterokokken Typ A und Typ B.
  3. Milchstreptokokken Typ A und Typ B.  
(Syn. *Strept. lactis*.)  
(Syn. *Strept. acidi lactici*.)
- II. (VI) Gruppe der anhämolitischen Streptokokken.

## II. Variabilität.

Von großer Bedeutung sowohl vom allgemein biologischen Standpunkt aus als auch speziell für die Klinik der Infektionskrankheiten sowie der septischen Erkrankungen ist die Frage der Veränderlichkeit der Bakterien. Dieses Problem steht seit vielen Jahren im Mittelpunkt der bakteriologischen Forschung und ist die Veranlassung zu einer Unzahl von Publikationen geworden.

Auf der 10. Tagung der deutschen Vereinigung für Mikrobiologie im Jahre 1924, bei der als Hauptthema die Variabilität der Mikroorganismen zur Diskussion stand, hat Jollos mit Nachdruck auf die verschiedenartige Bedeutung der Begriffe „Mutation“ und „Modifikation“ hingewiesen und betont, daß viele in der Literatur als Mutation beschriebene Umwandlungen von Bakterien einer sachlichen Kritik nicht standhalten, und daß bei Umzüchtungsversuchen die beiden Begriffe, besonders die Bezeichnung Mutation, häufig fälschlicherweise angewandt worden sind.

Zum Studium der Variationen sind gerade Streptokokken als besonders

geeignet betrachtet worden und aus diesem Grunde sehr häufig Gegenstand eingehender diesbezüglicher Untersuchungen gewesen. Die Frage der Variabilität der Streptokokken ist aufs engste verknüpft mit dem Problem der Arteinheit oder Artverschiedenheit der genannten Keime; die Beobachtungen über angebliche Umwandlungen von Streptokokken sind zum größten Teil von Anhängern der Lehre der Arteinheit gemacht worden und wurden in erster Linie zur Begründung des unitaristischen Standpunktes ausgewertet.

Die in der Literatur wiedergegebenen Berichte über das Gelingen von Umwandlungen der Streptokokken betreffen:

1. Die Hämolyse (Anzüchtung von Hämolysebildung bei Streptokokkenstämmen, die vorher anhämolysierend oder mit grünem Hof wuchsen; Verlust der Hämolyse bei Stämmen von *Str. pyog. haemol.*).
2. Die Virulenz (Verminderung, Virulenzsturz, Steigerung).
3. Morphologie der Kolonien; im Zusammenhang mit dem Verlust der Virulenz wurden von einzelnen Autoren morphologische Änderungen der Kolonien beschrieben.
4. Besondere biologische Eigenschaften: Toxinbildung, Agglutination.

Diese Änderung des kulturellen und biologischen Verhaltens trat in Erscheinung:

a) Bei der Fortzüchtung auf Blutagar bzw. in besonderen, flüssigen Nährböden oder beim Verbleiben der Kulturen in Zimmertemperatur nach 24 bis 48stündiger Bebrütung.

b) Experimentell unter dem Einfluß menschlicher oder tierischer Sekrete (Milch, Sputum, Serum, Vaginalsekret), ferner unter dem Einfluß chemischer Agenzien und schließlich durch bestimmte, in ihrem Wesen unbekanntere Einwirkungen während der Passage der Keime durch den Tierkörper (weiße Maus).

c) Außerdem liegen Mitteilungen vor über Umwandlungen, die im menschlichen Körper selbst während des Ablaufs bestimmter Krankheiten beobachtet worden sind.

Ältere, schon vor Jahren beobachtete positive Ergebnisse von Umzüchtungsversuchen bei Streptokokken, die in der neueren Literatur immer wieder als Beweis gegen die Artverschiedenheit zitiert zu werden pflegen, sind vor einiger Zeit von uns zusammengestellt und in ihrer Bedeutung für die Frage der Variabilität kritisch bewertet worden<sup>1</sup> (Beitzke, Beitzke und Rosenthal, Levy, Hoepli, Zoeppritz, Natvig, Schlesinger, Heynemann, Riecke, Sigwart, Warnecros, Bondy, Sachs, Much, Lamers, Zange-meister).

Es handelte sich in den Arbeiten der erwähnten Autoren in erster Linie um Erhebungen über Veränderungen der Hämolyse; aus den Berichten geht hervor, daß in der Tat in einzelnen Fällen die Fähigkeit der Streptokokken, Hämolyse zu bilden, beeinflußt oder aufgehoben werden konnte.

Andererseits lag nach unserer Ansicht in vielen Fällen eine „Umwandlung“ von *Str. viridans* in *Str. pyog. haemol.* in Wirklichkeit nicht vor, sondern wurde durch die dem *Str. viridans* innewohnende Fähigkeit zur Hämolysebildung vorgetäuscht.

<sup>1</sup> Vgl. W. Lehmann, Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 127 (1926).

In neuerer Zeit fand die Frage der Variabilität der Streptokokken und ihre Bedeutung für die Einteilung in scharf voneinander zu trennende Streptokokkenarten ganz besonderes Interesse durch Beobachtungen, welche von Kuczynski und Wolff sowie von Morgenroth und seinen Mitarbeitern gemacht wurden.

Kuczynski und Wolff nahmen ausgedehnte experimentelle Untersuchungen an weißen Mäusen vor, um den Ablauf von Streptokokkeninfektionen sowie die Durchseuchungsresistenz mit schwachvirulenten Keimen zu studieren; es gelang ihnen, aus rein hämolytischen Streptokokken grünwachsende Keime zur Entstehung zu bringen und zwar besonders häufig aus der steril präparierten, zermörserten Lunge der einige Stunden nach der intraperitonealen Infektion getöteten weißen Mäuse; neben solchen grünen Keimen, die bei monatelanger Fortzucht die Eigenschaft der Grünfärbung beibehielten, wurden auch solche beobachtet, die bei weiterer Plattenpassage oder bei längerer Bebrütung wieder in die hämolytische Wuchsform übergingen.

Schnitzer und Pulvermacher aus dem Morgenroth'schen Institut berichten über Beobachtungen an 10 grünen, vom Menschen gezüchteten Stämmen, bei denen der Umschlag zur Hämolyse zum Teil bei Fortzucht auf Nährböden, zum Teil durch intraperitoneale Infektion von Mäusen erfolgt war. Schnitzer und Munter haben mitgeteilt, daß schwach, mittelschwach und hochvirulente, aus menschlichen Erkrankungen gezüchtete Streptokokkenstämme durch kurzdauernde Tierpassage die Fähigkeit erlangen, grünwachsende Kolonien abzuspalten. Die vergrüneten Kolonien zeigen eine Verminderung der Virulenz und der Pathogenität. Die Vergrünung war den Autoren in jedem Fall, und zwar in großen Untersuchungsreihen, möglich gewesen. Das Gelingen der Umwandlung im Tierkörper ist aber, wie aus der dritten Mitteilung hervorgeht, in hohem Maße von der Wahl einer geeigneten Infektionsdosis abhängig; ebenso besitzen die einzelnen Stämme bezüglich der Zeit ein Optimum der Vergrünungsbereitschaft, das gewöhnlich in den ersten Stunden nach der Infektion liegt. Unter den vergrüneten Stämmen wurden bisher vier verschiedene Gruppen beobachtet: 1. solche, die in den ersten Nährbodenpassagen wieder hämolytisch werden; 2. solche, die sich bei der Fortzucht nicht verändern, aber im Tierkörper wieder hämolytisch werden; 3. grünwachsende Streptokokken, die bei Fortzucht und im Tierkörper längere Zeit konstant grün bleiben; 4. grünwachsende Streptokokken, die sich nur schwer fortzuchten lassen und schnell eingehen; diese letzteren sollen nach der Ansicht von Schnitzer und Munter dem von Schottmüller als besondere Art aufgefaßten *Streptococcus viridans* entsprechen.

Hintze und Kühne konnten aus hämolytischen Stämmen im Tierkörper unter Berücksichtigung bestimmter zeitlicher Verhältnisse ebenfalls grünwachsende Stämme erzielen.

Nakamura gelang anfänglich eine Umwandlung hämolytischer Streptokokken durch Tierpassage nicht; bei weiteren Untersuchungen traten aber unter Verwendung von Hammelblutagarplatten auch grüne Kolonien auf.

Hubert meint, es könne als sicher gelten, daß auch bei Stämmen von *Str. pyog. haemol.* aus akut septischen Erkrankungen sich mühelos der Übergang in den grünen Zustand erzielen lasse.

Wirth konnte bei Stämmen von *Str. pyog. haemol.* ein anhäemolytisches

Wachstum mit leichter Grünfärbung des Blutagars erzielen durch Schädigung der Keime vor der Übertragung auf Blutagar (Desinfektionsmittel, Mäusepassage) oder durch Übertragung frisch gezüchteter Keime auf Blutagar, der keimschädigende Mittel enthielt (Sublimat).

Eigene Untersuchungen ergaben, daß bei drei von 90 Stämmen von *Str. pyog. haemol.* durch Milchpassagen ein Verlust der Hämolyse hervorgerufen wurde; die intraperitoneale Injektion frischer Bouillonkulturen von 37 Stämmen (*Str. pyog. haemol.*) führte in keinem Fall zum Auftreten grünwachsender Formen.

Vor kurzem berichtete aus dem Zinsserschen Institut in Boston Grinell, daß Einzellstämme hämolytischer Streptokokken unter gewissen Bedingungen Streptokokken vom  $\alpha$ -Typ abspalteten; diese Änderung im Wachstum hämolytischer Streptokokken trat nur in bestimmten Stämmen ein; eine Rückwandlung des  $\alpha$ -Typ wurde unter gewöhnlichen Kulturbedingungen nicht beobachtet. Der Verlust der Hämolyse war von einer Abschwächung der Virulenz begleitet. Todd beobachtete bei einem Stamm von *Str. pyog. haemol.* drei Formen mit verschieden ausgeprägter Hämolyse; der Ausgangsstamm war nur in geringem Grade hämolytisch, bei einer Unterkultur trat die Hämolyse viel stärker in Erscheinung, eine dritte Form war durch Mäusepassage anhämolysiert worden.

Der Übergang virulenter hämolytischer Streptokokken in avirulente, wenig empfindliche, grünwachsende Modifikationen kann auch durch Einwirkung chemotherapeutischer Mittel herbeigeführt werden. Morgenroth beobachtete als Wirkung der Antiseptica der Hydrocupreinreihe auf hämolytische Streptokokken im Reagensglas die Bildung von „Zonen“; zwischen der Zone völliger Abtötung und derjenigen ungehemmten Wachstums war eine solche eingeschaltet, in der avirulente, anhämolysierende Streptokokken zur Entwicklung kamen. In diesem Sinne besitzt das Eucupin, wie Morgenroth und Tugendreich feststellten, eine deutliche virulenzherabsetzende Wirkung auf hämolytische Streptokokken; solche Streptokokkenstämme, die in einer Eucupinlösung nicht abgetötet oder in ihrem Wachstum nicht gehemmt wurden, waren nicht mehr in der Lage, Mäuse zu töten.

Auch durch Verbindungen der Aminoakridine wurden dieselben Erscheinungen hervorgerufen. Es ließ sich feststellen, daß unter der Einwirkung auch dieser Antiseptica, vornehmlich des Rivanols, in erster Linie ältere, schon mehrere Wochen lang fortgezüchtete Streptokokkenstämme die Neigung besaßen, avirulente Modifikationen zu bilden. Morgenroth glaubt, daß durch die Züchtung auf künstlichem Nährboden ein Zustand latenter Modifikationsbereitschaft entsteht, welcher durch die Einwirkung des Antisepticums in der Richtung der avirulenten Modifikationen weitergeführt wird.

Aus Untersuchungen von Schnitzer und Amster geht hervor, daß es gelingt, durch eine einmalige Einwirkung von Rivanol eine erhebliche und zwar konstante Virulenzabschwächung zu erzielen; als Maßstab der Virulenz diente die Phlegmonenbildung im Subcutanversuch der Maus. Die in ihrer Virulenz nach einer einmaligen Passage durch rivanolhaltige Bouillon abgeschwächten Streptokokken weisen im Reagensglasversuch zunächst noch ihre ursprüngliche Rivanolempfindlichkeit auf; diese kann aber durch länger fortgesetzte Rivanolbehandlung herabgesetzt werden, so daß bedeutend stärkere Konzentrationen (bis 8 mal stärker) vertragen werden.

Auch mit Rivanol, das an rote Blutkörperchen gebunden war, ließ sich im Reagensglasversuch eine Umwandlung virulenter hämolytischer Streptokokken in avirulente, grünwachsende hervorrufen. Die Bindung des Rivanol an Erythrocyten erfolgte in der Weise, daß zu einer Suspension gewaschener roter Blutkörperchen eine Rivanollösung in Verdünnung 1:100 oder 1:1000 zugesetzt wurde; nach halbstündigem Aufenthalt im Brutschrank und mehrmaligem Waschen wurde die Prüfung der bactericiden Fähigkeit auf hämolytische Streptokokken *in vitro* vorgenommen. Es konnte von Morgenroth, Schnitzer und Berger festgestellt werden, daß durch das Waschen von dem gebundenen Rivanol nur ein kleiner Teil abgegeben wurde, und daß nur das an Erythrocyten gebundene Rivanol wirksam war. Auch Suspensionen von Hefe und Hautpulver mit Rivanol, die nach einstündiger Bebrütung bei 37° zentrifugiert und dreimal mit Aqua dest. gewaschen waren, hatten dieselbe Einwirkung auf hämolytische Streptokokken wie das an Erythrocyten gebundene.

Im subcutanen Desinfektionsversuch mit Rivanol bei der Streptokokkenphlegmone der Maus tritt die „Vergrünung“ viel seltener und in anderer Form in Erscheinung; bei vergleichenden Untersuchungen über den „Virulenzsturz“ *in vivo* und *in vitro* ergab sich keine Parallele; der Grund dafür soll in dem zeitlichen Ablauf der Gewebsdesinfektion zu suchen sein, der nach den Angaben von Amster und Rother sehr rasch verläuft, innerhalb 4 Stunden, während der Desinfektionsprozeß *in vitro* langsamer abläuft und daher die Möglichkeit zur Entfaltung avirulenter Modifikationen zuläßt. In ähnlichem Sinne sind auch die folgenden von Schnitzer und Berger erhobenen Befunde verwertbar; sie konnten mit Rivanol, das an Hefe bzw. an rote Blutkörperchen gebunden war, *in vitro* sehr häufig und zwar in breiten Zonen die Bildung avirulenter, grünwachsender Streptokokken beobachten, während das im Tierversuch nicht möglich war.

Dagegen waren im Tierversuch unter der Einwirkung von Streptokokkenserum sowohl das Phänomen der Vergrünung hämolytischer Streptokokken als auch die Veränderung ihrer Virulenz wesentlich deutlicher ausgeprägt.

Versuche mit Streptokokkenserum, die von Morgenroth und Abraham an weißen Mäusen, welche mit hämolytischen Streptokokken infiziert waren, vorgenommen wurden, lassen den Schluß zu, daß die spezifische Wirkung des Serums die schnelle Entstehung einer rasch zum Tode führenden Allgemeinerkrankung verhindert, und daß es zur Ausbildung einer chronischen Infektion von remittierendem Typus kommt, bei der „bakteriämischer Schub und Krise abwechseln“. Bei diesen Schüben sind — als Ausdruck der virulenzherabsetzenden Kraft des Organismus — unter Umständen nur grüne Streptokokken im Blut nachweisbar; Rückschläge der avirulenten grünen in virulente hämolytische Formen sollen auch in demselben Tier erfolgen, so daß die Mäuse einem späteren Schub von virulenten Keimen erliegen können. Die grünen Formen besitzen im Vergleich mit den hämolytischen eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegen Rivanol, doch ist ihre spezifische Vucinempfindlichkeit nicht verändert.

Auch Kurokova ging der Frage nach, ob hämolytische Streptokokken durch Rivanoleinwirkung in grünwachsende verändert werden können; er sah bei zwei hochvirulenten Stämmen durch Rivanol eine „Vergrünung“ eintreten, die mit Virulenzverminderung einherging. Durch weitere Fortzüchtung der

veränderten Streptokokken war eine Rückverwandlung in die ursprüngliche virulente, hämolysierende Form möglich. Solche Stämme hämolytischer Streptokokken, bei denen durch eine einmalige Rivanolbehandlung die Umwandlung nicht gelang, blieben auch durch weitere Rivanolpassagen unbeeinflusst. Ein Stamm von *Str. viridans* konnte im Tierversuch erst nach 12–13 Passagen in einen *Str. haemolyticus* unter gleichzeitiger Virulenzsteigerung übergeführt werden.

Kwasniewski konnte unter dem Einfluß einer Trypaflavinlösung, seltener auch durch Mäusepassage, eine Umwandlung hämolysierender Streptokokken in *Str. viridans* beobachten.

Bei der Prüfung der Rivanolempfindlichkeit, die von uns *in vitro* an 20 Stämmen von *Str. pyog. haemol.* und 25 Stämmen von *Str. viridans* vorgenommen wurde, konnte nicht ein einziges Mal eine Abspaltung grünwachsender Streptokokken oder eine Umwandlung von *Str. viridans* in hämolysierende Streptokokken beobachtet werden.

Die Veränderlichkeit von Scharlachstreptokokken bezüglich ihrer kulturellen und biologischen Eigenschaften ist in den letzten Jahren von einer Reihe von Autoren untersucht worden. So konnte v. Jettmar durch Weiterzüchtung hämolysierender, aus Scharlachfällen isolierter Streptokokken grünwachsende entstehen sehen; Deicher gelang es, in Reagensglasversuchen mit Einzellkulturen unter dem Einfluß von Akridinfarbstoffen typische, toxische, hämolysierende Scharlachstreptokokken in atoxische, anhämolytische umzuwandeln und die Rückverwandlung in die Ausgangsstämme durchzuführen. Ähnliche Resultate erzielten Woronina sowie Kasarnowska ja und Kanewska ja.

Aus vielen der bisher erwähnten Befunde ist ersichtlich, daß es möglich war, neben dem veränderten Wachstum auf Blutagar sehr häufig gleichzeitig eine Verminderung der Virulenz hervorzurufen. Daß das Studium der Virulenz von Streptokokken Gegenstand zahlloser klinisch-bakteriologischer Untersuchungen auch der letzten Jahre gewesen ist, wird im einzelnen später noch mitzuteilen sein; an dieser Stelle sollen nur einige Untersuchungen Erwähnung finden, in denen die Änderung der Virulenz durch verschiedene Einflüsse kultureller oder physikalischer Art eine Rolle spielt.

Erfahrungsgemäß ist die Virulenz mancher Stämme von *Str. pyog. haemol.* schwankend und nimmt schon bei der Weiterzüchtung auf künstlichem Nährboden mehr oder weniger schnell ab.

Mendel, Strelitz und Bauch stellten eine Verminderung der Virulenz von Streptokokken durch Hitzeeinwirkung im Thermostaten fest; sie hielten Ratten, bei denen eine experimentelle Streptokokkeninfektion vorgenommen wurde, eine Stunde lang im Brutschrank bei gleichmäßig erhöhter Temperatur. Diese Ratten blieben am Leben, während andere, die in derselben Weise infiziert, aber der Hitzewirkung nicht ausgesetzt waren, eingingen.

Neufeld weist auf den Unterschied der Virulenz hin, der in Erscheinung tritt, wenn man bestimmte Bakterien einerseits parenteral injiziert und andererseits auf einem der natürlichen Infektion angenäherten Weg dem Versuchstier einverleibt. So kann durch Streptokokken, die man auf die Haut verreibt, der Tod der Tiere hervorgerufen werden, während *per os* große Dosen zugeführt werden müssen, bis die Tiere erkranken. Mit Pneumokokken gelingt die Infektion durch die Haut selten, *per os* nur nach häufiger Wiederholung, während

der subcutane Infektionsweg außerordentlich wirksam ist. Neufeld vertritt die Ansicht, daß die einzelnen Bakterienarten eine spezifische Invasionsfähigkeit besitzen, und daß sie beim Durchtritt durch die Haut oder die Schleimhaut eine Veränderung im Sinne einer Virulenzabschwächung erleiden; im menschlichen Organismus wird beim Durchtritt durch die Rachenschleimhaut die Virulenz, vornehmlich der Streptokokken, in hohem Grade abgeschwächt.

Die im Tierversuch und in vitro durch Chinaalkaloide hervorgerufene Virulenzabschwächung ist von Fr. Meyer auch in vivo bei Menschen beobachtet worden; nach seinen Erfahrungen hatten Streptokokkenstämme, die aus dem Blute von solchen mit schweren Streptokokkeninfektionen behafteten Patienten gezüchtet waren, welche große Gaben von Eucupin erhalten hatten, eine Abschwächung ihrer Tiervirulenz erlitten und die Fähigkeit zur Hämolyse verloren.

Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß Todd auf Blutagarplatten rauhe und glänzende Kolonien hämolytischer Streptokokken differenzierte; diese Unterschiede waren besonders deutlich auf Agarplatten, die auf folgende Weise hergestellt wurden: 1 ccm Blut wird mit 20 ccm abgekühltem, flüssigen Agar vermischt, 2 Minuten im Wasserbad bei 80° belassen und dann zu Platten verarbeitet. Die auf diesem Blutagar zur Entwicklung kommenden matten, glanzlosen Kolonien enthalten immer virulente Streptokokken; bei längerer Fortzüchtung treten neben den matten auch glänzende Kolonien in Erscheinung, welche allmählich über die glanzlosen die Überhand bekommen. Die Virulenz der glänzenden Kolonien ist erheblich abgeschwächt. Die auf Blutagar matten, virulenten Kolonien bilden in der Bouillon einen körnigen Bodensatz, während die avirulenten, glänzenden die Nährbrühe gleichmäßig trüben.

Für die Beurteilung der Veränderlichkeit der Streptokokken sind die folgenden Feststellungen von Todd und Lancefield von Wert; die beiden Autoren konnten nachweisen, daß die durch Fortzüchtung in ihrer Morphologie und Virulenz veränderten Kolonien von *Str. pyog. haemol.* auch in ihrer chemischen Struktur beeinflusst waren; ein großer Teil der aus „matt“-Formen hervorgegangenen „glossy“-Formen hatte die typenspezifische Substanz M verloren.

Aus zahllosen Versuchen ist bekannt, daß sich virulente, hämolyisierende Streptokokken in defibriniertem, menschlichen Blut schnell vermehren, während avirulente, grünwachsende Streptokokken schnell der bactericiden Kraft des Blutes erliegen. Diese Wirkung des normalen Blutes läßt sich, wie Todd nachweisen konnte, durch Zusatz von Patientenserum erheblich ändern; er konnte beobachten, daß virulente, aus einem Fall puerperaler Sepsis gezüchtete Streptokokken von normalem Blute abgetötet wurden, dem homologes Serum der Patientin zugesetzt worden war; diese Wirkung des Serums beruht nach Ansicht von Todd weder auf direktem bactericiden oder opsonischen Einfluß noch auf der Neutralisation von Toxinen, sondern läßt sich so erklären, daß die Virulenz der Streptokokken abgeschwächt wird, und daß die in ihrer Virulenz verminderten Stämme leichter durch das Blut abgetötet werden.

Eine seit vielen Jahren erörterte Frage ist die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Mikroorganismen. Untersuchungen über die abtötende oder wachstumshemmende Wirkung der Röntgenstrahlen auf Bakterien sind von

zahlreichen Autoren angestellt worden; oft waren die Resultate negativ, in manchen Fällen gelang es, bestimmte Einflüsse nachzuweisen; es besteht aber noch keine einheitliche Auffassung darüber, ob die Röntgenstrahlen eine direkt schädigende Einwirkung auf die Keime ausüben.

Schon vor langer Zeit hatten Rieder und auch Holzknecht eine bactericide Wirkung von Röntgenstrahlen auf Streptokokken feststellen können; Rieder prüfte frische Aussaaten und schon zur Entwicklung gelangte Kolonien von Staphylokokken und Streptokokken und sah, daß nach einstündiger Bestrahlung die Bakterien zugrunde gingen. Reuter konstatierte als Folge der Röntgenstrahlen eine Wachstumshemmung, Halberstedter und Meyer machten ähnliche Beobachtungen. Von Klövekorn wurde kürzlich festgestellt, daß bei frischen Kulturen auch durch kleine Bestrahlungsdosen (20—60 S.N.) eine Wachstumshemmung hervorgerufen wurde; eine Abtötung von alten Kulturen erfolgte bei einer Dosis von 110—120 S.N.

Zweifellos sind Unterschiede in der Strahlenmenge, in der Strahlenqualität und in der Art der Bakterien für den Ausfall der in Frage stehenden Versuche von ausschlaggebender Wirkung. Während die ebengenannten Autoren eine mehr oder weniger ausgesprochene Wachstumshemmung von Bakterien durch Röntgenstrahlen feststellen konnten, kam Ruß zu der Ansicht, daß Mikroorganismen auf bestrahlten Kulturmedien ebenso zur Entwicklung kommen wie auf unbestrahlten. Durch die Wirkung der Röntgenstrahlen wurden die Bakterien weder bezüglich ihrer Morphologie noch in ihren biologischen Eigenschaften geschädigt; auch Keime von geringer Widerstandsfähigkeit vermögen eine längere Bestrahlung zu ertragen. Röntgentherapeutische Erfolge können möglicherweise so erklärt werden, daß sich im lebenden Organismus selbst, speziell in den Geweben, Prozesse abspielen, durch welche sekundär bakterientötende oder entwicklungshemmende Einflüsse auf die Keime hervorgerufen werden. Zu ähnlicher Auffassung gelangten Baß und Jaroschka bei der Beurteilung der Wirkung von Röntgenstrahlen auf die experimentelle Streptokokkensepsis. Die Autoren nehmen an, daß die Resistenzsteigerung gegen die Streptokokkeninfektion, die regelmäßig durch die Bestrahlung erzielt werden konnte, auf einer Aktivierung des gesamten retikuloendothelialen Apparates — ausgehend von dem bestrahlten Körperteil — beruht. Auch Geßler erklärt die Beeinflussung von Streptokokkeninfektionen der Maus durch Röntgen- und Ultraviolettstrahlen im Sinne einer Resistenzerhöhung.

Die Virulenz hämolytischer Streptokokken in Uteruscarcinomen und ihre Beeinflussung durch Röntgenbestrahlung wurden von Dehler einer näheren Untersuchung unterzogen. Es konnte im Anschluß an die Bestrahlung eine Verminderung der Virulenz festgestellt werden (Methode von Ruge-Philipp). Dehler meint, daß neben einer direkten Wirkung der Strahlen auf die Streptokokken gleichzeitig gesteigerte Abwehrkräfte des Organismus in Erscheinung treten. Bis zur Abtötung der Streptokokken vergingen nach der Röntgenbestrahlung etwa 5—7 Wochen, nach der Radiumbestrahlung etwas weniger. Zacherl hat ebenfalls Carcinome, in denen virulente Streptokokken nachweisbar waren, mit Röntgenstrahlen oder Radium behandelt und beobachtet, daß die Keime nach der Behandlung zugrunde gingen. Er hält die jeweils zur Anwendung kommende Strahlenenergie für sehr wichtig und empfiehlt, harte Strahlen und ausgiebige Filterung zu benutzen. Bei Verwendung weicher Strahlen und

schwacher Filter besteht die Gefahr, daß durch die Schädigung des Gewebes schwere Entzündungen am Orte der Infektion hervorgerufen werden.

War es nach den eben mitgeteilten Befunden möglich, die Virulenz der Streptokokken *in vitro* und *in vivo* zu schwächen, so ist es andererseits auch gelungen, diese Eigenschaft in ausgesprochener Weise zu steigern.

Eine Erhöhung der Virulenz der Streptokokken ist auf verschiedenem Wege erreicht worden, z. B. durch Tierpassage, in künstlichem Nährboden durch Zusatz chemischer Substanzen, durch Symbiose mit anderen Bakterien, schließlich durch Zusatz von Organstückchen, die in Fäulnis übergegangen waren.

Bekanntlich hatte Marmorek durch fortgesetzte Übertragung von einem Tier auf andere eine so hohe Virulenz hämolysierender Streptokokken erreichen können, daß 1 Milliardstel eines Kubikzentimeters Mäuse bei subcutaner Applikation tötete. Auch Kaninchen erlagen denselben Verdünnungen.

Daß sich die einzelnen Versuchstiere gegenüber virulenten Streptokokken verschieden verhalten, wurde bereits erwähnt; weniger empfindlich als Mäuse und Kaninchen sind Meerschweinchen und Hunde; am widerstandsfähigsten Pferde und Esel. Es ist wichtig zu wissen, worauf Knorr aufmerksam gemacht hat, daß durch fortgesetzte Mäusepassagen nur die Pathogenität für Mäuse zunimmt, für Kaninchen dagegen nicht.

Nach den Angaben von Freund gelingt es unschwer, avirulente, grünwachsende Streptokokken unter dem Einfluß von Rivanol im Subcutangewebe der Maus in virulente, hämolysierende zu überführen.

Friedemann und Deicher erreichten durch Mäusepassage eines Scharlachstreptokokkus (Dickstamm) keine, bei zwei anderen Scharlachstreptokokkenstämmen schon nach wenigen Mäusepassagen eine maximale Virulenzsteigerung. Bei dem einen Stamm wurde gleichzeitig eine starke Erhöhung der Toxinbildung beobachtet, während bei dem anderen durch die Mäusepassage das Toxinbildungsvermögen verloren ging.

Küstner erzielte eine Steigerung der Virulenz durch Züchtung avirulenter Streptokokken in Fleischwasserbouillon, der er faulende Kinderleber und Placentarstücke zugesetzt hatte. Diese Erfahrungen wurden von Bumm und Reist nicht bestätigt.

Ladendorf gelang es, die Virulenz von Streptokokken durch Zusatz zu avirulenten Diphtheriebacillen zu erhöhen. Weiter sind Virulenzsteigerungen durch Einimpfen in experimentell geschädigtes Gewebe beobachtet worden; Gottschlich injizierte zu diesem Zwecke Keime, die im gesunden Subcutangewebe der Maus eine Infektion zu erzeugen nicht fähig waren, Kaninchen ins Kniegelenk oder intravenös nach Anlegen einer künstlichen, unblutigen Extremitätenfraktur; an der Frakturstelle, die als Ort verminderter Widerstandsfähigkeit anzusehen ist, fand infolge der Gewebsschädigung eine Vermehrung auch der avirulenten Keime statt.

Wirth berichtet, daß er bei einigen alten Laboratoriumstämmen durch Einimpfen in Gewebe, welches durch Verbrennung geschädigt war, eine Virulenzsteigerung erreicht habe.

Auf der schon erwähnten Tagung der mikrobiologischen Gesellschaft weist Neufeld in seinem Referat darauf hin, daß die extremste Virulenzsteigerung unter dem Einfluß wiederholter Menschenpassagen früher in chirurgischen und geburtshilflichen Kliniken bei den ausgedehnten Kontaktepidemien

beobachtet werden konnte. Es ist nach seiner Ansicht durchaus möglich, daß auch heute noch die Streptokokken des Rachens und der oberen Luftwege erheblich in ihrer Virulenz gesteigert werden, wenn sie von Mensch zu Mensch übertragen werden. Gewisse Gruppen von Menschen fallen vielleicht der Tröpfcheninfektion mit virulenten Keimen vorzugsweise zum Opfer. Als Beispiel werden die Masern angeführt; die hohe Mortalität von Masernkindern in Krankenhäusern läßt sich so erklären, daß sich die Kinder gegenseitig mit ihren „Katarrherregern“ infizieren. Daß auch erwachsene Masernkranke derselben Gefahr ausgesetzt sind, beweisen die Erfahrungen, die im Kriege in Amerika gemacht wurden; man trennte dort sog. „ unreine Fälle“, d. h. solche mit Mischinfektionen durch hämolytische Streptokokken, von „reinen Fällen“, deren Rachen frei von Str. pyog. haemol. war.

Die Virulenz der Streptokokken, besonders von Str. pyog. haemol., ist aber keineswegs so veränderlich, wie es nach den bisherigen Mitteilungen erscheinen könnte; im Gegenteil sind sowohl aus klinischen Erfahrungen wie aus speziellen Untersuchungen im Laboratorium hinreichend Beispiele über die Konstanz der Virulenz von Streptokokken bekannt.

Bei der Prüfung einer Reihe von Streptokokken von verschiedener Virulenz mit Hilfe der gewebsbiologischen Methode konnten Dold und Müller Stämme feststellen, denen eine große Neigung zur Konstanz der Virulenz innewohnt; bei Stämmen, die durch lange Fortzucht abgeschwächt erschienen, ließ sich die ursprüngliche Virulenz durch wenige Tierpassagen wieder gewinnen. Nach den Untersuchungen von Bürgers und von v. Jettmar erwiesen sich Scharlachstreptokokken in ihrer Virulenz sehr konstant. Bürgers sah Scharlachstreptokokken in getrocknetem Zustand über einviertel Jahr lang voll lebensfähig und virulent bleiben; v. Jettmar beobachtete dasselbe bei Streptokokken, die an Tampons angetrocknet waren, ein halbes Jahr lang.

Für die Erhaltung der Virulenz in künstlichen Nährmedien kommt in erster Linie die regelmäßige Weiterzucht auf frisch hergestelltem Blutagar in Betracht; v. Lingelsheim empfiehlt die Gelatine-Stichkultur, in welcher ein halbes Jahr lang Lebensfähigkeit und Virulenz von Streptokokken konstant erhalten werden konnte. Als weitere Methoden haben sich das Antrocknen von Kulturen an Seidenfäden und ihre Aufbewahrung im Exsiccator (Neufeld) und das Konservierungsverfahren in Serum (Ungermann) bewährt.

Nach Marmorek gelingt es, die Virulenz in Mischungen von zwei Teilen Menschen- oder Pferdeserum und einem Teil Bouillon oder von einem Teil Ascites- oder Pleuraexsudat und zwei Teilen Bouillon zu erhalten.

Es war schon eben darauf hingewiesen worden, daß die Untersuchungen über die Veränderlichkeit der Streptokokken in engem Zusammenhang mit der Frage nach der Artverschiedenheit oder Arteinheit der Streptokokken ständen. Diese Frage ist gerade in der letzten Zeit häufig an der Hand der Befunde experimenteller Untersuchungen lebhaft diskutiert worden.

Einer der überzeugtesten Anhänger der Lehre von der Arteinheit der Streptokokken ist E. C. Rosenow in Rochester, der sich sehr eingehend mit dem Studium der Streptokokken und Pneumokokken und mit Umwandlungsversuchen der ebengenannten Keime befaßt hat. Das Ergebnis dieser Versuche war folgendes: 21 Stämme von Str. pyog. haemol. verschiedenster Herkunft

(Erysipel, Scharlach, puerperale Sepsis, Angina) wurden in *Str. viridans* umgezüchtet, ferner drei in typische Pneumokokken und einer in *Str. mucosus*.

17 Stämme von *Str. viridans* aus Blut und Tonsillen von subakuter Endokarditis und 2 aus Milch ließen sich in Pneumokokken, 2 von diesen in *Str. mucosus* umwandeln. Bei 11 Stämmen von Pneumokokken (aus Sputum, Blut und Lungen von Pneumoniekranken) konnte das Wachstum so beeinflußt werden, daß sie mit hämolytischen Streptokokken identisch wurden; 7 nahmen die Eigenschaften von *Str. viridans* an.

5 Stämme von *Str. mucosus* und 5 *Str. rheumaticus*-Stämme ließen sich zu hämolytischen Streptokokken umzüchten.

Für das Gelingen künstlicher Umwandlungen hält R. die Verwendung von Kulturen mit wechselnder Sauerstoffspannung und verschiedener Salzkonzentration, ferner die Züchtung in Symbiose mit anderen Bakterien, z. B. *Bacillus subtilis*, die Kultivierung auf ausgetrocknetem Blutagar für wichtige Vorbedingungen. Die Veränderungen, die er *in vitro* eintreten sah, hatten retrogressiven Charakter, während die im Tierversuch beobachteten progressiv waren, d. h. Virulenz, Gärungsvermögen, Wachstumscharakter, Kapselbildung usw. nahmen zu, während *in vitro* das Gegenteil der Fall war. Die Reihenfolge, in der die verschiedenen Mutationsformen erzielt werden konnten, war folgende: *Str. pyog. haemol.*, *Str. rheumaticus*, *Str. viridans*, *Pneumococcus*, *Str. mucosus*. Als besonders geeignet für erfolgreiche Umzüchtungen werden junge, wenig virulente Kulturen angesehen.

Gegen die Lehre der Artverschiedenheit der Streptokokken wurden in den letzten Jahren mit Nachdruck neuere Untersuchungen von Morgenroth und seinen Mitarbeitern Schnitzer, Berger, Engelmann, Jacub, Silberstein ins Feld geführt, durch die angeblich die Einheit von Streptokokken und Pneumokokken sichergestellt sein soll.

Es soll den Autoren mit großer Regelmäßigkeit möglich gewesen sein, Pneumokokken in Streptokokken zu überführen. Sie erreichten das

1. durch Vorbehandlung von Pneumokokken mit Trockenhefe oder Tierkohle und nachträglicher Einwirkung von Optochin auf die vorbehandelten Keime;

2. durch Einwirkung von Optochin, das an Hefezellen gebunden ist, *in vitro* auf Pneumokokken.

Der Übergang der Pneumokokken in Streptokokken vollzieht sich angeblich von einer sog. Modifikation A über die Modifikation B (identisch mit dem „grünen Streptokokkus“) zu der Modifikation C („hämolytischer Streptokokkus“).

Es gelingt in etwa 80% der Fälle, das typische Verhalten der Pneumokokken zu verändern, wenn man sie 18–24 Stunden bei 37° im Brutschrank in einer Serumbouillon beläßt, die einen Zusatz von 10% Trockenhefe oder Tierkohle enthält. Die in solchen Medien bebrüteten Pneumokokken besitzen noch die charakteristischen Merkmale echter Pneumokokken, insonderheit Lanzettform, Kapsel, Gallelöslichkeit und eine hohe Virulenz für weiße Mäuse; andererseits haben sie eine tiefgreifende Veränderung erfahren, welche sich in ihrem Verhalten gegen Optochin ausdrückt. Pneumokokken in einem derartigen Zustand werden als Modifikation A bezeichnet.

Verimpft man nämlich solche Stämme nach dem Aufenthalt in Hefe oder Tierkohle auf Blutagar und in hefefreie Serumbouillon und prüft sie dann in

der üblichen Weise im Reagensglasversuch mit Optochin, so erfolgt schon bei relativ starken Konzentrationen, zwischen 1: 8000 bis 1: 64 000, Wachstum. Die Art des Wachstums unterscheidet sich schon makroskopisch von der sonst üblichen Entwicklung der Pneumokokken in Serumbouillon, denn die Kulturen wachsen klar mit starkem flockigen oder krümeligen Bodensatz. Überträgt man aus diesen Röhrchen auf Blutagar, so erhält man atypische Kolonien, die durch zartes Wachstum kalottenartig erhabener Kolonien mit grüner Verfärbung des Blutagars gekennzeichnet sind.

Diese atypischen Pneumokokken werden als Modifikation B bezeichnet. Sie unterscheiden sich morphologisch von der Stammform durch die Bildung oft sehr langer, gewundener Ketten, in denen die Kugelform vorwiegend ist. Vor allem sind sie aber charakterisiert durch den Verlust der Gallelöslichkeit und einen Sturz der Virulenz. Diese Stämme sind für Mäuse fast avirulent, und nur bei Anwendung sehr hoher Infektionsdosen gelingt es, im Subcutangewebe der Maus Phlegmonen hervorzurufen.

Durch Züchtung in Hefe bzw. kohlehaltiger Serumbouillon wird also die Stammform der Pneumokokken so beeinflusst, daß unter nachfolgender einmaliger Optochinbehandlung die Modifikation B entsteht.

Morgenroth und Schnitzer erhielten mit 15 verschiedenen Stämmen in 29 Versuchen 22 mal, also in 75<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, die B-Form; sie stellt einen für Mäuse apathogenen, in Galle unlöslichen, gegen Optochin unempfindlichen Keim dar, der auf der Blutplatte grün wächst, Nährbrühe nicht trübt und einen stark flockigen Bodensatz bildet.

Von der Modifikation B soll ein Rückschlag zur Stammform möglich sein.

Häufig geht die Veränderung, die zur Modifikation B geführt hat, weiter und führt entweder bei gewöhnlicher Fortzüchtung — in regelmäßigem Wechsel Serumbouillon, Blutagar, Serumbouillon — oder bei subcutaner Injektion von Mäusen mit relativ großen Dosen zur Modifikation C, die mit Str. pyog. haemol. identisch sein soll. Gelegentlich soll der Übergang zur Modifikation C bei der Wiederholung des Reagensglasversuches mit Rivanol und weiterhin, analog den von Freund mitgeteilten Befunden an grün wachsenden Streptokokken, im subcutanen Desinfektionsversuch mit Rivanol erfolgen.

Die Modifikation C wurde von Morgenroth, Schnitzer und Berger bei 7 von den 22 Modifikationen B erhalten. Sie soll die typischen Merkmale des Str. pyog. haemol. aufweisen, wächst auf Blutagar mit mehr oder minder starker Hämolyse, ist in Galle unlöslich und optochinunempfindlich; sie besitzt das Vermögen, im Subcutangewebe am Bauch der Maus, meist noch in starken Verdünnungen von 1:10 000 bis 1:100 000, eine Phlegmone zu bilden und weist vor allem die für die hämolytischen Streptokokken charakteristische hohe Rivanolempfindlichkeit auf.

Der Übergang der Pneumokokkenstammformen in die Modifikation A und B sowie ihre Umwandlung in die Modifikation C soll sich auch dann vollziehen, wenn man Trockenhefe oder Tierkohle gleichzeitig mit dem Optochin einwirken läßt. Über die Technik dieses Bindungsversuches mit Optochin-Trockenhefe ist im Original nachzulesen.

Weiterhin kann auch durch fortgesetzte Optochinbehandlung in vitro, z. B. beim sog. Festigungsverfahren, die Umwandlung in die Modifikation B erzielt werden. Es sollen dazu 10—20 Optochinpassagen erforderlich sein.

Außer bei den eben geschilderten Versuchsanordnungen kommt es auch unter anderen Bedingungen zu der für die Umwandlung der Pneumokokken wichtigen Modifikation A, z. B. im Tierexperiment, im Verlauf von Pneumokokkeninfektionen am Menschen und ferner während längerer kultureller Fortzucht (Berger und Jacub).

Im Tierexperiment lassen sich durch das Verfahren der kurz dauernden Tierpassage innerhalb weniger Stunden nach intraperitonealer Infektion von Mäusen mit echten Pneumokokken aus Bauchhöhle und Organen der Mäuse A- und B-Modifikationen züchten.

Die Mäuse wurden intraperitoneal mit 0,3 ccm von verdünnten, 20stündigen Serumbouillonkulturen infiziert und analog den optimalen Methoden für die Mutation der Streptokokken in verschiedenen zeitlichen Abständen getötet. Es folgte bakteriologische Untersuchung von Herzblut, Bauchhöhle und Niere. Bei der Prüfung der von Einzelkolonien angelegten Kulturen im Reagensglas mit Optochin kam es zum Auftreten der Modifikation B. Daraus wird der Schluß gezogen, daß im Tierkörper teilweise der Übergang in die Modifikation A vor sich geht.

Aber auch ohne Optochineinwirkung im Tierkörper allein kann die Veränderung im Laufe der ersten Stunden nach der Infektion zur Entstehung der Modifikation B weitergeführt werden (das soll am besten durch Herabsetzung der Infektionsdosis erreicht werden). Der Zeitraum der ersten 2 Stunden nach der Infektion soll das Optimum darstellen.

Zur weiteren Steigerung der Ausbeute an Modifikationen im Tierversuch soll die Verwendung von Stämmen, die bereits die Eigenschaften der A-Modifikationen erworben haben, dienen. Benutzt man eine große Infektionsdosis, so kommt es im Tierversuch ohne Optochin auch zum Auftreten von C-Modifikationen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß es angeblich durch kurzdauernde Tierpassage leicht gelingt, A- und B-Modifikationen und unter besonderen Bedingungen auch C-Modifikationen zu erzielen.

Je nach der Stabilität der Streptokokken sollen verschieden intensive Beeinflussungen erforderlich sein, um die Modifikationen entstehen zu lassen. Ist der Zustand stabil, so ist eine nachträgliche Optochinbehandlung, ist er labil, so ist nur die Fortzucht notwendig.

Auch aus pneumonischem Sputum ließen sich A-Modifikationen züchten und zwar stabile und labile Formen (Engelmann und Berger). Dieser im menschlichen Organismus mit der Entstehung der A-Modifikationen eingeleitete Modifikationsprozeß kann angeblich auch im Organismus zu Ende geführt werden, d. h. es soll zur Bildung hämolytischer Streptokokken kommen. So berichten Berger und Engelmann, daß aus dem Sputum eines Pneumoniekranken neben vielen Pneumokokken auch drei Kolonien hämolytischer Streptokokken zur Entwicklung gekommen waren. Aus der näheren Untersuchung geht hervor, daß die Pneumokokken in hämolytische Streptokokken übergingen und daß die letzteren in *Str. viridans* umschlugen; diejenigen Kolonien, die auf der Blutplatte die Wuchsform grüner Keime annahmen, sollen später mäusepathogene Pneumokokkenkolonien abgespalten haben.

Berger und Engelmann halten diese hämolytischen Streptokokken für zu Ende geführte Modifikationen der Pneumokokken. „Ihr genetischer

Zusammenhang mit den Pneumokokken tritt durch den über den Weg der grünen Streptokokken erfolgten Rückschlag in Pneumokokken deutlich zutage“.

Die eben mitgeteilten Beobachtungen werden als Stütze der Annahme Morgenroths betrachtet, daß die Modifikationen für den Ablauf der menschlichen Pneumonie von wesentlicher Bedeutung sind.

Weiterhin beobachtete Engelmann die Umwandlung eines Str. pyog. haemol. in einen Pneumokokkus, die auf folgendem Wege vor sich gegangen war: Bei Prüfung eines aus einem Kieferempyem stammenden Streptokokkus im Mäuseversuch ergab die Abimpfung neben hämolytischen auch grüne Kolonien, welche sich bei näherer Prüfung als Pneumokokken erwiesen und agglutinatorisch dem Typ 3 angehörten. Bei Wiederholung des Versuchs nach 3 Tagen kamen keine Pneumokokken, sondern nur avirulente, grüne Streptokokken aus dem subcutanen Gewebe zur Entwicklung. Dieser Befund wird so erklärt, daß die Modifikationsbildung vom Alter der Kulturen abhängig ist, daß frische Stämme mehr zur Bildung virulenter, ältere mehr zur Bildung avirulenter Modifikationen neigen.

Das Vorkommen von Pneumokokken sowie von Streptokokken im grünen und hämolytischen Zustand auf der Schleimhaut der gesunden und kranken Respirationswege, ihre Variabilität, sowie der Übergang der Pneumokokken zu Streptokokken und von Streptokokken zu Pneumokokken spricht nach Ansicht von Engelmann für die Richtigkeit der Annahme, daß die Trias: hämolytische Streptokokken, grüne Streptokokken, Pneumokokken nicht der Ausdruck einer zufälligen Symbiose, sondern eines engen genetischen Zusammenhanges ist.

In einer weiteren Arbeit berichten Berger und Engelmann über die Änderungen des serologischen Typs bei einem Pneumokokkus. Die Stammform gehörte dem Typ 3 an, während die Modifikation A den serologischen Charakter von Typ 2 erworben hatte. Als besonders interessant wird hervorgehoben, daß die Typenänderung bei einer Modifikation stattfand, welche alle kulturellen und biologischen Merkmale der Stammform aufwies.

Diese Untersuchungsergebnisse der Morgenrothschen Schule sind zwar bisher nur von wenigen Autoren nachgeprüft worden, wurden aber von zahlreichen Forschern, namentlich von Unitariern, ohne weiteres als Schlußstein in der Beweisführung für die Arteinheit der Streptokokken und Pneumokokken angesehen.

Heim und Schlirf kamen dagegen zu folgendem Resultat: Der den beiden Autoren von Schnitzer als Modifikation B überlassene Stamm war grundsätzlich verschieden von einem Str. lanceolatus und konnte nicht als Variation eines Pneumokokkus anerkannt werden. Er stimmte auch mit keiner bekannten Streptokokkenart überein.

Ein ebenfalls überwiesener, als Modifikation C bezeichneter Stamm war kein Str. pyog. haemol., sondern zeigte in Lackmusmilch Reduktase und wurde als ein Milchsäurestreptokokkus identifiziert, der sich von einem echten Str. lactis (Heim) nur durch ein geringeres Säuerungsvermögen und durch die Fähigkeit, auf Pferdeblutagar geringere Hämolyse zu bilden, unterschied.

Nachprüfungen der Umwandlungsversuche an 10 Stämmen von Str. lanceolatus ergaben neunmal negative Resultate; nur einmal wurden Streptokokken

gezüchtet, welche mit einer von Morgenroth, Schnitzer und Berger gekennzeichneten Umwandlungsform übereinstimmten; Heim und Schlirf konnten aber nachweisen, daß diese Streptokokken nicht Zustandsänderungen des Ausgangsstammes (*Str. lanceolatus*) darstellten, sondern daß es sich um Keime handelte, welche aus der Hefe stammten, also als Verunreinigung zu betrachten waren. Eine einmalige, einhalbstündige Behandlung im Dampf genügt nach Heim und Schlirf nicht, die Keimfreiheit der Hefe herbeizuführen und die in ihr enthaltenen Streptokokken abzutöten.

Die beiden Autoren vertreten daher die Ansicht, daß auch die von Morgenroth, Schnitzer und Berger beschriebenen Modifikationen nicht als umgewandelte Pneumokokken, sondern als Verunreinigungen aufzufassen sind, die entweder aus der Hefe oder aus der Tierkohle stammten oder auf eine andere, unbekannte Art in die Kulturmedien gelangten.

Die Beobachtungen von Heim und Schlirf, daß in der Hefe, welche der Bouillon zugesetzt wurde, Spontanstreptokokken vorkommen, und daß die halbstündige Erhitzung im strömenden Dampf nicht immer genügt, die Streptokokken abzutöten, erscheinen uns besonders wichtig, weil sie die Beweisführung der Morgenrothschen Schule zu entkräften instande sind.

Gegen die Behauptung, daß die bei den Umwandlungsversuchen gefundenen Streptokokken keine Varianten des Pneumokokkus seien, sondern aus dem Hefezusatz stammten, wendet sich Silberstein vom Robert Koch-Institut; er gibt zu, daß das spontane Vorkommen von Streptokokken in der Hefe auch in Berlin beobachtet wurde; es seien aber nie Versuche angesetzt worden, denen nicht gründlichste Kontrolle der Hefesuspensionen hinsichtlich ihrer Sterilität vorausgegangen wären.

Nach einem Hinweis auf die Erfahrungstatsache, daß auch in Versuchsanordnungen ohne Hefe der Übergang von Pneumokokken in Streptokokken zu erzielen sei, berichtet Silberstein über Untersuchungen, die auf die Einwendung von Heim und Schlirf hin vorgenommen wurden. Ein Pneumokokkus vom Typ 4 wurde *in vitro* der Einwirkung von Optochin unterworfen; es kam bei einer Konzentration des Optochins 1:40 000 zur Abspaltung feiner, grauer Kolonien, welche aus großen, runden Kokken bestanden, die galleunlöslich waren, Inulin nicht vergärten und von Optochin in Verdünnung 1:10 000 nicht beeinflußt wurden. Diese Keime wurden als Modifikation B angesehen. Durch Fortzüchtung in Serumbouillon und Blutagar schlugen sie in einen auf der Blutagarplatte stark hämolysierenden Streptokokkus um. Letzterer zeigte angeblich alle charakteristischen Merkmale eines *Str. pyog. haemol.* und wurde als Modifikation C des Pneumokokkus bezeichnet.

Auch dieser Stamm wurde in Einzelkulturen zerlegt und einer kurzdauernden Tierpassage unterworfen. Aus der Niere der Maus, die mit 0,3 ccm einer 24stündigen Serumbouillonkultur in einer Verdünnung 1:100 000 intraperitoneal infiziert und 4 Stunden nach der Infektion getötet war, ließen sich neben fünf hämolytischen drei flache, olivgrüne, gedellte Kolonien isolieren; es handelte sich bei letzteren um lanzettförmige Kokken, die in *Natr. tauroch.* aufgelöst wurden, Kapseln zeigten, Inulin vergärten und eine relativ große Optochinempfindlichkeit aufwiesen.

Es war also der Übergang eines Pneumokokkus 4 in einen virulenten hämolytischen Streptokokkus beobachtet worden, der wiederum in einen

Pneumokokkus umschlug; dieser zurückgeschlagene Pneumokokkus gehörte nicht mehr dem Typ 4, sondern dem Typ 1 an.

Silberstein wirft dann Heim vor, er hätte sich in der Widerstandsfähigkeit der Streptokokken geirrt und führt Versuche an, bei denen 2 ccm einer 10%igen Hefeemulsion (1 g Levurinoase und 10 ccm Aqua dest.) mit einer Öse Blutagar-kultur von Streptokokken beimpft und verschieden lange (5 Minuten, 10 Minuten usw. bis zu einer halben Stunde) erhitzt wurden. Vor und nach der Erhitzung erfolgte Abimpfung auf Blutagar und Serumbouillon.

Es zeigte sich hierbei, daß sämtliche Stämme in Hefesuspension bereits nach 5 Minuten der Hitzeeinwirkung abgetötet waren. Die Angaben von Heim und Schlirf, daß die halbstündige Erhitzung die Grenze darstelle, innerhalb welcher die Abtötung erfolgen könne, öfter aber auch nicht erfolge, wird als unrichtig bezeichnet und als Einwand gegen die Ergebnisse der Morgenrothschen Schule nicht anerkannt.

Als Antwort auf diese Arbeit Silbersteins gibt Heim noch einmal eine eingehende Begründung seines ablehnenden Standpunktes.

Auch H. A. Reiman hat am Rockefeller Institut die Variationsversuche nachgeprüft und die Behauptung, daß echte Pneumokokken durch Züchtung in Hefe und Optochin in *Str. viridans* übergehen können, widerlegt. Bei Anwendung des Hefe-Optochin-Verfahrens (Medien mit Hefe-Optochin, Hefe allein oder Optochin allein) bildeten sich auf Blutagar Kolonien, die dem *Str. viridans* ähnlich waren, in Wirklichkeit aber Pneumokokken darstellten, allerdings modifizierte oder abgeschwächte Formen. Sie unterschieden sich von der sog. B-Modifikation dadurch, daß sie noch über ein deutliches Maß von Gallelöslichkeit verfügten; sie lösten sich in Galle und *Natr. taurochol.* nur schwerer als typische Pneumokokken, während echte *Viridans*stämme bekanntlich vollkommen galle-unlöslich sind. Außerdem wurden diese atypischen Pneumokokken beim Stehen im Brutschrank in Kochsalzlösung schnell aufgelöst bzw. verfielen sie ebenso wie die typischen Pneumokokken schnell der Autolyse, während Streptokokken dies nur sehr langsam tun.

Nach den Erfahrungen Reimans bilden sich bei der Züchtung von echten Pneumokokken, deren typische Kolonien glatt (smooth) sind, in Immuns Serum oder unter anderen Bedingungen sog. rough-Formen, d. h. rauhe Ansiedlungen, welche kapsellos sind, eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Galle besitzen und Mäusepathogenität und Typenspezifität verloren haben.

Reiman glaubt, daß die Modifikation B der ebenerwähnten rough-Form des Pneumokokkus entspräche. Diese Annahme dürfte aber nicht richtig sein. So wendet auch Silberstein dagegen ein, daß die Gallelöslichkeit, die nach Reiman den rough-Formen bei erhöhter Konzentration des *Natr. tauroch.* zukommt, für die Modifikation B nicht zutrifft. Silberstein ist der Ansicht, daß die rough-Form des Pneumokokkus eine Zwischenstellung zwischen dem Pneumokokkus und der Modifikation B einnimmt.

Jedenfalls ist es auch Reiman nicht gelungen, durch Einwirkung von Hefe und Optochin auf Pneumokokken Streptokokken zu erhalten. Es war ihm auch nicht möglich, die Angaben von Morgenroth, Schnitzer und Berger zu bestätigen, daß hämolytische Streptokokken durch Einwirkung von Rivanol, das an Trockenhefe, rote Blutkörperchen und Hautpulver

gebunden war, besondere Neigung zur Vergrünung und zur Abspaltung avirulenter, anhämolytischer Formen aufweisen.

Die Befunde Reimans stellen somit nicht, wie Silberstein meint, eine Bestätigung der Versuche von Morgenroth dar, sondern bedeuten im Gegenteil ebenfalls eine Ablehnung.

Von großem Interesse sind ferner die Beobachtungen Oppenheimers an Stämmen von *Str. mucosus haemolyticus* (s. S. 279). Es handelt sich um 10 Stämme von Streptokokken, die auf der Blutplatte ohne Hämolyse wuchsen, dem Mucosustyp entsprachen und erst bei eingehender Untersuchung als Angehörige der Gruppe des *Str. pyog. haemol.* zu identifizieren waren. „In sämtlichen zur Differenzierung herbeigezogenen Kriterien, mit einziger Ausnahme der Blutplatte, verhielten sich die untersuchten atypischen Streptokokken genau gleich wie gewöhnliche hämolytische Streptokokken.“ Auf der Blutplatte unterschieden sich die in Frage stehenden Stämme von *Str. pyog. haemol.*

1. durch Größe und Form der oberflächlichen und tiefen Kolonien,
2. durch ihr Schleimbildungsvermögen,
3. durch ihr Verhalten gegenüber den roten Blutkörperchen.

Die Umwandlung dieser atypischen Stämme in typische Pyogenesstämmen gelang angeblich durch einmalige Überimpfung und Züchtung auf der „serumfreien Blutplatte“.

Oppenheimer ist der Ansicht, daß die atypischen Formen einer besonders hohen Empfindlichkeit gegenüber menschlichem Normalserum *in vitro* ihre Entstehung verdanken. Er faßt die Stämme von *Str. mucosus haemolyticus* als Modifikationen von *Str. pyog. haemolyticus* auf, die mit verschiedenen stark ausgebildeten, fixierten, aber reversiblen Eigenschaften ausgestattet sind.

Überblickt man die vielen experimentellen Untersuchungen, die über die Veränderlichkeit von Streptokokken im Laufe der letzten Jahre angestellt worden sind, so muß man zugeben, daß es möglich ist, hämolysierende Streptokokken zeitweise in den anhämolytischen Zustand überzuführen; es gelang vielen der eben erwähnten Autoren, das Verhalten hämolysierender Streptokokken gegenüber Blutkörperchen und Blutfarbstoff zu ändern; ebenso ließ sich häufig auf künstlichem Wege eine Änderung der Virulenz hämolysierender und grünwachsender Streptokokken erzielen.

Bei Untersuchungen, die von uns über die Variabilität der Streptokokken vorgenommen wurden, haben wir folgende Fragestellungen zugrundegelegt:

1. Gelingt es ausnahmslos, alle Stämme von *Str. pyog. haemol.* zum Hämolyseverlust zu bringen?
2. Ist die experimentelle Vergrünung immer mit einer Virulenzverminderung verbunden?
3. Ist der angezüchtete Zustand der Vergrünung und des Virulenzverlustes reversibel?
4. Ist der experimentell vergrünte *Str. pyog. haemol.* identisch mit dem *Str. viridans*?
5. Welche Bedeutung haben die Ergebnisse für die Frage der Arteinheit oder Artverschiedenheit der Streptokokken?
6. Was bedeuten die Resultate rein bakteriologischer Studien für die Pathologie und Pathogenese menschlicher Erkrankungen?

Wir sind dabei zu folgendem Urteil gekommen: I. E. F. Müller war es an unserer Klinik nicht möglich gewesen, die bei puerperaler Sepsis gezüchteten Stämme von *Str. pyog. haemol.* durch Tierpassage zum Hämolyseverlust zu bringen. Es gelang ihm nur bei Stämmen, die aus leichten, peripheren Wundinfektionen, von Tonsillen und von der Haut gewonnen waren.

Bei 35 virulenten Stämmen, die aus Blut, Cervix und Metastasen bei puerperaler Sepsis gezüchtet waren, wurden Abspaltungen grüner Keime im Tierversuch nicht beobachtet; nur bei vier Stämmen von *Str. haemol. lentus* sahen wir neben hämolytischen auch grüne Kolonien bei den Abimpfungen aus dem Peritoneum und aus der Niere von weißen Mäusen (Lehmann).

Weiterhin haben wir Abspaltungen grüner Kolonien von hämolytischen Ausgangsstämmen niemals durch Beeinflussung von Rivanol feststellen können.

Bei der Prüfung von 90 Stämmen von *Str. pyog. haemol.* in Milch sahen wir, daß nur bei 3 Stämmen eine 5tägige Passage durch Milch zum Verlust der Hämolyse und zur Bildung eines grünen Farbstoffes geführt hatte. Es handelte sich hierbei um drei aus dem Rachen Gesunder isolierte Stämme.

Wir glauben daher, daß bei weitem nicht alle Stämme von *Str. pyog. haemol.* durch Tierpassage oder durch Aufenthalt in einem besonderen Nährboden eine Änderung ihres Wachstums erfahren, eine Ansicht, die auch von Grinnell vertreten wird, der nur bei bestimmten Stämmen eine Veränderlichkeit feststellen konnte. Ebenso beobachtete Andrei durch Passagen in Pferdeserum, Milch und durch Mäusepassage nur in seltenen Fällen das Auftreten von Modifikationen, die sich nicht als konstant erwiesen.

Bei der Beurteilung hämolyzierender Kolonien, gerade im Rahmen von Umzüchtungsversuchen, ist unbedingt die mikroskopische Kontrolle heranzuziehen, um Verwechslungen mit einem hämolyzierenden *Str. viridans* zu vermeiden, worauf auch Frobisher und Denny nachdrücklichst hinweisen. Nach der Erfahrung auch dieser Autoren beruhen viele Irrtümer über Umwandlung des  $\beta$ -Typ in den  $\alpha$ -Typ darauf, daß man Stämme von *Str. viridans* mit einem hellen Hof für *Str. pyog. haemol.* gehalten hat.

2. Die wenigen Stämme, bei denen wir einen Hämolyseverlust erzielten, besaßen im allgemeinen eine geringere Pathogenität für Mäuse als die Ausgangsstämme; bei der Prüfung im Virulenzversuch nach Schottmüller wurden die grünwachsenden Modifikationen entsprechend den Ausgangsstämmen nicht abgetötet, mit Ausnahme von nur zwei Stämmen, die der Bactericidie erlagen. Die „vergrünenden“ Stämme zeigten also das für *Str. pyog.* typische Zeichen der Resistenz gegenüber der bakteriziden Wirkung des defibrierten Blutes.

Wie weit die Hämolyse an sich als Gradmesser der Virulenz aufzufassen ist, wird später eingehender berücksichtigt werden.

3. Bezüglich der Dauer der Erhaltung der angezüchteten Eigenschaften machten wir die Beobachtung, daß bei der Fortzüchtung die „vergrünenden“ Keime meist ihr Hämolysevermögen wiedererlangten, eine Erfahrung, die auch von Wirth bestätigt wird. Ebenso steigerte sich die Tiervirulenz mit dem Wiederauftreten der Hämolyse. Die Prüfung der wieder hämolytisch gewordenen Kolonien im Bactericidieversuch ergab dasselbe Verhalten wie das der Ausgangsstämme.

Andere Autoren geben an, daß die Rückverwandlung schwierig oder erst nach vielen Platten- oder Tierpassagen möglich sei.

Kuczynski und Wolff machen einen Unterschied zwischen reparabel geschädigten „hämolytischen Streptokokken“ (Pseudoviridans) und irreparabel geschädigten (Viridans), je nach dem die „vergrünenden“ Keime durch mindestens dreimaliges Überimpfen auf Blutagar die Fähigkeit zum Hämolysieren auf Blutagar wieder erlangen oder dauernd Grünfärbung beibehalten.

4. Die Frage, ob es sich bei den grünwachsenden Keimen um den Viridans handelt, ist nach den eben geschilderten kulturellen Eigenschaften und nach dem Verhalten im Virulenzversuch zu verneinen. Als weitere Stütze unserer Ansicht dient die Tatsache, die auch Wirth besonders betont, daß der echte Viridans und die grünwachsenden Abspaltungen auf den verschiedensten Nährböden ein durchaus verschiedenartiges Verhalten zeigen.

Ein seinerzeit E. F. Müller von Kuczynski zur Verfügung gestellter vergrüner Stamm 314 v unterschied sich von unseren Viridansstämmen dadurch, daß er vom defibrinierten menschlichen Blut nicht abgetötet wurde und keine Ketten bildete.

Nun hat allerdings Hubert mitgeteilt, daß die frisch „vergrünenden“ Stämme im Bactericidieversuch nach Schottmüller abgetötet wurden, daß aber nach  $2-4 \times 24$ stündiger Bebrütung die grünen Keime wieder nachweisbar gewesen seien. Das spricht gegen die Annahme von Viridans und war bei unseren echten Viridansstämmen niemals der Fall.

Die Ansicht Schnitzers, derjenige von den vier vergrünenden Typen, der bei der Fortzüchtung schnell eingeht, sei identisch mit *Str. viridans*, wird durch unsere Erfahrungen an zahlreichen Stämmen, die sich monatelang fortzüchten ließen, widerlegt.

Legt man sich die Frage vor, welche Bedeutung die experimentell hervorgerufenen Veränderungen von Streptokokken und die angeblich gelungenen Umzüchtungen von Pneumokokken in Streptokokken (Morgenroth, Schnitzer, Berger), sowie von Streptokokken in Pneumokokken (Rosenow) für das Problem der Arteinheit oder Artverschiedenheit der Streptokokken besitzen, so läßt sich folgendes dazu sagen: Es gelingt zwar, wie wir selbst beobachtet haben, bestimmte Eigenschaften hämolysierender und anderer Streptokokken auf verschiedene Weise zu beeinflussen; diese Änderungen sind nicht konstant, sondern reversibel; der Artcharakter solcher Stämme bleibt trotz der vorübergehenden Beeinflussung erhalten; denn neben den einer Veränderung zugänglichen Eigenschaften bleiben eine Reihe konstanter Symptome bestehen, welche wohlcharakterisierte Unterscheidungsmerkmale darstellen. Wir betonen noch einmal, daß ein *Str. pyog. haemol.*, dessen Hämolysierungsfähigkeit verändert oder zeitweise aufgehoben wird, dadurch kein *Str. viridans* geworden ist. Die Angaben über die Umwandlung der einen Streptokokkenart in eine andere bedürfen noch weitgehender Bestätigungen, ehe sie als Beweis für die Lehre der Arteinheit verwertet werden können.

Heim hat, wie wir schon mitgeteilt haben, Pneumokokken nicht in Streptokokken verwandeln können.

Auch wir haben an unserer Klinik Nachuntersuchungen vorgenommen; Herr Schnitzer hatte 1925 die Liebenswürdigkeit gehabt, uns eine sog. Modifikation B in Serumbouillon zu übersenden. Der betreffende Stamm trug die Bezeichnung: „*Str. vom  $\alpha$ -Typ*“.

Nach der ersten Überimpfung aus der Serumbouillon auf Blutagar zeigte der Stamm ein von dem üblichen Verhalten eines *Str. viridans* so differentes kulturelles Aussehen, daß wir den Eindruck hatten, die Kultur wäre durch den von uns isolierten Stamm verunreinigt.

Nach dieser Feststellung übersandten wir Herrn Schnitzer die durch Abimpfung aus der uns übermittelten Originalkultur erhaltene Generation zur Überprüfung. Der von uns gezüchtete und als *Diplococcus crassus* erkannte Stamm wurde von Herrn Schnitzer als identisch mit dem uns überwiesenen Stamm bezeichnet und erneut als Streptokokkus vom  $\alpha$ -Typ identifiziert. Gleichzeitig versicherte Herr Schnitzer, mehrmals solche Stämme aus dem Blute von Patienten mit Endocarditis lenta gezüchtet zu haben.

Jedenfalls konnte die Annahme, der betreffende Stamm sei ein Streptokokkus vom  $\alpha$ -Typ, von uns nicht bestätigt werden.

Schottmüller hat diese Tatsache 1927 in einer Arbeit über dentale fokale Infektion im Zusammenhang mit einer Kritik der Ansichten Rosenows über die Artverschiedenheit der Streptokokken erwähnt und darauf hingewiesen, daß der uns übersandte Stamm keine Ketten bildete. Dem von uns beobachteten Merkmal der fehlenden Kettenbildung wurde von Schnitzer — unter Beifügung eines Mikrophotogramms aus der Zeit, in welcher uns die Kultur übersandt war, — entgegengehalten, daß Präparate aus der Serumbouillon rundliche, zum Teil längliche Kokken erkennen ließen, die in Diploformen und in kurzen, aber auch längeren Ketten angeordnet waren. Daraufhin wurde der 2 Jahre vorher überwiesene Stamm von uns einer erneuten Prüfung unterzogen; wir hatten den Stamm inzwischen 2 Jahre lang in Serum nach Ungermann konserviert; es konnte dabei auch von uns festgestellt werden, daß der Stamm nach dem 2jährigen Aufenthalt in Serum Ketten zu bilden imstande war<sup>1</sup>. Diese Beobachtung ändert aber nichts an unserer eben formulierten Feststellung, daß der uns im Jahre 1925 überwiesene Stamm (angeblich Streptokokken vom  $\alpha$ -Typ) nach unserer Ansicht kein *Str. viridans* war.

Wir haben dann weiter nicht erreicht, Pneumokokken, die aus frischem Pneumoniesputum gezüchtet waren, in bestimmte Modifikationen bzw. in Streptokokken umzuwandeln.

Die Ansichten von Engelmann und Berger über die Spontanbildungen der Modifikationen und über die Umwandlung im Körper selbst, ohne Umweg über die Kultur, die sich auf Untersuchungen von Pneumoniesputum gründen, scheinen uns schon deswegen nicht ohne weiteres beweiskräftig zu sein, weil erfahrungsgemäß die verschiedenartigen Mundstreptokokken trotz des Waschens der Sputa nicht mit Sicherheit völlig ausgeschaltet werden können.

Umwandlungen von *Str. pyog. haemol.* über *Str. viridans* in *Str. lanceolatus* haben wir, wie von vornherein zu erwarten war, trotz zahlreicher Tierversuche an weißen Mäusen nicht ein einziges Mal gesehen.

Das Nebeneinander von Pneumokokken, *Str. viridans* und *Str. pyog. haemol.*, z. B. im Sputum, berechtigt nach unserer Ansicht keineswegs zu der Annahme eines genetischen Zusammenhangs dieser verschiedenartigen Keime.

Ebenso konnten wir in dem klinischen Verlauf bestimmter Pneumokokkeninfektionen eine praktische Bestätigung der experimentellen Untersuchungen

<sup>1</sup> Wir halten uns zu dieser Mitteilung gegenüber den Ausführungen von Herrn Schnitzer für verpflichtet.

nicht feststellen, etwa in dem Sinne, daß im konkreten Krankheitsfall ein Wechsel im Befinden oder das Auftreten von Komplikationen durch Bildung von Modifikationen oder Umwandlungen der anfänglichen Erreger zu erklären wären.

Demme stellte bei der Prüfung von Streptokokken des weiblichen Genitaltraktes fest, daß eine Konstanz ihrer kulturellen und biologischen Eigenschaften nicht besteht, und daß Pathogenität und Virulenz keine konstanten Zeichen bestimmter Gruppen darstellen; eine Scheidung der Streptokokken in verschiedene Arten in der bisher üblichen Weise sei nur noch in dem Sinne zulässig, dieselben als gewisse Spielarten anzusehen.

Dieser Ansicht können wir nicht folgen, halten ihr vielmehr entgegen, daß auch heute noch auf Grund ganz bestimmter typischer Merkmale die Differenzierung in bestimmte Streptokokkenarten durchführbar und durchaus gerechtfertigt ist.

Zusammenfassend kommen wir auf Grund unserer Untersuchungen und Beobachtungen und unter Berücksichtigung der Befunde von Heim und Schirf sowie von Reiman zu der Auffassung, daß die bisher für die Überführung von Streptokokken in Pneumokokken sowie von Pneumokokken in Streptokokken erbrachten Argumente nicht überzeugend genug sind, um die Artenfrage der Streptokokken im unitaristischen Sinne lösen zu können.

Die im Tierexperiment erhobenen Beobachtungen sind ohne weiteres von vielen Autoren auch auf die menschliche Pathologie übertragen worden und haben zu theoretischen Rückschlüssen auf Pathogenese, Klinik und Verlauf bestimmter menschlicher Erkrankungen verleitet. Die Berechtigung dazu ist, wie wir glauben, bisher keineswegs erwiesen; es ist vielmehr unwahrscheinlich, daß sich der menschliche Körper im Krankheitsfall analog dem infizierten Tier verhält, weil die Virulenz von Streptokokken für Versuchstiere keineswegs Virulenz für den Menschen bedeutet; die Verhältnisse bei künstlicher Infektion im Tierkörper dürfen daher nicht ohne weiteres dem Studium der Humanpathologie zugrundegelegt werden.

Als weitere Bestätigungen der Untersuchungen am Tier werden von Unitariern solche Krankheitsfälle angesehen, bei denen gleichzeitig mit hämolytischen auch grüne, oder erst grüne und dann hämolytische und umgekehrt, erst hämolytische und dann grüne gezüchtet werden.

So ist vielfach das Nebeneinander von Str. pyog. haemol. und Str. viridans im menschlichen Körper im Sinne einer Umwandlung des einen in den anderen gedeutet worden.

Um einige Beispiele zu bringen, sei folgendes erwähnt: Stämme von Str. viridans, die bei bestimmten menschlichen Erkrankungen gezüchtet waren, wurden für Abspaltungen von Str. pyog. haemol., die im Körper selbst erfolgt sein sollten, gehalten; besonders bei Endocarditis lenta wird diese Ansicht vertreten.

Man ging sogar soweit, anzunehmen, daß aus einem Streptokokkus, dem es gelang, sich im menschlichen Körper anzusiedeln, je nach der bestimmten Reaktionsfähigkeit des Organismus, sich ein Str. pyog. haemol. oder ein Str. viridans oder eine andere Unterart bilden könne.

Zur Illustration des eben Gesagten sollen die folgenden Beispiele dienen.

Jungmann berichtet über Fälle, bei denen der *Str. haemolyticus* und *Str. viridans* aus dem Blute und häufiger noch postmortal aus den Organen, besonders aus Niere und Herzklappe, gewonnen werden konnten.

Howell gelang die Züchtung grüner und hämolytischer Streptokokken aus derselben Herzklappe.

Von Morgenroth stammt eine Beobachtung, die von Schnitzer und Munter zitiert wird, daß bei einem Fall von Endocarditis lenta aus dem Herzblut hämolytische, aus der Niere grüne Streptokokken gezüchtet wurden.

Gleiche Erfahrungen sind mehrfach von Kuczynski und Wolff gemacht worden.

Bei Löwenhardt findet die Beobachtung Erwähnung, daß bei einem Fall von Endocarditis lenta in vivo aus dem Blut *Str. viridans*, aus den Herzklappenauflagerungen hämolytische und anhämolysierende Streptokokken gewonnen wurden.

Das gleichzeitige Vorkommen grüner und hämolysierender Streptokokken berechtigt keineswegs zu der Annahme einer Umwandlung; einen Übergang der einen Keimart in die andere haben wir im Laufe einer Erkrankung noch nie einwandfrei beobachten können. Nach Gottschlich liegt eine Erklärung für den scheinbaren Widerspruch zwischen den unbestreitbaren Tatsachen der gelungenen Umzüchtung im Tierversuch und der Tatsache, daß Schottmüller bei menschlichen Infektionen niemals eine Modifikation von Streptokokken beobachten konnte, darin, daß vermutlich *Viridans*-stämme, die beim Menschen Krankheitserscheinungen auszulösen imstande sind, in ihren Eigenschaften gefestigt sind und daher nicht so leicht der Variation unterliegen.

Nach unserer Ansicht ist die Änderung der Keime während einer bestimmten Krankheit für die Klinik nur dann als bedeutungsvoll anzusehen, wenn gleichzeitig mit dem Auftreten der umgewandelten Keime auch die für die betreffende Umwandlungsform charakteristischen Krankheitssymptome in Erscheinung treten.

### III. Nachweis aus dem strömenden Blut.

Für die kulturelle Untersuchung des menschlichen Blutes sind in den letzten Jahren mehrere neue Verfahren mitgeteilt worden:

Fr. Meyer empfiehlt auf Grund guter Erfahrungen die von Morgenroth angegebene Aussaat in 10%iger Pferdeserumbouillon, ferner die Auflösung des aus der Vene entnommenen Blutes in Aqua destillata zu gleichen Teilen und Verarbeitung in flüssigem Agar und in Serumbouillon.

Salus verwendet zur Ausschaltung der bactericiden Kraft des Blutes flüssige Nährböden, die er nur mit einem kleinen Quantum Blut beschickt; es wird nach Wegfall der ersten Tropfen 1 ccm des Venenblutes in 8 ccm Natr. citrat-Lösung, ein weiterer ccm in 50 ccm alkalische Bouillon aufgenommen und dann bei 37° bebrütet.

Das von Berger und Freund eingeführte und durch Isaak-Krieger und Friedländer empfohlene Verfahren besteht darin, daß man Blut im Reagensglas entnimmt, gerinnen läßt und dann den abgesetzten Blutkuchen in einen Erlenmeyerkolben überträgt, der mit 50 ccm 10%iger Pferdeserum-

bouillon beschickt ist; die Kulturen werden 4—6 Tage bebrütet; täglich sind vom Bodensatz Abimpfungen auf Blutagar vorzunehmen.

Morawitz und Bogendorfer berichten von einer Provokationsmethode, ähnlich wie sie in der Diagnostik der Malaria üblich ist. Die Patienten erhalten in Fällen, in denen die Blutkultur mehrmals steril geblieben war, 1 ccm 1%iges Schwefelöl intramuskulär. Auf der Höhe des nach der Injektion einsetzenden Fieberanstieges soll Blut zur kulturellen Untersuchung entnommen werden. Morawitz und Bogendorfer halten dieses Verfahren für besonders angebracht bei chronisch verlaufenden Infektionen mit geringem Fieber und fehlendem Schüttelfrost.

Piorkowsky benutzt zur Züchtung im Blute kreisender Streptokokken eine Eiweißtraubenzuckerbouillon. Der Nährboden hat folgende Zusammensetzung: 5 ccm einer 1%igen Traubenzuckerbouillon und 1 ccm einer 2%igen Lösung von getrocknetem Hühnerweiß setzt man 20%ige  $N/_{10}$  Natronlauge zu; in derartig vorbereitete Röhren gibt man nur wenige Tropfen von Patientenblut.

Über die Methoden von Fr. Meyer, Morawitz und Bogendorfer sowie von Piorkowsky fehlen uns eigene Erfahrungen. Dagegen haben wir zahlreiche Blutkulturen nach dem Vorschlag von Berger und Freund angelegt, konnten aber besondere Vorteile dieses Verfahrens nicht feststellen; die Gefahr der Serumverunreinigung ist außerdem recht groß.

Die Blutuntersuchungen nach Salus sind häufig von uns vorgenommen worden. Es gelang uns mit dieser Methode der Nachweis einzelner Kolonien anhämolytischer Streptokokken aus dem strömenden Blute im Anschluß an die Resektion einer infizierten Zahnwurzelspitze, während in Blutagarplatten die Keime nicht zur Entwicklung gekommen waren.

Clawson verwendete bei der Untersuchung des Blutes in Fällen von akutem Gelenkrheumatismus folgende Methode: er nahm 50 ccm Blut aus der Cubitalvene, fing es in einem sterilen Gefäß auf und übertrug nach erfolgter Gerinnung den Blutkuchen in 250 ccm Fleischbouillon, der 0,2% Dextrose zugesetzt war.

Suranyi und Forró gingen bei der bakteriologischen Blutuntersuchung von Patienten mit akuter Polyarthrit folgendermaßen vor: mit einer im Trockenschrank sterilisierten Spritze wurden 4,5 oder 9,0 ccm Blut entnommen und in Zentrifugenröhren gebracht, welche 0,5 bzw. 1,0 ccm einer 4%igen Citratlösung enthielten; es wurde sofort zentrifugiert, nach dem Zentrifugieren das Plasma entfernt und mit dem Bodensatz Blutagarplatten sowie 10%ige Peptonbouillon beschickt. In der Peptonbouillon entwickelten sich meist nach 3—4 Tagen an der Oberfläche der sedimentierten Blutkörperchen flockenartige, gelbgrünliche Kolonien. Die Vorteile dieser Methode bestehen nach Ansicht dieser Autoren in der Leichtigkeit der Verarbeitung und in der Verminderung der bactericiden Wirkung des Blutes, welche durch die Entfernung des Plasmas bedingt sein soll.

Als besonders vorteilhaft zur Gewinnung von Keimen aus dem strömenden Blut empfehlen wir die Verwendung hochprozentiger Peptonbouillon (Le Blanc, Schulten) und 10—15%iger Nährgelatine (Bingold).

Peptonbouillon: Wenn man Blut im Verhältnis 2: 8 bis 10 zu 10%iger Peptonlösung hinzufügt, so bildet sich eine durchsichtige, die ganze Flüssigkeitssäule einnehmende Gallerte. Diese Wirkung bestimmter Peptonlösungen wurde

an unserer Klinik zur Herstellung eines festflüssigen, gelatinösen Nährbodens verwandt als Ersatz für die wenig bewährten, flüssigen Nährböden und zur Verbesserung bisheriger Methoden.

Die ursprünglich von Le Blanc angegebene Vorschrift, einfach 8–10%iges Pepton zu benutzen, hat sich später nicht immer bewährt, da die Gerinnung aus unbekanntem Gründen in manchen Fällen ausblieb. Schulden hat dann festgestellt, daß die Erstarrung durch Zusatz von Calciumchlorid regelmäßig erzielt wird, außerdem empfohlen, Gummi arabicum hinzuzugeben, um die Erythrocyten vorher zum Sedimentieren zu bringen.

Die genaue Herstellungsvorschrift ist folgendermaßen: 1 l Fleischwasser mit 100 g Pepton (Witte) und 5 g Kochsalz werden  $\frac{1}{2}$  Stunde gekocht, neutralisiert, schwach alkalisiert, abermals mehrere Stunden gekocht und filtriert. Da nun die für die Gerinnung günstigste Peptonkonzentration bei den einzelnen Präparaten eine verschiedene ist, muß diese jedesmal bei Herstellung einer neuen Lösung im Vorversuch von neuem festgestellt werden. Man beschickt vier Reagensgläser mit je 2, 4, 6, 7 ccm der Stammlösung und füllt die ersten drei mit physiologischer Kochsalzlösung auf 7 ccm auf. Dann fügt man zu jedem Gläschen 1,5 ccm 10%ige Gummi arabicum- und 0,3 ccm 10%ige Calciumchlorid-Lösung hinzu und sterilisiert. Die Röhren werden nach Vorschrift (s. unten) mit Blut beschickt, in den Brutschrank gestellt und nach 24 Stunden daraufhin kontrolliert, welches die beste Gallertbildung zeigt.

Seiner Konzentration entsprechend muß die 10%ige Peptonbouillon mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. Dann fügt man zu einem Liter 150 ccm der 10%igen Gummi arabicum- und 30 ccm der 10%igen Calciumchlorid-Lösung hinzu, füllt je 8 ccm in Reagensgläser ab und sterilisiert.

Zur Anlegung einer Kultur setzt man zu jedem Röhren 2–3 ccm ganz frisch entnommenes Blut des Patienten, schüttelt gut durch, ohne Schaumbläschen zu erzeugen und stellt die Röhren senkrecht in den Brutschrank. Schnelles Arbeiten ist erforderlich, da schon beginnende Gerinnung des Blutes in der Spritze die Bildung eines klaren Fibrinzylinders in den Röhren beeinträchtigt. Auch dürfen die Kulturgläser nach erfolgter Mischung von Blut und Peptonbouillon nicht mehr erschüttert werden. Nach spätestens 12 Stunden erstarren über der Erythrocytenkuppe Plasma und Nährboden zu einer klaren Gallerte. War das eingefüllte Blut keimhaltig, so bilden sich nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank, evtl. später, in dem Gallertzapfen isoliert stehende Kolonien; insonderheit werden spärliche Kolonien in der durchsichtigen Gallerte sofort sichtbar und können dem Nachweis nicht entgehen. Obligat anaerobe Keime entwickeln sich im unteren Teile der Gallertsäule und in dem Erythrocytensediment; bei gasbildenden Anaerobiern entstehen neben den suspendierten Kolonien kleine Gasbläschen. Nachteil der Methode ist, daß Typhusbacillen und Paratyphusbacillen nicht in sichtbaren Kolonien wachsen.

Nährgelatine: Als sehr brauchbar hat sich auch die Blutkultur in 10%iger Nährgelatine erwiesen (Bingold).

Während Nährgelatine im allgemeinen nur zur Züchtung von Bakterien bei einer Temperatur von 22°, bei der sie nicht verflüssigt wird, zur Anwendung kommt, haben wir diesen Nährboden auch zur kulturellen Untersuchung des Blutes verwandt bei 37°, weil sich auch in Gelatine stets ein Fibrinzylinder ausscheidet, nachdem die roten Blutkörperchen sich zu Boden gesenkt haben.

In dem Fibrinzylinder kommen dann, wenn das Blut keimhaltig war, Kolonien zum Teil mit typischen Merkmalen zur Entwicklung. Der Vorteil der Gelatine für Züchtungsversuche aus dem Blut besteht darin, daß sich der Fibrinzylinder immer bildet; er ist im allgemeinen aber weniger klar als in Peptonbouillon. Die Technik gestaltet sich so, daß man zur Verflüssigung der Gelatine die Röhren in warmes Wasser stellt und sie dann mit 2–3 ccm frisch entnommenem Blute beschickt. Ist die Möglichkeit nicht gegeben, die Kulturen sofort in den Brutschrank zu stellen, so läßt man nach eingetretener Sedimentierung die Kulturen erstarren und kann sie dann unschwer transportieren. Läßt man die mit Blut beschickte Gelatine durch Abkühlung erstarren, bevor die Erythrocyten sich zu Boden gesenkt haben, zu einer Zeit also, in der noch eine gleichmäßig verteilte Blut-Gelatinemischung besteht, so kann man später den in warmem Wasser wieder verflüssigten Inhalt der Röhren mit Agar vermengen und zu Plattenkulturen verarbeiten. Für diesen Zweck ist es aber empfehlenswerter, das Blut in einer mit Gelatine gefüllten Schüttelflasche aufzufangen und vor dem Erstarren sowie vor dem Anlegen der Platten leicht zu schütteln.

Die Verarbeitung nach der Bebrütung gestaltet sich sehr einfach: Man läßt den Gelatine-Plasmazylinder in eine Petrischale hinausgleiten und fixiert ihn dadurch, daß man ein Agarröhrchen darüber ausgießt. Aus der erstarrten durchsichtigen Kulturmasse lassen sich die einzelnen Kolonien bequem herausstechen zur weiteren Untersuchung.

Zur Züchtung anaerober Bakterien aus dem Blute verwenden wir:

1. die Schottmüllersche Zylinderagarkultur,
2. das Plattenverfahren im Maaßenschen Apparat,
3. die Plattenkultur in der von Schottmüller angegebenen Form,
4. die hochprozentige Peptonbouillon,
5. 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>ige Nährgelatine.

Schottmüllersche Zylinderagarkultur. Besonders geeignet ist die von Schottmüller angegebene Kultur in hoher Schicht. Wir benutzen Glaszylinder von 30 cm Länge und 5 cm Durchmesser, die mit 75–100 ccm Traubenzuckeragar gefüllt sind und sterilisiert bereit gehalten werden. Zusammensetzung: Wasser 1000 ccm, Kochsalz 5 g, Traubenzucker 20 g, Agar 20 g.

Das zu Kulturzwecken mit Lührscher Spritze entnommene Blut (20 ccm) wird in dem Zylinder zu dem vorher vollständig verflüssigten und auf 45° abgekühlten Zuckeragar hinzugegeben; dann werden Blut und Agar durch vorsichtiges Schwenken des Zylinders unter Vermeidung von Luftblasenbildung vermischt und die Flüssigkeit in kaltem Wasser schnell zum Erstarren gebracht.

Zur Untersuchung der tieferliegenden Kolonien dient folgendes Verfahren: Ein durch die Flamme gezogener Glas- oder Metallstab wird zwischen Glaswand und Agarsäule bis zum Boden des Zylinders durchgestoßen und wieder entfernt. Auf diese Weise kann Luft eindringen, und die Agarsäule kann herausgleiten. Sie wird in einer großen sterilen Schale aufgefangen und mit einem ausgeglühten Messer in 2–3 mm dicke Scheiben zerlegt, in welchen man die Kolonien unschwer erkennen und weiter verimpfen kann.

Der große Vorzug dieser Kulturen besteht darin, daß von den aeroben Keimen auch die fakultativ anaeroben Streptokokken, Staphylokokken, Typhus- und Coli-Bacillen in der anaeroben Zone Kolonien bilden.

Zur Erzielung von Oberflächenkolonien vom *Str. putrificus* werden gewöhnliche Blutagarplatten in den Maaßenschen Apparat gesetzt und dort bebrütet.

Hat man einen Maaßenschen Apparat und eine Wasserstrahlpumpe nicht zur Verfügung, so kann man zur Erzielung von Oberflächenkolonien auch sog. Anaerobierplatten verwenden, wie sie von Buchner, Küster, Schottmüller usw. angegeben wurden. Wir benutzten mit Erfolg die von Schottmüller modifizierten Petrischalen<sup>1</sup>.

Die obere Schalenhälfte wird mit der Bluttraubenzuckeragarlösung beschickt, beimpft und mit der Innenfläche nach unten auf eine reine Unterlage gesetzt, die andere Schalenhälfte umgibt man mit Plastilin; dann vermengt man 4 g Acid. Pyrogall. mit etwa 10–15 ccm Aqua dest. steril. und überträgt diese Flüssigkeit vorsichtig mit einer großen Pipette in die in einer Hohlrinne befindliche Watte. Anschließend werden 5–8 ccm 50%ige Kalilauge mit einer anderen Pipette gleichmäßig vorsichtig auf die Watte verteilt; danach wird die den Blutagar enthaltende Schalenhälfte fest auf die erste gedrückt und mit ihr zusammengekittet. Die auf diese Weise völlig luftdicht verschlossene Schale wird in den Brutofen gebracht.

Um die bebrüteten Schalen zu öffnen, schiebt man ein breites Messer unter den Rand der oberen Schalenhälfte und hebt vorsichtig die beiden Schalen voneinander ab.

Die Blutagarplatten lassen bei gelungener Absorption des Sauerstoffs eine dunkle ponceaurote Farbe erkennen.

Sehr wertvoll für die Züchtung und Weiterimpfung von anaeroben Streptokokken hat sich das neue von Fortner angegebene Verfahren erwiesen: „Der Blutagarnährboden einer gewöhnlichen Petrischale, zweckmäßigerweise einer möglichst flachen, wird durch Ausschneiden eines Agarstreifens in zwei Hälften geteilt; die eine Hälfte wird mit einem fakultativen Anaerobier, z. B. dem *Bact. coli* oder *prodigosus*, beimpft, wobei zur Erzielung eines zusammenhängenden Rasens dicht ausgespatelt wird, die andere Hälfte gleichzeitig mit dem zu züchtenden strengen Anaerobier. Darauf wird die Petrischale mit einem Plastilinring luftdicht verschlossen. Die schnell wachsenden fakultativen Anaerobier nehmen den Sauerstoff des kleinen Luftraumes über dem Nährboden schnell und weitgehend weg und ermöglichen dadurch den strengen Anaerobiern das Wachstum. Man kann auch zwei Nährbodentragende, gleichgroße Schalen, von denen die eine mit dem Sauerstoffzehr, die andere mit dem zu züchtenden strengen Anaerobier beimpft ist, die Nährschichten einander zugewendet, mit Plastilin verschließen.“

Gerade für den Nachweis anaerober Bakterien aus dem Blute besitzen neben der Schottmüllerschen Zylinderagarkultur und den eben erwähnten Plattenverfahren die Peptonbouillon und die Nährgelatine große Bedeutung, da auch vereinzelt Kolonien bald kenntlich werden und das Wachstum in typischer Weise vor sich geht.

Den *Str. putrificus* findet man zunächst in Form einer geschlossenen Kolonie; nach einiger Zeit tritt Gasbildung auf. Bei Anwesenheit reichlicher Bakterien wird der ganze Fibrinzapfen zusammengepreßt und in die Höhe getrieben.

<sup>1</sup> Zu beziehen durch Bartels & Sohn, Hamburg, Ackermannstr. 45.

Entsprechend der Eigenart der Erreger kommt in der Peptonbouillon und in der Gelatine der auf Schwefelwasserstoffbildung beruhende putride Geruch zustande.

Im allgemeinen ist an unserer Klinik bei der Vornahme einer kulturellen Blutuntersuchung folgende Methode üblich:

Wir bedienen uns zur Blutentnahme einer Lührschen Glasspritze; die Spritze wird in einem Glaszylinder, der mit einem Wattebausch keimdicht verschlossen ist, zum sofortigen Gebrauch bereit gehalten. Die Sterilisation erfolgt bei trockener Hitze von 150°.

Es werden etwa 30 ccm Blut entnommen; zunächst werden fünf Peptonbouillonröhren — in der oben beschriebenen Weise — mit je 2 ccm Blut beschickt. Weiter wird zu fünf Röhren mit 2%igem verflüssigten und auf 45° abgekühlten Agar und Traubenzuckeragar 2 ccm Blut hinzugefügt und nach inniger Vermengung die Blutagarmischung in Petrischalen zu Platten ausgegossen. Der Rest des Blutes wird entweder für eine Zylinder-Agarkultur oder für Traubenzuckeragarschüttelkulturen (Traubenzuckeragar in hoher Schicht) verwandt. Wir fügen zu jedem Röhren auch hier wieder 2 ccm Blut.

Bei dieser Methodik hatten wir sehr gute Erfolge; der Nachweis des *Str. viridans* gelang uns damit in 91% der Fälle von Endocarditis lenta. Oft zeitigt allerdings erst die vielfache Wiederholung der Blutuntersuchung einen Erfolg.

Gelegentlich mißlingt der Nachweis von Streptokokken im Blute bei Erkrankungen, bei denen erfahrungsgemäß die Zahl der im Blute kreisenden Keime eine spärliche ist; wir haben in letzter Zeit für solche Fälle folgende Vervollkommnung unserer Technik angewandt: Es hatte sich gezeigt, daß Streptokokken noch zu finden sind, wenn man das zu Kulturzwecken entnommene Blut defibriniert und zur Anreicherung etwaiger Keime im ganzen bebrütet, während in der sofortigen Aussaat des nicht defibrinierten Blutes Keime nicht gezüchtet werden konnten. Wir betrachten daher aus dieser praktischen Erfahrung heraus als Methode der Wahl für alle Fälle, in denen nur eine spärliche Zahl von Streptokokken im Blute zu erwarten ist, das Blut zu defibrinieren, in toto bei 37° in der Schüttelflasche zu bebrüten und 3—4 Tage im Brutschrank zu behalten. Kommen dabei Streptokokken zur Entwicklung, und haben sie sich reichlich vermehrt, so läßt die lackfarbene Beschaffenheit des Blutes in der Schüttelflasche den Eintritt von Hämolyse erkennen und spricht schon bei makroskopischer Betrachtung für das Vorhandensein von *Str. pyog. haemol.*

Ist die Anlegung der Kultur nicht sofort möglich, oder wird die Blutentnahme entfernt vom Laboratorium vorgenommen, so empfiehlt es sich, das Blut zunächst in einem sterilen Gefäß aufzufangen und zu defibrinieren, damit es in flüssigem Zustand erhalten wird; wir verwenden zu diesem Zwecke die sog. Schottmüllersche Flasche, die durch einen besonders konstruierten Glasstöpsel luft- und keimdicht verschlossen wird; außer Glasperlen enthält die Flasche noch etwa 50 ccm Nährbouillon zur Verdünnung des Blutes, um die Abtötung empfindlicher Bakterien durch die Bactericidie des Blutes zu vermeiden.

Die Methode hat den Nachteil, daß einzelne Keime, welche etwa als Verunreinigung in die Blutmischung hineingelangen, sich gewöhnlich schrankenlos in der Bouillon vermehren und daher das Ergebnis der Kultur in Frage stellen können.

Wertvoller und für bakteriologische Blutuntersuchungen außerhalb der Klinik empfehlenswerter ist die Verwendung der Zylinderagarkulturen, denn

die Möglichkeiten zu Verunreinigungen sind außerordentlich gering, und die Methode ist sehr einfach, besonders im Vergleich zu dem im Privathaus umständlichen Plattenverfahren.

Große Vorzüge bietet in dieser Beziehung auch der Gebrauch der 10%igen Nährgelatine. Die Vorbereitungen bestehen lediglich darin, daß man die Röhrchen zur Flüssigmachung der Gelatine in warmes Wasser stellt. Man läßt dann — wie oben erwähnt — die Gelatine nach Beschickung mit Blut erstarren, ehe die Sedimentierung der Erythrocyten erfolgt ist, die Weiterverarbeitung kann dann im Laboratorium erfolgen, indem man die Blut-Gelatine-Mischung wieder verflüssigt und mit Agar sowie Traubenzuckeragar Platten oder Schüttelkulturen (Zylinderkultur oder hohe Schicht) herstellt.

Zur Weiterzucht und Konservierung von Streptokokken unter gleichzeitiger Erhaltung ihrer Tierpathogenität und Virulenz eignet sich nach unserer Erfahrung ausgezeichnet das Ungermannsche Verfahren, wie wir in Übereinstimmung mit Pulvermacher besonders betonen möchten, bei dem die Keime in Serum unter Luftabschluß durch Paraffin aufbewahrt werden.

Das steril entnommene und klar abgesetzte Serum irgendeiner Tierart (Kaninchen, Meerschweinchen, Pferd) wird unverdünnt in möglichst dünne Reagensröhrchen (0,75—1 cm breit) in einer Menge von 1,5—2,0 ccm eingefüllt, eine halbe Stunde bei 50—60° erhitzt und mit sterilem Paraffin überschichtet. Nach dem Erkalten wird das Serum mit den zu züchtenden Keimen mittels Glascapillare beimpft und im Brutschrank bei 37° bebrütet. Es ist ratsam, eine größere Menge von Keimen — etwa drei Ösen — in Form einer dichten Emulsion zur Beimpfung zu verwenden.

In 24—48 Stunden entwickeln sich meist unter schwacher Trübung die Kolonien und setzen sich bald zu Boden. Die Kulturen werden dann bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank aufbewahrt und eignen sich in idealer Weise zu Dauerkulturen.

Will man aus einer solchen Serumkultur Gebrauchskulturen anlegen, so wird etwa 0,1 ccm des aufgeschüttelten Bodensatzes mit steriler Glascapillare durch das Paraffin hindurch entnommen und auf Blutagar ausgesät.

Vor der Überimpfung auf neues Serum empfiehlt es sich, zur Erzielung einer genügend großen Bakterienmenge eine Kulturpassage auf einen festen Nährboden, am besten auf Blutagar, vorzunehmen, weil mehrere Ösen der jeweiligen Kultur in das Serum übertragen werden sollen.

Für empfindliche Bakterien ist auch Menschenserum besonders geeignet. Die Dauerkulturen halten sich Monate bis Jahre.

Die Methode hat den Vorteil größter Ersparnis an Nährboden und Arbeit. Überimpfung auf Blutagar und erneute Beschickung von Serum empfiehlt sich zur größeren Sicherheit alle 2—3 Monate.

Diese Kulturen sind nach Ansicht von Ungermann für die Erhaltung der pathogenen Keime deswegen so wertvoll, weil das inaktivierte Serum ein sehr nährstoffreiches Medium darstellt, in welchem gerade auch wegen des Sauerstoffabschlusses die pathogenen Keime sehr gute Lebensbedingungen finden.

#### IV. Bewertung der Bakteriämie für Diagnose und Prognose.

Das Auftreten von Keimen im Blut läßt den Schluß zu, daß ein Infektionsherd im Organismus vorhanden ist, von dem aus eine Einschwemmung erfolgt

ist. Sitz und Art des Herdes sind für die Beurteilung und Bewertung der Bakteriämie im Einzelfall von ausschlaggebender Bedeutung.

Von der jeweiligen Beschaffenheit des Herdes hängt es ab, ob die Einschwemmung nur einmal oder ein paarmal, jedenfalls vorübergehend erfolgt oder sich in bestimmten Intervallen wiederholt, oder ob schließlich dauernd Keime in das strömende Blut abgegeben werden.

Der Einbruch von Keimen in den Blutstrom ist an sich verhältnismäßig ungefährlich, wenn er vorübergehend und singular erfolgt; er ist aber als ernst aufzufassen, wenn er sich öfters spontan wiederholt.

Was den Ausgangsherd anlangt, so hat man zwischen Eintrittspforte, lokalem Entzündungsherd und Sepsisentwicklungsherd zu unterscheiden.

Man hat unter allen Umständen in jedem Krankheitsfall, in dem Keime im Blut nachgewiesen werden, oder in dem auf Grund klinischer Symptome (Metastasen) die Annahme einer Bakteriämie gerechtfertigt ist, durch sorgfältigste Untersuchung festzustellen, von welcher Eintrittspforte aus die Bakterien ins Blut eingedrungen sind und hat zu entscheiden, ob die Einschwemmung der Bakterien lediglich von der Eingangspforte als Primäraffekt oder von einem lokalen Entzündungsherd (Angina, Erysipel, Furunkel usw.) erfolgte, oder von einem sog. Sepsisherd (Schottmüller) ihren Ausgang genommen hat.

Tritt die Bakteriämie wiederholt in Erscheinung, so ist die Annahme berechtigt, daß ein Sepsisherd vorliegt; in solchen Fällen ist eine Entscheidung darüber notwendig, ob die Eintrittspforte selbst oder sekundäre Infektionsherde (Venensystem, Lymphwege, Endokard, Hohlorgane) den Sepsisherd darstellen.

Auf diese Weise wird es möglich sein, den Nachweis der Keime im Blut im Zusammenhang mit ganz bestimmten klinischen Symptomen als prognostisch günstig oder ernst zu bewerten.

Wiederholt sich der Nachweis der Erreger im Blut, gelingt es aber trotz eingehender Untersuchung nicht, einen bestimmten Ausgangsherd festzustellen, so ist mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, auch bei negativem klinischen Befund am Herzen, die Annahme einer Endokarditis zutreffend. (Auch eine Cholecystitis muß unter diesen Umständen in Betracht gezogen werden.)

Betrachten wir nach diesen Allgemeinbemerkungen den Nachweis von Streptokokken im Blut in ihrer Bedeutung für Diagnose und Prognose, so richtet sich die Bewertung nach der Art der Streptokokken, nach der Häufigkeit des Nachweises und nach dem Sitz des Infektionsherdes; selbstverständlich darf das klinische Bild nicht unberücksichtigt bleiben; denn ausschlaggebend bleibt für die Diagnose und Prognose der klinische Befund.

Der Nachweis von *Str. pyog. haemol.* im Einzelfall besagt an sich nur, daß ein schwerer Verlauf eintreten kann, da man weiß, wie schwer häufig Infektionen sind, die durch diesen Keim hervorgerufen werden. Es ist aber bekannt, daß auch pathogene Streptokokken in den Blutstrom eindringen können, ohne dem menschlichen Körper verhängnisvoll oder im höheren Grade schädlich zu werden.

Läßt der klinische Befund die Annahme einer Lymphangitis zu, so wird man häufig gar keine oder nur spärlich Streptokokken nachweisen können im Gegensatz zur Endokarditis und Thrombophlebitis. Dieser für die Diagnose wichtige Unterschied liegt nach unserer Ansicht möglicherweise daran, daß den infizierten Lymphbahnen Lymphdrüsen als Bakterienfilter vorgelagert

sind (Schottmüller). Lassen sich keine Streptokokken nachweisen, so wird man die Lymphangitis nur als lokale Infektion ansprechen. Gelingt der Nachweis spärlicher Keime dauernd — was sich klinisch durch kontinuierlich hohe Temperatur dokumentiert — und ist das Allgemeinbefinden schwer, so ist die Annahme einer Sepsis lymphangitica gerechtfertigt. Die Prognose gestaltet sich auch bei länger anhaltender Bakteriämie nicht so ungünstig wie man allgemein anzunehmen gewohnt ist; denn die Mortalität beträgt bei Lymphangitis nur 30%.

Gelingt der Nachweis von *Str. pyog. haemol.* nur zu bestimmten Zeiten, z. B. bei Beginn von Schüttelfrösten oder im Anfang regelmäßig wiederkehrender Temperatursteigerungen, z. B. bei intermittierendem Fieber, so ist im Zusammenhang mit einem entsprechenden klinischen Befund die Annahme einer Thrombophlebitis zulässig und damit gleichzeitig eine überaus ungünstige Prognosenstellung berechtigt, da die Mortalität nahezu 100% beträgt.

Bei dauerndem Nachweis zahlreicher hämolytischer Streptokokken, unter Berücksichtigung des klinischen Allgemeinbefindens, darf auch bei negativem Nachweis eines Ausgangsherdes das Endokard als Sitz der Infektion angesehen werden. Die Prognose ist auch hier absolut letal.

Daß beim Erysipel der Nachweis der Keime fast nie gelingt, ist vielleicht wie bei der Lymphangitis darauf zurückzuführen, daß die Streptokokken von den Lymphdrüsen abgefangen werden, ehe sie durch den Ductus thoracicus in die Vena cava gelangen.

Was die Infektionen mit *Str. viridans* anlangt, so pflegen sie im allgemeinen milder zu verlaufen als die durch *Str. pyog. haemol.* hervorgerufenen, vorausgesetzt, daß die gleiche Lokalisation da ist (Cholecystitis, Peritonitis, Abort usw.).

Auch der Nachweis von *Str. viridans* im Blut ist, je nach dem die Züchtung einmal oder dauernd gelingt, unter Bezugnahme auf die klinischen Symptome zu bewerten. Eine einmalige Einschwemmung bedeutet auch hier an sich kein ernstes Zeichen.

Praktisch besonders wichtig ist die Anwesenheit von *Str. viridans* im Blut chronischer Endokarditisfälle für die Entscheidung der Frage, ob der Nachweis des *Str. viridans* in solchen Fällen zur Diagnose „Endocarditis lenta“ berechtigt.

Dieser Frage kommt deswegen eine Bedeutung zu, weil die Möglichkeit besteht, daß vorübergehende Viridansbakteriämien bei Patienten mit Herzfehlern das Bild der Endocarditis lenta vortäuschen; es liegt dann nahe, daß das Verschwinden der Keime als Heilung der fälschlich als Endocarditis lenta aufgefaßten Fälle von chronischer Endokarditis gedeutet wird.

So betont Morawitz 1925, daß auch bei Bestehen einer Endokarditis der Nachweis von *Str. viridans* insofern keine infauste Prognose gestattet, als die Keime aus dem Blute verschwinden können und Heilung erzielt werden kann, und der Übergang in das Bild der Endocarditis lenta nicht zu erfolgen braucht. Auch Libman beobachtete Fälle von chronischer Endokarditis, bei denen nur eine Zeitlang *Str. viridans* im Blute nachweisbar war. Ganz kürzlich berichtet Gloor aus der Nägelschen Klinik über einen Fall von Diphtherie mit vorübergehender Viridansbakteriämie, die von den Tonsillen ihren Ausgang nahm, bei einer Patientin mit altem Vitium cordis. Er weist darauf hin, daß der einmalige oder wiederholte Nachweis von *Str. viridans* im Blut auch bei bestehendem

Herzfehler nicht die Diagnose Endocarditis lenta erlaubt und daher prognostisch nicht als ungünstig anzusehen sei. Sicher ein ungewöhnlich seltener Fall, der nicht zu allgemeinen Schlußfolgerungen berechtigt.

Auch nach unserer Ansicht, worauf auch Schottmüller immer hingewiesen hat, läßt der Nachweis des *Str. viridans* ohne sachgemäße Bewertung des klinischen Befundes sichere diagnostische und differentialdiagnostische Schlüsse und dementsprechend ein sicheres Urteil über die Prognose nicht zu. Insbesondere ist Schottmüller, wie behauptet wurde, nicht der Ansicht, daß die Anwesenheit von *Str. viridans* im strömenden Blut allein zur Diagnose Endocarditis lenta berechtigt, wenn sich auch allerdings wohl in der Regel diese Annahme als berechtigt herausstellen wird.

Da Isaak-Krieger und Friedländer häufig im Blute chronischer Endokarditiden (Endocarditis chronica recurrens rheumatica?) den *Str. viridans* nachweisen konnten, machen sie ihn nicht nur für die Endocarditis lenta, sondern auch für diese Form der Herzklappenentzündung ätiologisch verantwortlich. Auch Reye, der den *Str. viridans* als Erreger von vier verschiedenen Arten von Endokarditis ansieht, glaubt, daß die chronische, rekurrende Endocarditis (rheumatica?) durch *Str. viridans* hervorgerufen wird.

Wir können diesen Ansichten betreffs der Viridansätiologie der chronischen Endokarditis nicht folgen, da es uns nicht gelungen ist, in solchen Fällen, ebensowenig wie bei der Polyarthrits rheumatica, Streptokokken aus dem Blute zu züchten.

Wenn wir auch eben zugegeben haben, daß vorübergehende Viridansbakteriämien gelegentlich vorkommen, ohne daß eine Endocarditis lenta besteht, so muß trotzdem der Nachweis des *Str. viridans* unter kritischer Würdigung der klinischen Symptomatologie als bedeutungsvoll angesehen werden; denn es gibt Fälle von Endocarditis lenta, besonders im Frühstadium mit wenig ausgeprägtem klinischen Befund, in denen die Diagnose nur durch den Nachweis des *Str. viridans* möglich ist.

Aus den eben erwähnten Erfahrungen geht hervor, daß ein positiver Befund von *Str. viridans* im Blut häufig eine unklare klinische Diagnose in das richtige Fahrwasser zu leiten vermag und auch in anderen Fällen unter Berücksichtigung der Klinik eine große Bedeutung für die Diagnose besitzt.

Weiterhin läßt die Blutkultur insofern ein Urteil über die Prognose zu, als der dauernde Nachweis der Keime als prognostisch ungünstig zu betrachten ist, während andererseits ein Aufhören der Bakteriämie die Annahme zuläßt, daß der Ausgangsherd allmählich zur Ausheilung kommt.

In diesem Zusammenhang besteht die Ansicht von Morawitz und Libman u. a., daß die Anwesenheit von *Str. viridans* im Blut, auch wenn eine Endocarditis vorliegt, nicht als absolut ungünstiges Zeichen zu deuten ist, zu Recht. Bei diesen Fällen handelt es sich aber nicht um Endocarditis lenta; wir sind in Übereinstimmung mit Gloor überzeugt, daß häufig solche Fälle mit vorübergehender Viridansbakteriämie fälschlicherweise als Endocarditis lenta diagnostiziert wurden, und daß durch diesen Irrtum die divergierenden Ansichten über die Prognose der Endocarditis lenta zum Teil ihre Erklärung finden.

## V. Virulenzuntersuchungen.

Da das klinische Bild der Streptokokkenerkrankungen besonders im Beginn nicht immer sichere Anhaltspunkte für die Beurteilung der Schwere erkennen

läßt, macht sich oft genug für den Kliniker das Bedürfnis nach einem Gradmesser für die Virulenz der Keime bemerkbar, die als Erreger entweder aus dem Blute oder aus lokalen Herden gezüchtet werden.

Das Bestreben, Merkmale zu finden, die eine Differenzierung zwischen pathogenen und apathogenen Keimen gestatten, entspringt dem ebenerwähnten Bedürfnis, vor allen Dingen auch dem Wunsch nach einer Methode, welche die Möglichkeit zu einer klinischen Prognosenstellung auf Grund bakteriologischer Kriterien bietet.

Im Laufe der Jahre sind verschiedene Verfahren solcher Virulenzprüfungen angegeben worden.

Fromme ging von der Vorstellung aus, daß virulente Streptokokken gegenüber schädigenden Einflüssen empfindlicher seien als avirulente und führte auf dieser Basis zwei Methoden ein:

In der ersten wurden die Streptokokken im Brutschrank dem Einfluß einer Leukocyten-Erythrocyten-Kochsalzaufschwemmung (von Serum befreiter Blutschwamm) ausgesetzt; von 1,5 ccm dieses Blutschwammes, der mit einer Öse einer 24stündigen Bouillonkultur beimpft und bebrütet war, wurde eine Öse mit 5 ccm Agar und 2 ccm Blut zu einer Platte verarbeitet. Die Zahl der auf dieser Platte zur Entwicklung gelangten Kolonien sollte geringer sein als bei avirulenten Keimen.

In dem zweiten Verfahren wurde Bouillon mit einer 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igen Lecithin-emulsion in verschiedenen Quantitäten versetzt, mit Streptokokken beimpft und 12 Stunden bebrütet; von den einzelnen Röhrchen wurde je eine Öse mit Blutagar zu Platten verarbeitet; die virulenten Keime sollten im Gegensatz zu avirulenten in der am stärksten lecithinhaltigen Bouillon nur in geringer Zahl oder gar nicht zur Entwicklung kommen. Dieselben Resultate konnten auch gewonnen werden durch direkte Übertragung des Lochialsekretes in die verschieden konzentrierten Lecithin-Bouillon-Mischungen.

Zu diesen Vorschlägen Frommes ist zu sagen, daß zweifellos pathogene Streptokokken durch Überimpfung in ein wenig günstiges Nährsubstrat gewisse Wachstumsschädigungen erfahren können. Die Beeinflussung der Entwicklung hängt aber wohl kaum von der jeweiligen Virulenz oder Avirulenz ab und bietet demnach keine Grundlage für eine diesbezügliche Beurteilung. Das haben auch die Nachprüfungen ergeben; die Resultate waren unzuverlässig und ließen keine Gesetzmäßigkeit des Wachstums bzw. seiner Hemmung je nach Avirulenz erkennen (Bondy, Thaler, Bürgers, Sigwart, Hamm, Sachs, Traugott, Reibmayr).

Bürgers versuchte aus der von Denys und seinen Mitarbeitern festgestellten und auch von anderen Autoren bestätigten Tatsache, daß avirulente Streptokokken im Gegensatz zu virulenten schnell phagozytiert werden, eine praktische Nutzenanwendung für die Bestimmung der Virulenz zu ziehen; er hoffte auf diese Weise durch den Grad der Phagozytose der Streptokokken im normalen Blut sowie im Blut von Patienten Aufschluß über die Virulenz der Streptokokken für gesunde Individuen und über die Widerstandsfähigkeit des erkrankten Organismus zu bekommen. Bürgers ging in der Weise vor, daß er eine Aufschwemmung von Streptokokken mit Blut vereinigte, 10 Minuten bei 37° bebrütete und dann Ausstriche auf Objektträger anfertigte; es wurden diejenigen Leukocyten gezählt, welche keine Streptokokken aufgenommen hatten. Diese

Zahl bezeichnete Bürgers als Virulenzzahl; sie betrug bei avirulenten Streptokokken zwischen 0 und 30, bei virulenten zwischen 50 und 100. Die Versuche ließen erkennen, daß die Virulenzzahl etwa der Wrightschen Freßzahl entsprach und daß die Streptokokken, die aus klinisch schweren Fällen gezüchtet waren, auch eine hohe Virulenzzahl hatten.

Einen wirklich praktischen Wert hat auch diese Methode nicht gewinnen können. Schäfer führte ein Verfahren ein, das auf der bactericiden Wirkung des Vaginalsekretes beruhte. Er hielt eine Mischung von Scheidensekret gesunder Schwangerer und Bouillon, die mit Streptokokken beimpft war, im Brutschrank und kontrollierte nach verschieden langer Bebrütungszeit die Wachstumsfähigkeit der Streptokokken. Nach seiner Erfahrung wurden virulente Streptokokken durch das Scheidensekret bereits nach kurzer Zeit geschädigt, während das Wachstum der avirulenten Stämme erst nach 15stündiger Einwirkung gehemmt wurde.

Die Berechtigung, aus diesem Verhalten der Keime einen Schluß auf den Virulenzgrad zu ziehen, wurde mit Recht bestritten (Löser).

Sigwart empfahl zur Unterscheidung pathogener und nichtpathogener Streptokokken ein Verfahren, welches auf der Beobachtung beruhte, daß virulente Streptokokken gegenüber künstlichen Nährböden empfindlicher sind als avirulente, mit anderen Worten, daß avirulente noch auf Nährböden zur Entwicklung kommen, auf denen virulente nicht mehr angehen. Er benutzte aus diesem Grunde einen „Erschöpfungsnährboden“, der so gewonnen war, daß Bouillon, in der 5 Tage lang ein virulenter Streptokokkus bebrütet war, durch Berckefeldfilter geschickt wurde. Das Filtrat wurde dann wieder als Nährboden benutzt. Sigwart glaubte, daß virulente Streptokokken in diesen Filtraten erheblich schlechteres Wachstum zeigen würden als avirulente. Er konnte in der Tat auch feststellen, daß die Entwicklung virulenter Stämme in diesen Filtraten dürrtiger war als die von avirulenten Stämmen; doch hat die Methode die Erwartungen Sigwarts nicht erfüllen können; Nachprüfungen von Neu, Salomon und Neuer ließen erkennen, daß auch diese Prüfungen keine Möglichkeit boten, virulente von avirulenten Streptokokken zu trennen.

Weiter veröffentlichte 1923 Ruge aus der Burmschen Klinik ein Verfahren, dessen Prinzip auf der Beeinflussung von Scheidensekretkeimen durch Eigenblut beruht; die Methode soll innerhalb weniger Stunden ein Urteil über die Virulenz der in den Geburtswegen nachweisbaren Streptokokken zulassen. Der Maßstab für die Virulenz in dem Versuch ist die schnelle Vermehrung der Streptokokken in den ersten 3 Stunden nach Vereinigung von Sekret und Blut.

Für die Anstellung der Probe stehen drei Methoden zur Verfügung:

1. Die direkte mikroskopische Virulenzprobe (Beobachtung im Heizmikroskop).
2. Bei der vereinfachten mikroskopischen Virulenzprobe wird von der Blutsekretmischung sofort und in Abständen von 1, 2, 3 und 4 Stunden je ein Abstrich — am besten auf demselben Objektträger — angefertigt; das Reagensglas kommt in der Zwischenzeit in den Brutschrank. Die Ausstriche werden auf ihren Keimgehalt miteinander verglichen.
3. Sekretkeimprobe in Form eines Plattenverfahrens (nach Philipp).

Von dem kokkenhaltigen Sekret werden 1—3 Platinösen in 10 ccm steriler Bouillon verteilt und von dieser Sekretverdünnung wieder 1—3 Ösen in 6—8 ccm frisch entnommenen defibrinierten Blutes gebracht.

Nach gründlichem Durchschütteln der Blutsekretmischung werden davon sofort und nach 1, 2, 3 und 4 Stunden je 1½ ccm mit je 8 ccm Agar zu Platten ausgegossen; die Blutsekretmischung kommt in der Zwischenzeit in den Brutschrank. Ein Vergleich der Kolonienzahl auf den Platten gestattet angeblich in derselben Weise wie die mikroskopischen Proben eine Beurteilung der Keimvirulenz.

Den Grundgedanken der Rugeschen Probe, die Beeinflussung der Wundkeime durch Eigenblut, hat Philipp auch auf Blutkeime angewandt und das Prinzip in der Weise verwertet, daß er zu Zeiten, wo im strömenden menschlichen Blute Keime vorhanden sind, wo also eine Vereinigung von Eigenblut und Eigenkeimen von vornherein vorliegt, die Virulenzprobe anstellt. Er hat empfohlen, dieses keimhaltige Blut aus der Cubitalvene zu entnehmen, zu defibrinieren und in bestimmten Intervallen zu Platten zu verarbeiten. Ein Vergleich der Ergebnisse der von Stunde zu Stunde erfolgten kulturellen Untersuchung je eines Teiles des einer Vene entnommenen Blutquantums ermöglicht es, abzulesen, ob die im Blut befindlichen Keime sich extravasal vermehrt oder vermindert haben oder abgetötet wurden. Abnahme oder Zunahme der Kolonien, und zwar in den ersten 3 Stunden, soll einen Rückschluß auf die Virulenz erlauben und je nach dem Ausfall der Virulenzprüfung mit einem hohen Grad von Sicherheit eine Prognosenstellung der jeweils vorliegenden Krankheit ermöglichen.

Der Ausfall der Rugeschen Probe soll erstens zur Beurteilung der Schwere einer ausgebrochenen Infektion dienen, außerdem einen prognostischen Ausblick auf das Eintreten von Komplikationen überhaupt und ihren günstigen oder ungünstigen Verlauf gestatten.

Ferner hat Bumm aus der Erfahrung heraus, daß bei Karzinomoperationen die Operationsmortalität vornehmlich die Fälle mit virulenten Streptokokken betrifft, die Ausführung des Kaiserschnitts und die Totalexstirpation bei Uteruscarcinomen von dem Ausfall der Probe abhängig gemacht. Die Anwesenheit hämolytischer Streptokokken an sich stellt das Risiko für die Patienten dar.

Nach unseren Erfahrungen kommt den Virulenzversuchen diese Bedeutung nicht zu.

Im Laufe der letzten 3 Jahre sind zahlreiche Arbeiten aus den verschiedensten Kliniken erschienen, deren Ziel eine Prüfung der Rugeschen Angaben auf ihre praktische Brauchbarkeit darstellte; die Blutkeimprobe von Philipp fand dabei weniger Berücksichtigung. In einer größeren Anzahl von Arbeiten wird eine entschiedene Stellungnahme nicht zum Ausdruck gebracht; ein Teil der Untersucher schreibt dem Verfahren die Bedeutung einer wichtigen Bereicherung unserer Untersuchungsmethoden zu (Gambetti, Radize, Rabinowisch, Josef, Sachs, Bumm, Warnecros, Th. Tadewald, Tatejama, Fuß, Dreyer, Louros, Schwarz).

Nach unseren Untersuchungen, die von Framm und Hanon bestätigt werden, gestatten die Virulenzproben weder ein Urteil über den Ausgang einer bereits bestehenden Infektionskrankheit, noch eine auch nur einigermaßen sichere Aussage über das voraussichtliche Auftreten einer Infektion. Für den

Ausfall der Probe ist die Art der Keime maßgebend, und deswegen leistet die Methode nicht mehr als eine sorgfältige bakteriologische Untersuchung, d. h. der Nachweis der Anwesenheit von hämolytischen Streptokokken.

Vor allen Dingen besteht zwischen der Wirkung des eigenen und fremden Blutes kein wesentlicher Unterschied, wie wir durch systematische Kontrollversuche mit fremdem Blut festgestellt haben. Zu dem gleichen Ergebnis kam Wirth.

Auch Framm erhielt mit den verschiedensten hämolytischen Streptokokken bei der Probe nach Philipp einen positiven Ausfall, gleichgültig, ob die Keime von einer Sepsis, von einer Peritonitis oder von einer fieberfreien Wöchnerin stammten.

Sigwart macht gegen die Probe den Einwand, daß gerade bei fieberfreien Wöchnerinnen häufig eine Zunahme des Wachstums der hämolytischen Streptokokken zu beobachten ist, die auf günstige Wachstumsbedingungen zurückgeführt werden muß, welche die Streptokokken in den Lochien durch Zutritt des mütterlichen Blutes finden. Die Keime werden also nicht, wie nach der Auffassung Ruges zu erwarten wäre, gehemmt, sondern ihr Wachstum wird erheblich gefördert. Aus diesem Wachstum müßte also die Annahme einer hohen Virulenz abgeleitet werden.

Ablehnend verhalten sich auch Pribram und Baake; Bublischenko dagegen glaubt, daß die Probe im Zusammenhang mit dem allgemeinen Krankheitsbilde ein wertvolles Mittel zur Feststellung der Bakterienvirulenz darstellt.

An unserer Klinik dient uns zur Bestimmung der Virulenz von Streptokokken der von Schottmüller 1914 angegebene Virulenz- oder Bactericidieversuch; es handelt sich um eine praktisch sehr einfache, auch in einem kleinen Laboratorium ohne Schwierigkeiten ausführbare Methode.

Technik: 6–10 ccm frisch aus der Cubitalvene entnommenes defibriniertes Menschenblut werden in ein steriles Reagensglas gegeben, mit einer Öse einer Bouillonaufschwemmung des zu prüfenden Stammes beimpft und gut durchgeschüttelt. Die Herstellung der Bouillonaufschwemmung erfolgt unmittelbar vor Anstellung des Versuches, indem man eine Öse vom Impfstrich einer Blutagarplatte auf 10 ccm Bouillon verteilt und gut mischt; sogleich nach der Beimpfung des Blutes wird 1 ccm Blut mit der sterilen Pipette entnommen und mit 8 ccm Agar zu einer Platte verarbeitet, um die Keimzahl bei der Aussaat zu bestimmen. Das Röhrchen wird dann in den Brutschrank gesetzt; im Laufe des Tages wird mehrmals, gewöhnlich nach 3, 6 und 12 Stunden und am nächsten Tage in Abständen von 6–8 Stunden jedesmal je 1 ccm Blut entnommen, mit gleicher Menge Agar wie zuerst vermischt und zur Platte ausgegossen. Nach 24 Stunden Aufenthalt im Brutschrank werden die Platten auf ihren Keimgehalt kontrolliert. Ein Vergleich der in verschiedenen Zeitintervallen angelegten Platten läßt eine Zu- oder Abnahme der eingesäten Kokken erkennen. Die Zunahme führt unter Umständen zu einer Entwicklung bis ins Unendliche, die Abnahme bis zur Vernichtung. In den meisten Fällen kann die starke Vermehrung der Keime schon an dem makroskopischen Aussehen des restlichen Blutes im Röhrchen, das in solchen Fällen einen mehr oder weniger ausgesprochenen lackfarbenen Ton zeigt, festgestellt werden.

Die Bakterienblutmischung muß jedesmal vor der Anlage einer neuen Platte gut durchgeschüttelt werden.

Bei einer Ausführung des Versuches ist zu beobachten, daß die Einsaat einer nicht zu großen Zahl von Keimen erfolgt, d. h. die zugesetzte Bakterienbouillonaufschwemmung muß einen ganz bestimmten Verdünnungsgrad besitzen. Es läßt sich nach unseren Erfahrungen bei einiger Übung mühelos erreichen, daß die Zahl auf der ersten Platte zwischen 50 und 100 Kolonien beträgt, also gut auszählbar ist, wenn man, wie oben angegeben, eine „Normalöse“ von einem Impfstrich des zu prüfenden Stammes auf 10 ccm Bouillon verteilt und von dieser Bouillonaufschwemmung dann wieder eine Öse dem Blut zusetzt.

Die einzelnen Streptokokkenarten zeigen der bactericiden Kraft des menschlichen Blutes gegenüber ein verschiedenes Verhalten; der *Str. viridans*, der *Str. lentus*, der *Str. anhaemolyticus* (*Vaginalis*) und der *Str. lactis* werden im defibrinierten menschlichen Blut nach wenigen Stunden abgetötet; der *Str. pyog. haemolyticus*, der *Str. mucosus* und der *Enterococcus* vermehren sich entweder sofort oder nach anfänglicher Hemmung. Der differierende Ausfall der Auswertung stellt nach zahllosen diesbezüglichen Erfahrungen einen Index der Virulenz der einzelnen Streptokokkenarten dar.

Der Virulenzversuch hat nicht den Wert eines absoluten Gradmessers für die Schwere bestimmter Erkrankungen und gestattet keine weitgehenden prognostischen Entscheidungen im Einzelfall; aber das Resultat läßt eine klinische Beurteilung darüber zu, ob die Möglichkeit zu schweren Komplikationen vorliegt.

Es ist darauf hinzuweisen, daß eine Verminderung in den ersten Stunden durchaus nicht im Sinne einer geringen Virulenz zu deuten ist, da erfahrungsgemäß bei einem großen Teil der Streptokokkenstämme erst nach anfänglicher Hemmung oder Verminderung eine schrankenlose Vermehrung eintritt. Aus diesem Grunde ist die Anstellung des Versuches mit einem nur geringen Quantum Blut, das nur zur Herstellung von zwei oder drei Platten ausreicht, ungenügend; ebenso ist die Benutzung von Citratblut zu unterlassen, da Natrium citricum-Lösung in bestimmter Konzentration an sich schon bactericid wirkt und somit falsche Resultate entstehen können.

### Schluß.

Die vorliegende Arbeit dient in erster Linie dem Zweck, die Ergebnisse der Streptokokkenforschungen des letzten Jahrzehnts zusammenzufassen; dabei war es unvermeidlich, auf grundlegende ältere Arbeiten zurückzukommen und gelegentlich manche dem erfahreneren Bakteriologen und Kliniker bekannte Beobachtungen unserer Darstellung einzufügen.

Die neuere Literatur des In- und Auslandes über die Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen ist so umfangreich und fast unübersehbar, daß es nicht möglich war, alle Arbeiten im einzelnen zu erwähnen. Wir sind aber bemüht gewesen, die Literatur nach Möglichkeit erschöpfend zu berücksichtigen, soweit sie sich auf die Klassifizierung, Variabilität und Pathogenität der Streptokokken bezieht, oder in einem organischen Verhältnis zu den einzelnen Erkrankungen, ihrer Erkennung sowie ihrer Symptomatologie und Verhütung steht.

Während über manche Fragen nur ein orientierender Überblick gegeben wurde, haben wir andererseits häufig auf Grund eigener experimenteller Untersuchungen und unter Zugrundelegung unserer klinischen Erfahrungen zu umstrittenen Fragen Stellung genommen. Dabei ist vor allem kritisch erwogen worden, ob sich die neuen Forschungsergebnisse mit dem Problem der Artverschiedenheit der Streptokokken in Einklang bringen lassen.

Aus unseren Ausführungen geht hervor, daß über viele Punkte ein abschließendes Urteil noch nicht gefällt werden kann, daß ferner wichtige Untersuchungen noch nicht beendet sind und manche Behauptungen einer schärferen Kritik nicht standhalten. Das letztere trifft vor allem für die Mutationsversuche zu. Wir halten uns daher zu der Annahme berechtigt, daß beweiskräftige Argumente für die Lehre der Arteinheit der Streptokokken bisher nicht erbracht sind und sehen als wichtigstes Dokument der Artverschiedenheit der Streptokokken die differente klinische Wertigkeit der einzelnen Streptokokkentypen an.

Die Skepsis, mit der viele Bakteriologen in Deutschland der Abgrenzung verschiedenartiger Streptokokkentypen gegenüberstehen, ist nach unserer Ansicht nicht begründet, da bestimmte kulturelle und biologische Merkmale und Eigenschaften der einzelnen Streptokokken eine sichere Basis für ihre Differenzierung darstellen; ebenso ist für die so häufig vertretene Auffassung, daß zwischen den einzelnen Typen fließende Übergänge bestehen, bisher noch kein exakter Beweis erbracht worden.

Bekanntlich haben Andrewes und Horder den Begriff der „Typenzentren“ aufgestellt, unter denen solche Typen zu verstehen sind, welche die am häufigsten vorkommenden Kombinationen bestimmter Merkmale darstellen. Ohne der Frage näher nachzugehen, ob man die Typenzentren den echten Arten gleichsetzen darf, möchten wir betonen, daß nach unserer Ansicht die Berechtigung zur Annahme eines bestimmten Typs vorliegt, wenn man bei der Prüfung zahlreicher Stämme ganz bestimmte Merkmale heterogener Natur vergesellschaftet findet. Daß dies bei den von Schottmüller beschriebenen Streptokokkenarten der Fall ist, haben wir erneut darzustellen versucht.

Leider besitzen wir bisher keine Methode, die Stämme von *Str. pyog. haemol.*, die von verschiedenartigen menschlichen Erkrankungen (Scharlach, Erysipel, Puerperalinfectionen usw.) gezüchtet werden, zu differenzieren; die Durchführung einer derartigen Trennung ist von großer praktischer Bedeutung; ob sie mit Hilfe der chemischen Analyse möglich ist, nachdem serologische Methoden und die Toxinbildungen versagt haben, wird die Zukunft lehren.

#### Literatur.

- Adam, A.: *Pneumococcus planus*. Ein Beitrag zur Ätiologie der grippalen Erkrankungen des Kindesalters. *Jb. Kinderheilk.* **1926**, H. 5/6, 237.
- Amster, S. u. W. Rother: Zur therapeutischen Biologie der Mikroorganismen. 4. Mitt.: Über den zeitlichen Verlauf der chemotherapeutischen Gewebsinfektionen. *Z. Hyg.* **1924**, H. 3/4, 372.
- Ando, Koji a. Ito, Nariyoshi: *Kitasato Arch. of exper. Med.* **5**, 1 (1922).
- Andrewes, F. W.: Specific and group agglutination amongst the haemolytic streptococci. *J. of Path.* **31**, 132 (1928).
- a. Horder: *Lancet* **2**, 708 (1906).
- Arnold, L. (1): Classification of streptococcus. I. Streptococci isolated from normal throats, classified by sugar fermentations. II. Streptococci isolated from influenza throats, classified by sugar fermentations. *J. Labor. a. clin. Med. St. Louis* **5**, Nr 9 (1920).

- Arnold, L. (2): Streptococci from normal and pathogenic throats, also from wounds, classified by sugar fermentation, limiting hydrogenion concentration, and reactions on milk mediums. *J. Labor. a. clin. Med. St. Louis* **6**, Nr 6.
- a. L. Brody (1): A study of the gram positive cocci present in the vagina and cervical canal of the uterus. *J. Labor. a. clin. Med. St. Louis* **10**, Nr 7 (1925).
- — The gastro-duodenal bactericidal mechanism. *Amer. J. Hyg.* **6**, 672 (1926).
- — (3): Passage of living bacteria through the intact intestinal mucosa. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 247 (1928).
- Ayers, S. H. a. W. T. Johnson: Relation of streptococcus fecalis to streptococcus lactis. *J. infl. Dis.* **34**, 49 (1924).
- a. C. Mudge: The relation of vitamins to the growth of a streptococcus. *J. Bacter.* **1922**, 449.
- Baake, F. R.: Beitrag zur Virulenzfrage der Streptokokken. *Zbl. Gynäk.* **1926**, 24.
- Backer: Eine neue Methode zur Virulenzsteigerung und Virulenzprüfung. *Wien. klin. Wschr.* **1915**, 1156.
- Baerthlein, K.: Über Blutveränderungen durch Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **74**, 201.
- Bagger, S. V. (1): Undersolgerser over Enterococcer. Kopenhagen 1925.
- (2): The enterococcus (*Str. faecalis*, *Str. faecium* partim). *J. of Path.* **29**, 225 (1926).
- Bail, O.: Die Infektiosität von Bakterien. *Z. exper. Med.* **50**, 11 (1926).
- Barnes, W.: Classification of streptococci based on the relation of hemolysis, fermentation and precipitin tests. *J. inf. Dis.* **25**, 47 (1919).
- Barret, Ch. W., A. F. Lash a. I. Pilot: A study of streptococci from chronic infection of the cervix uteri and fallopian tubes. *Amer. J. Obstetr.* **9**, Nr 6. St. Louis 1925.
- Baß, F. u. K. Jaroschka: Resistenzsteigerung gegen Streptokokkensepsis durch Röntgenstrahlen im Tierversuch. *Strahlenther.* **28**, 568 (1928).
- Baumann, E.: Beiträge zur Unterscheidung der Streptokokken. *Münch. med. Wschr.* **1906**, Nr 25.
- Beckmann, M.: Zur Frage der Streptokokkendifferenzierung nach Sigwart. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 1218.
- Beitzke u. Rosenthal: Zur Unterscheidung der Streptokokken mittels Blutnährböden. *Arb. path. Inst. Berlin* **1906**.
- Beitzmann, M.: Zur Frage der Streptokokkendifferenzierung nach Sigwart. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 44.
- Benjach, M. u. R. Feldmann: Über die Methoden der Virulenzbestimmung der Streptokokken für klinische Zwecke. *Z. Immun.forschg* **45**, 371 (1925).
- Benthin: Zur Behandlung des fieberhaften Aborts. *Z. Gnak.* **73**.
- Berger, E. u. Th. Jakob: Über die Einheit der Streptokokken und Pneumokokken. 2. Mitt. *Z. Immun.forschg* **43**, 235 (1925).
- Berger u. W. Silberstein: Die Inulinvergärung in der Streptokokken-Pneumokokken-gruppe. *Klin. Wschr.* **1926**, 2307.
- Bernhard, G.: Zur Ätiologie der Grippe von 1918. *Med. Klin.* **1918**, 683.
- Besredka: Immunisation locale. (Deutsch v. G. Blumenthal). Leipzig: J. A. Barth 1926.
- Bieling: Methoden zur Differenzierung von Streptokokken und Pneumokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **86** (1921).
- Bingold, K. (1): Putride embolische Lungeninfektionen. *Virchows Arch.* **232**.
- (2): Die Bedeutung anaerober Bakterien als Infektionserreger septisch interner Erkrankungen. *Virchows Arch.* **234** (1921).
- (3): Der intravitale Nachweis von Krankheitserregern im Blut und seine Bedeutung für die klinische Medizin. *Med. Klin.* **1921**, Nr 28.
- (4): Über ein neues Blutkulturverfahren in Gelatine. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 30.
- (5): Über den Blutfarbstoffabbau. Neue chemische und bakteriologische Studien über den Mechanismus der Blutfarbstoffzertrümmerung. *Klin. Wschr.* **19**, 866 (1929).
- Bitter, L.: Eine ungewöhnliche Art von *Str. mucosus*. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 1298.
- Bitter u. Buchholz: Über Milchsäurestreptokokken und Pneumokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **95**, 38 (1925).
- und W. Lühr: Zur Bakteriologie des Magens und der oberen Darmabschnitte bei chirurgischen Magenerkrankungen (beim Magen-Duodenalulcus, Magencarcinom usw.). *Arch. klin. Chir.* **139**, 64 (1926).

- Blake, F. G.: The formation of methemoglobin by streptococcus viridans. *J. of exper. Med.* **24**, 315 (1916).
- Bliß, W.: Studies on the biology of streptococcus. II. Antigenic relationship between strains of streptococcus hemolyticus isolated from scarlet fever. *J. of exper. Med.* **36**, 575 (1922).
- Bogendorfer, L. (1): Das Verhalten der Str. erysipelatus gegenüber der bactericiden Leukocytenwirkung. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 1110.
- (2): Sind in der Dünndarmschleimhaut bakterienwachstumshemmende Stoffe (Bakteriostanine) nachweisbar? *Z. exper. Med.* **52**, 274 (1926).
- Bondy, O. (1): Zur Anaerobenzüchtung in der Geburtshilfe. *Zbl. Gynäk.* **10**, 385 (1911).
- (2): Über puerperale Infektion durch anaerobe Streptokokken. *Mschr. Geburtsh.* **34**, H. 5 (1911).
- (3): Die hämolytischen Streptokokken und die Prognose des Puerperalfiebers. *Mschr. Geburtsh.* **29**, 561.
- (4): Die Bedeutung der Pneumokokken für die puerperale Infektion. *Zbl. Gynäk.* **72**.
- (5): Über saprische und septische Wochenbettfieber. *Zbl. Gynäk.* **1911**, Nr 8.
- Brentano: Zur Klinik und Pathologie der Magengeschwürsperforation. *Arch. klin. Chir.* **81** (1906).
- Brody, L. a. L. Arnold (1): The pathogenicity of streptococci from diphtheria throats for mice. *J. Labor. a. clin. Med.* **8**, 6. St. Louis 1923.
- (2): Variation in the limiting hydrogen-ion concentrations of streptococci. *J. Bacter.* **8**, 307 (1923).
- Brown, J. H. (1): The cultural differentiation of hemolytic streptococci of human and bovin origin. *J. of exper. Med.* **31**, 35 (1920).
- (2): The use of blood agar from the study of streptococci. *Monogr. Rockefeller Inst. med. Res.* **1919**, Nr 9.
- Brown, H. a. M. Orcutt: Dairy infection with streptococcus epidemicus. *J. of exper. Med.* **31**, 49 (1920).
- Brütt, H. (1): Das perforierte Magen- und Duodenalgeschwür. *Erg. Chir.* **16**, 515 (1923).
- (2): Die Bedeutung anaerober Streptokokken für die destruktive Appendicitis. *Beitr. klin. Chir.* **1923**, 129.
- (3): Zur Bakteriologie der Peritonitis. *Arch. klin. Chir.* **142**, 60 (1926).
- (4): Bakteriologische Gesichtspunkte zur Frage der Resektion des perforierten Magen-Duodenalgeschwürs. *Beitr. klin. Chir.* **138**, 601 (1927).
- Brunner: Das akut in die freie Bauchhöhle perforierende Magen- und Duodenalgeschwür. *Dtsch. Z. Chir.* **69** (1903).
- Bryant, C. K.: A new or delta-type streptococcus. *J. Bact.* **10**, Nr 1 (1925).
- Bublischenko: Zur Frage über die Virulenzbestimmung der Bakterien bei Puerperal-erkrankungen. *Zbl. Gynäk.* **3**, 155 (1926).
- Bürgers, L.: Über die Virulenzbestimmung der Streptokokken. *Zbl. Gynäk.* **18**, 602 (1910).
- Bumm, E.: Virulenzprobe und Operationsmortalität. *Zbl. Gynäk.* **1924**, Nr 37.
- Bumm, Ph.: Die Bedeutung virulenter Streptokokken für das Carcinom. *Ges. Geburtsh. Berlin. Ref. Klin. Wschr.* **1924**, Nr 32 u. 35, 1463 u. 1602.
- Bumm, R.: Über das Wachstum menschlicher und tierischer Streptokokken im frischen defibrinierten Menschen- und Tierblut, sowie experimentelle Virulenzsteigerungsversuche mit Streptokokken durch Züchtung in faulenden Geweben. *Zbl. Bakter. I Orig.* **94**, 403 (1925).
- Burbank, R. a. L. G. Hadjopoulos: Serologic significance of streptococci in arthritis and allied conditions. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 637 (1925).
- Burri: Landwirtschaftliches Buch für die Schweiz. Bd. 25. 1912.
- Capps, J. A.: Epidemic streptococcus sore throat — its symptoms, origin and transmission. *J. amer. med. Assoc.* **61**, 723 (1913).
- a. D. Davis: The relationship of septic sore throat to infected milk. *J. inf.* **15**, 389 (1914).
- Césari, E., L. Cotoni et J. Lavalle: Recherches sur l'hémolysine streptococcique. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, 919 (1927).
- Cowan, M. L.: Variation phenomena in streptococci, with special reference to colony form, haemolysinproduction, and virulence.

- Cumming, J. O., C. B. Spruit a. E. J. Aten: Str. pneumonia. J. amer. med. Assoc. **1919**, 704.
- Cumming, W. M. (1): On the pseudohaemolytic streptococci isolated from the sputum in pulmonary tuberculosis. J. of Path. **30**, 279 (1927).
- (2): On haemolytic streptococci as secondary infectors in pulmonary tuberculosis. Their relationship to the incidence of haemoptysis and hectic fever. Edinbrough med. J. **35**, 108 (1928).
- Davis, D. (1): The fate of streptococcus hemolyticus in the gastrointestinal canal. J. inf. Dis. **26**, 171 (1920).
- a. J. Capps: Experimental bovine mastitis produced with hemolytic streptococci of human origin. J. inf. Dis. **65**, 135 (1914).
- Demeter, K. J.: Studien über Milchsäurestreptokokken. Milchwirtsch. Forschg **5**, 505 (1928).
- Demme, R.: Zur Frage der Arteinheit und der Variationsformen der Streptokokken. Klin. Wschr. **1925**, 1951.
- Derick, C. L. a. C. H. Andrewes: The skin response of rabbits to nonhemolytic streptococci. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 116 (1925).
- a. H. F. Swift: Hyperergic tissue response to non-hemolytic streptococci. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 222 (1927).
- — Immune tissue to non-hemolytic streptococci. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 224 (1927).
- Detot: Recherches sur l'agglutination des streptocoques. C. r. Soc. Biol. Paris **56**, 44 (1904).
- Dible, I. H.: J. of Path. **24**, 1 (1921).
- Dochez, A. R., O. T. Avery a. R. C. Lancefield: Studies on the biology of streptococcus: I. Antigenic relationship between strains of streptococcus hemolyticus. J. of exper. Med. **30**, 179 (1919).
- Dold, H. (1): Das gewebphysiologische Verhalten der Scharlachstreptokokken. Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1165
- (2): Das Verhalten der Streptokokken, insbesondere der Scharlachstreptokokken. Zbl. Bakter. Orig. **102**, 418 (1927).
- (3): Das gewebbiologische Verhalten der Bakterien. II. Das Verhalten der wichtigsten aeroben menschenpathogenen Bakterien in der Haut des Kaninchens. Zbl. Bakter. I Orig. **102**, 267 (1927).
- (4): Das gewebbiologische Verhalten der Bakterien. IV. Das Verhalten einiger für den Menschen apathogener bzw. fakultativ pathogener aerober Bakterien in der Haut des Meerschweinchens. V. Das Verhalten einiger Tierstreptokokken (von Rind, Pferd, Schwein, Schaf, Hund) in der Haut des Kaninchens. Zbl. Bakter. I Orig. **103**, 321 (1927).
- a. A. Hendriock: Studien über die gewebbiologischen Typen (Virulenztypen) der Streptokokken und ihre klinische Bedeutung. Beitr. klin. Chir. **141**, 1 (1927).
- u. E. Jochimsen: Weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit der Hämolyse der Streptokokken von der Zusammensetzung des Nährbodens. Z. Hyg. **110**, 37 (1929).
- u. R. H. Müller: Zur Frage der Konstanz der Virulenztypen der Streptokokken. Z. Immun.-forschg **55**, 214 (1928).
- Douglas, R.: Lancet **11**, 891 (1914).
- Downie, A. W. a. J. Cruickshank: The resistance of streptococcus faecalis to acid and alkaline media. Brit. J. exper. Path. **9**, 171 (1928).
- Dreyer: Über das Ruge-Philipp-Verfahren zur Bestimmung der Streptokokkenvirulenz. Zbl. Gynäk. **1924**, Nr 31.
- Dudgeon, L. S.: A study of the intestinal flora under normal and abnormal conditions. J. of Hyg. **25**, 119 (1926).
- Dutton, L. O.: Microbic dissociation in streptococci. J. Bacter. **16**, 1 (1928).
- Dzerjgowsky, Fain, S. E. und A. W. Ponomareff: Zur Biologie der Streptokokken. Arch. Biol. Nauk. **27**, H. 1/3 (1927).
- Eastwood, A.: Bacterial virulence and immunity. J. of Hyg. **26**, 235 (1927).
- Eckert-Möboius, A.: Die Mucosotitis. Wie weit ist ihre Sonderstellung berechtigt und praktisch wertvoll? Arch. Ohrenheilk. **116**, 270 (1927).
- Economo, C. v.: Grippeencephalitis und Encephalitis lethargica. Wien. klin. Wschr. **1919**, 393.

- Edelmann, H.: Über Bakteriologie und Anatomie operativ entfernter Steingallenblasen. *Beitr. klin. Chir.* **142**, 72 (1928).
- Eickhoff, Fr.: Über chronische Cholangitis (Cholangitis lenta). *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **35**, 439 (1922).
- Eidinow, A.: The local origin of the increased bactericidal power of the blood following ultra-violett irradiation of the skin. *Lancet* **213**, 963 (1927).
- Elkeles, G. und K. Marcuse: Zur neuen Bekämpfungslehre des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **44**, 1849 (1928).
- Emmerich, E.: Neuere Arbeiten über Streptokokken und Streptokokkeninfektionen. *Klin. Wschr.* **1925**, 798.
- Engelmann: Weitere Beiträge zur Frage der Einheit der Pneumokokken und Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **98**.
- u. Berger: Die Einheit der Pneumokokken und Streptokokken. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr. 32.
- Escherich (1): Die Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886.
- (2): Über Streptokokkenenteritis im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **49**.
- Esten, W. H.: *Conn. Storrs. Agr. Exp. Sta. Bul.* **1909**, 59; zit. nach Salter.
- Evans, A. C.: *J. agricult. Res.* **13**, 235 (1914); zit. nach Salter.
- Evers, H.: Klinische Bemerkungen zur Bakteriologie des Mittelohrs. *Arch. Ohren- usw. heilk.* **110**, 169.
- Finger: Erfahrungen mit der Virulenzprobe nach Ruge. *Zbl. Gynäk.* **1924**, Nr 48.
- Finsterer, H.: Gastritis phlegmonosa (Magenphlegmone). *Erg. Chir.* **21**, 543 (1928).
- Fisk a. Burky: Studies on the classification of streptococci. *J. inf. Dis.* **1922**, 30.
- Fox, C. J. a. D. M. Stern: Periodic examinations of the streptococci of the human throat. *J. of Path.* **30**, 377 (1927).
- Fraenkel, E. (1): Über menschenpathogene Streptokokken. *Münch. med. Wschr.* **1905**, Nr 12 u. 39.
- (2): Über postanginöse Pyämie. *Virchows Arch.* **1925**, 254.
- (3): Über postanginöse Pyämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, Nr 3.
- Framm, W. (1): Zur Virulenzprüfung der Scheidenkeime nach Philipp. *Zbl. Gynäk.* **1925**, 156.
- (2): Zur Virulenzprüfung von Wundkeimen, insbesondere von Streptokokken. *Münch. med. Wschr.* **1925**, 388.
- Freund, R.: Über experimentelle Umwandlung des *Str. viridans* in den hämolytischen Zustand unter dem Einfluß des Rivanols. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 1146.
- u. E. Berger: Über Befunde von Streptokokken im Blut. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 20.
- Fried, C.: Bactericidie nach Röntgenbestrahlung. *Strahlenther.* **21**, H. 1 (1925).
- Friedemann, U.: *Veröff. Med.verw.* **26**, H. 2, 307.
- Friesleben, M.: Bakteriologische Befunde bei exstirpierten Gallenblasen. (Mit besonderer Berücksichtigung der Enterokokkenbefunde.) *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 2, 81.
- Frobisher jr., M. a. E. R. Denny: Variations of streptococci with a note on hemolysin production. *J. Bacter.* **16**, 109 (1928).
- Fromme, F. (1): Klinische und bakteriologische Studien zum Puerperalfieber. *Arch. Gynäk.* **85**.
- (2): Neue Untersuchungen über die Differenzierung der hämolytischen Streptokokken. *Zbl. Gynäk.* **35**, 1217 (1909).
- (3): Bemerkungen zu der Differenzierung der hämolytischen Streptokokken mittels Züchtung in Lecithinbouillon. *Zbl. Gynäk.* **12**, 401 (1910).
- Fuß (1): Die Virulenzprobe in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Zbl. Gynäk.* **1926**, Nr 3.
- (2): Urogene Enterokokkensepsis. *Med. Klin.* **1927**, 245.
- Gaeßler: Über die Beeinflussbarkeit der Streptokokkeninfektion der Maus. *Zbl. Gynäk.* **40**, 2563 (1927).
- Gambetti: Zur Frage der Streptokokkenvirulenz. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 18.
- Gay, F. P.: Recent aspects of streptococcus infection. *J. Labor. a. clin. Med.* **3**, 721 (1917/18).
- Gerard, P. et Romant: Streptocoque anérobie facultatif et anaérobie strict dans les plaies de guerre. *C. r. Soc. Biol.* **82**, 136 (1919). Paris.

- Geweniger: Beitrag zur Differenzierung des *Str. equi* von anderen pferdepathogenen Streptokokken. *Z. Vetlkd* **40**, 81 (1928).
- Ghon-Sachs: Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. *Zbl. Bakter.* **38** (1905).
- Gonnet: Streptocoque et infection puerpérale. *Obstetr. Paris* **38**, 12 (1907).
- Gotschlich, E. (1): Die Variabilität der Mikroorganismen in allgemein-biologischer Hinsicht. 10. Tagg dtsh. Ver.igg Mikrobiol. *Zbl. Bakter. I Orig.* **93** (1924).
- (2): Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden. Bd. 1, S. 472. 1926.
- Grinnell, F. B.: Streptococcus studies. I. *Streptococcus viridans* derived from single cell strains of *streptococcus hemolyticus*. *J. Bacter.* **16**, 117 (1928).
- Gundel (1): *Z. Bakter. I Orig.* **95** (1925).
- (2): Über die ätiologische Sonderstellung der Enterokokken bei Blasen- und Nierenkrankungen und über die Beziehungen der Enterokokken zu den hämolytischen Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, (1926).
- (3): Die Enterokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **109**, 384.
- (4): Das biologische System der Streptokokken. *Zbl. Bakt. I Orig.* **115**, 44 (1929).
- Gutmann, L.: Zur experimentellen Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. *Z. Immun.forsch* **15**, 625 (1912).
- Hagan, W.: The green coloration by certain streptococci on blood agar. *J. inf. Dis.* **27**, 1 (1925).
- Hamilton, C. D. a. L. C. Havens: Hemolytic streptococci. *J. amer. med. assoc.* **72**, 272 (1919).
- Hamm (1): Über die Notwendigkeit des anaeroben Kulturverfahrens in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Zbl. Gynäk.* **52**, 1673 (1910).
- (2): Über puerperale Infektionen. *Habil.schr. Straßburg* 1912.
- Handuroy, P. et P. Lesbre: Les formes filtrantes des streptocoques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1394 (1927).
- Hanow (1): Kritische Betrachtungen der Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken von Ruge. *Arch. Gynäkol.* **123**.
- (2): Kritische Betrachtungen der Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken von Karl Ruge. II. *Zbl. Gynäk.* **1925**, 890.
- Harrison, F. C. u. J. Vanderleck: *Zbl. Bakter. II* **22**, 547 (1909).
- Hartley, Watson a. Wallace: *J. of Path.* **26**, 447 (1923).
- Haupt, H. u. E. Roots: Das biologische Verhalten eines eitererregenden Streptokokkus des Dromedars. *Zbl. Bakter. I Orig.* **107**, 232.
- Haven, L. a. M. Taylor: A toxic substance obtained by growing hemolytic streptococci in a special medium. *Amer. J. Hyg.* **1921**, 311.
- Haxthausen, H.: Les streptococcies épidémiques étudiées par une nouvelle méthode de culture. *Ann. de Dermat.* **8**, 201 (1927).
- Hegler: Über postanginöse Sepsis. *Biol. Ver. Hamburg* 1925.
- Heidelberger, M. (1): The chemical nature of immune substances. *Physiologic. Rev.* **7**, 107 (1927).
- (2): Immunologically specific polysaccharides. *Chem. Rev.* **3**, 403 (1927).
- a. O. T. Avery: The soluble specific substance of pneumococcus. Second paper. *J. of exper. Med.* **40**, 301 (1924).
- a. W. F. Goebel: The soluble specific substance of pneumococcus. IV. On the nature of the specific polysaccharide of type III pneumococcus. *J. of biol. Chem.* **70**, 613 (1926).
- — a. O. T. Avery: The soluble specific substance of pneumococcus. Third paper. *J. of exper. Med.* **42**, 727 (1925).
- Heim, L. (1): Lehrbuch der Bakteriologie. Stuttgart: F. Henke 1922.
- (2): Über Milchsäurestreptokokken. *Z. Hyg.* **101** (1924).
- (3): Nochmals zur Frage der vermeintlichen Einheit der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **105**, 185 (1928).
- Heim und Schlirf: Was ist es mit der Arteinheit der Streptokokken? *Zbl. Bakter. I Orig.* **100**.
- Heynemann (1): Opsoninbestimmung bei puerperaler Infektion. *Z. Geburtsh.* **1909**, H. 2.
- (2): Über Gefahren der Probeexcision bei Carcinom des Collum uteri. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 34.

- Heynemann (3): Diskussion. Zbl. Gynäk. **1925**, 156.
- Hilgers: Die Streptokokken der Zahncaries. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1921**, H. 12.
- Hinrichs: Über die Brauchbarkeit der Ruge-Philippischen Virulenzprobe. Zbl. Gynäk. **1925**, 156.
- Hintze u. Kühne: Zur Frage der Umwandlung hämolytischer Streptokokken in die grünwachsene Form. Zbl. Bakter. I **88** (1922).
- Hiß a. Zinsser: Textbook of Bacteriology. New York-London: D. Appleton & Company 1927.
- Hitchcock, C. H. (1): Classification of the hemolytic streptococci by the precipitin reaction. J. of exper. Med. **40**, 445 (1924)
- (2): Studies on indifferent streptococci. I. Separation of a serological group-Type I. J. of exper. Med. **48**, 393 (1928).
- Hoeßli, H.: Verhalten der Streptokokken gegenüber Plasma und Serum und ihre Umzüchtung. Mitt. Hamburg. Staatskr.anst. **9** (1910).
- Holman, W. L.: The relative longevity of different streptococci and possible errors in the isolation and differentiation of streptococci. J. inf. Dis. **15**, 293 (1914).
- Houston, T. a. M'Cloy: Lancet **1916**, 632.
- Howell, K.: A study of two distinct strains of streptococci isolated from the same heart valve lesion. J. inf. Dis. **30**, 299 (1922).
- a. M. Corrigan: Skin reactions with bacterial filtrates of anhaemolytic streptococcus, hemolytic streptococcus and bacillus typhosus. J. inf. Dis. **42**, 149 (1928).
- Hubert: Zur Frage der Zustandsänderung der Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 16.
- Huebschmann, P.: Pfeiffersche Endotoxinlehre und Pathologie. Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 87 (1928).
- Hüssy (1): Zur Variation der Hämolyse der Streptokokken. Gynäkol. Rdsch. **1911**, H. 2.
- (2): Virulenzbestimmung und Virulenzbekämpfung. Mschr. Geburtsh. **1916**, H. 2.
- (3): Die Bedeutung der anaeroben Bakterien für die Puerperalinfection. Mschr. Geburtsh. **41**, H. 4.
- Hulet et Rosenthal: Entérococcie généralisée. Presse méd. **1911**, 6.
- Iselin: Ist der Inhalt des Magens oder Duodenums für das Bauchfell gefährlicher? Bruns' Beitr. **102** (1916).
- Jochmann (1): Die Bedeutung des intravitalen und postmortalen Nachweises von Bakterien im menschlichen Blute. Erg. Path. **10**.
- (2): Über die Bakteriämie und die Bedeutung der bakteriologischen Blutuntersuchung. Z. klin. Med. **54**, H. 5/6.
- Jollos, V.: Variabilität und Vererbung bei Protisten. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Zbl. Bakter. I Orig. **93** (1924).
- Kämmerer, H.: Bakterien und Blutfarbstoff. Arch. f. exper. Path. **88**, 247 (1920).
- Kantorowicz: Bakteriologische und histologische Studien über die Caries des Dentins. Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen H. 21.
- Kinsella, R. A.: The relation between hemolytic and non-hemolytic streptococci, and its possible significance. J. of exper. Med. **28**, 181 (1918).
- a. H. F. Swift (1): A classification of non-hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **25**, 877 (1917).
- — (2): The classification of hemolytic streptococci. J. of exper. Med. **28**, 169 (1918).
- Kirkbride, M. B. a. M. W. Wheeler: Further observations of the toxins of hemolytic streptococci. J. of Immun. **13**, 19 (1927).
- Kißkalt: Zur Epidemiologie und Ätiologie der Influenza. Ref. Münch. med. Wschr. **1919**, 251.
- Kleeberg, J.: Experimentelle Agranulocytose und Streptokokkenwachstum. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**, 326 u. 341.
- Klimmer, M.: Technik und Methodik der Bakteriologie und Serologie. Berlin: Julius Springer 1923.
- u. H. Haupt: Beitrag zur Trennung verschiedener tierpathogener und saprophytischer Streptokokken (des Str. agalactiae, Str. lacticus, Str. equi, Str. abortus, Str. abortus equi und des Str. pyogenes equi). Zbl. Bakter. I Orig. **101**, 126.

- Klimmer, M., H. Haupt u. E. Roots: Zur Trennung einiger in der Milch vorkommenden Streptokokken mit besonderer Berücksichtigung der Isolierung des *Str. agalactiae* Guillebeau. *Zbl. Bakter.* **107**, 206.
- Klöverkorn: Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Bakterien. *Strahlenther.* **20**, H. 2 (1925).
- Koch, J. (1): Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Streptokokken- und Staphylokokken-erkrankungen. *Erg. Path.* **13** (1909).
- (2): Autogene und ektogene Infektion? *Mtschr. Geburtsh.* **1911**, 33.
- Kollath, W. u. G. Taubmann: Experimentelle Untersuchungen über Bakterienhämolyse. *Zbl. Bakter. I Orig.* **104**, 252 (1927).
- Konrad: Weitere Beiträge zur Vaginalstreptokokkenfrage. *Beitr. Geburtsh.* **13**, H. 3.
- Kovács, N.: Zur Differenzierung der Enterokokken. *Z. Immun.forsch.* **49**, 450 (1927).
- Kraft, A.: Hemolytic streptococci of the appendix vermiformis. *J. inf. Dis.* **28**, 122 (1921).
- Kraskowska, L. u. R. Nitsch: Zur Morphologie der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **82**, 264.
- Krasnow, F. a. M. Reiner: Relation of osmotic pressure to availability of synthetic media for streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 483 (1928).
- a. M. L.: Rosenberg: Availability of carbon compound for the streptococcus. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 295 (1928).
- Krieger, I. u. Friedländer: Zur Klinik und Bakteriologie chronisch-septischer Erkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 20.
- Krönig: Bakteriologie des weiblichen Genitalkanals. Leipzig 1897.
- Kruif, P. (1): Dissociation of microbic species. II. Mutation in purline strains of the bacillus of rabbit septicemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 31 (1921).
- (2): Dissociation of microbic species. III. Differentiation of microbic. D. and G. by acid agglutination. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 37 (1921).
- (3): Mutation of the bacillus of rabbit septicemia. *J. of exper. Med.* **35**, 561 (1922).
- Krumwiede, Ch., G. Cooper a. D. J. Provost: Agglutinin absorption. *J. of Immun.* **10**, 55 (1925).
- (1) a. E. Valentine: A bacteriological study of an epidemic of septic sore throat. *J. med. Res.* **33**, 231 (1915).
- — (2): The nature and value of a so-called precipitin reaction as applied to the serological grouping of streptococci. *J. of Immun.* **6**, 343 (1921).
- Kruse (1): Das Verhältnis der Milchsäurebakterien zum *Str. lanceolatus* (Pneumoniekokkus, Enterokokkus usw.). *Zbl. Bakter. I Orig.* **34**, 737.
- (2): Einführung in die Bakteriologie. 1920.
- Kuczynski, M. H. u. E. K. Wolff (1): Untersuchungen über die experimentelle Streptokokkeninfektion der Maus. *Berl. klin. Wschr.* **1920**, Nr 33.
- — (2): Weitere Untersuchungen über den *Str. viridans*. 2. Mitt. *Z. Hyg.* **92** (1921).
- — (3): Streptokokkenstudien. 4. Mitt. Zur Analyse chronisch-septischer Zustände. (Sepsis lenta). *Berl. klin. Wschr.* **29**, 794 (1921).
- Küstner: Zur Frage der Virulenz der Streptokokken. *Zbl. Gynäk.* **1926**, Nr. 3.
- Kurokawa, A.: Untersuchungen über die Mutation der Streptokokken. *Tohoku J. exper. Med.* **9**, 354 (1927).
- Kurth: *Arb. ksl. Ges.amt.* **7**.
- Kwasniewski, St.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Veränderungen von Streptokokkentypen. *Polskie Arch. Med. wewn.* **6**, 82.
- (1) u. H. Henning: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Streptokokkeninfektion. 1. Mitt. Ablauf der Sepsis und septische Gelenkerkrankungen. *Klin. Wschr.* **1926**, 1822.
- — (2): 2. Mitt. Die Streptokokkeninfektion der Gallenwege. *Klin. Wschr.* **1926**, 1870.
- Lamers: Über die Hämolyse der Streptokokken im Scheidensekret Schwangerer und Wöchnerinnen. *Arch. Gynäk.* **95**, 74 (1912).
- Lancefield, R. C.: (1) The immunological relationship of streptococcus viridans and certain of its chemical fractions: I. Serological reactions obtained with antibacterial sera. II. Serological reactions obtained with antinucleoprotein sera. *J. of exper. Med.* **42**, 377 (1925).
- (2): The antigenic complex of streptococcus haemolyticus. I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of streptococcus haemolyticus. *J. of exper. Med.* **47**, 91 (1928).

- Lancefield, R. C. (3): II. Chemical and immunological properties of the protein fractions. *J. of exper. Med.* **47**, 469 (1928).
- (4): III. Chemical and immunological properties of the type specific substance. *J. of exper. Med.* **47**, 481 (1928).
- (5): IV. Anaphylaxis with two non-type-specific fractions. *J. of exper. Med.* **47**, 843 (1928).
- (6): V. Anaphylaxis with the type-specific substance. *J. of exper. Med.* **47**, 857 (1928).
- a. E. W. Todd, : Antigenic differences between matt hemolytic streptococci and their glossy variants. *J. of exper. Med.* **48**, 769 (1928).
- Langge, B.: Experimentelle Erfahrungen mit dem sog. Antivirus von Besredka. *Dtsch. med. Wschr* **1927** 714.
- Langwill: *J. Bacter. Zit. nach Emmerich.* **9**, I (1924).
- Le Blanc, E. (1): Zur Artenfrage der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **61** (1911).
- (2): Die Verwendung 10%iger Peptonbouillon als Nährboden für aerobe und anaerobe Bakterien. *Med. Klin.* **1921**, Nr 12.
- Lehmann, W. (1): Zur Frage der Artverschiedenheit der Streptokokken. *Arch. klin. Med.* **150**, H. 3/4.
- (2): Die Bedeutung der Virulenzbestimmung von Blutkeimen für die Prognose septischer Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 40.
- (3): Die Grenzen klinischer Auswertung von Virulenzprüfungen bei puerperalen Erkrankungen. *Münc. med. Wschr.* **1925**, Nr 11.
- (4): Die Bedeutung anaerober Streptokokken für die Ätiologie der akuten septischen Endokarditis. *Münc. med. Wschr.* **1926**, 233.
- Lehmann u. Neumann: *Bakteriologie.* München: J. F. Lehmann 1927.
- Lenhartz, H.: Über den diagnostischen Wert der bakteriologischen Blutuntersuchung. v. Leyden-Festschrift Bd. I (Internat. Beitr. inn. Med. 1902.)
- Lenhartz, H. jr. (1): Über postanginöse Sepsis. *Münc. med. Wschr.* **1926**, Nr 26.
- (2): Zur Unterscheidung akuter Pneumonien unter Berücksichtigung klinischer und bakteriologischer Befunde. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 283 (1927).
- Leschke: Sepsis. Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 2, 2. Teil, S. 1055. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1919.
- Levaditi, C. (1): Streptocoques et plaies de guerre. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 406 (1918).
- (2): Réaction de l'organisme au cours de l'évolution de plaies streptococciques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 409 (1918).
- Levin: Über postanginöse Pyämie. *Diss. Hamburg* 1922.
- Levinthal, W.: Neuere Forschungen über die Struktur der bakteriellen Antigene. *Zbl. Bakter. I Orig.* **110**, Beih 30.
- Levy, R.: Differentialdiagnostische Studien über Pneumokokken und Streptokokken. *Virchows Arch.* **187**, 327 (1907).
- Lingelsheim, W. v. (1): Streptokokken. *Kolle-Wassermann, Handbuch des pathog. Mikroorganismus.* Bd. 4, S. 453. Jena: Gust. Fischer 1912.
- (2): Streptokokkeninfektionen. *Handbuch des pathog. Mikroorganismus.* Bd. 4, S. 789. 1928.
- Livingston, G. S.: The vitality and viability of hemolytic streptococci in water. *Amer. J. Hyg.* **1**, 239 (1921).
- Löhr, W. (1): Klinischer und experimenteller Beitrag zur Frage der Perforationsperitonitis des Magen- und Duodenalgewürs und seiner Folgezustände. *Dtsch. Z. Chir.* **1924**, 187.
- (2): Bakteriologisches zur Magenchirurgie. *Zbl. Chir.* **1926**, Nr 26.
- (3): Über die Bedeutung des Milieus für das Wachstum und die Pathogenität der Bakterien. *Arch. klin. Med.* **143**, 331 (1926).
- Löwenberg, W.: Ein neuer, scharf charakterisierbarer Streptokokkentypus in der Rachenhöhle. *Klin. Wschr.* **1**, 1170 (1928).
- Löwenhardt: Die Chroniosepticämie. *Z. klin. Med.* **97** (1923).
- Löwenstein, E.: *Toxine und Toxide.* Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1928.
- Loghem, J. van: Unterschied zwischen Hämolyse und Digestion auf der Blutagarplatte. *Zbl. Bakter. I Orig.* **70**, 70.
- Louros, N. (1): Zur Resistenzprüfung der Streptokokken. *Klin. Wschr.* **1923**, 1929.
- (2): Biologische Studien zur Virulenz der Vaginalkeime. *Arch. Gynäk.* **1926**, H. 1/2, 48.

- Louros, N. (3) u. E. M. Fuß: Die Resistenz der Vaginalkeime als Gradmesser ihrer Virulenz. *Klin. Wschr.* **1925**, 698.
- Luetscher: Bacteriology of epidemic sore throat. *J. amer. med. Assoc.* **59**, 689 (1912).
- Mac Callum, W. G.: Text-book on Pathology. Streptococcus infections. p. 513. Philadelphia 1920.
- Mackenzie, G. M. a. F. M. Hanger: Allergic reactions to streptococcus antigens. *J. of Immun.* **13**, 41 (1927).
- Mandelbaum, M.: Zur Streptokokkenfrage. *Z. f. Hyg.* **58**, 26 (1907).
- Marmorek: Die Arteinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. *Berl. klin. Wschr.* **1902**, Nr 14.
- Massini: Über anaerobe Bakterien. *Z. exper. Med.* **2**, H. 2.
- Mejlbo, E.: Typeinddeling of Mastitis-Streptokokken fra Kvaeg after deres Forgaeringshold. Meddelel serfra den Kgl. Veter. of Landbohjsk. Serumlaborat. 1924. S. 87.
- Menge und Krönig: Über verschiedene Streptokokkenarten. *Mshr. Geburtsh.* **9**.
- Meyer, F. (1): Die Agglutination der Streptokokken. *Dtsch. med. Wschr.* **42**, 751 (1902).
- (2): Diskussion Berl. med. Ges. Sitzg 12. Nov. 1919. *Berl. klin. Wschr.* **1919**, 1172.
- (3): Disk. Berl. med. Ges., Sitzg 14. Dez. 1921. *Berl. klin. Wschr.* **1921**, 1539.
- Meyer, H.: Über die Steigerung der Immunität gegen Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **104**, 173 (1927).
- Meyer, K. (1): Die Bedeutung des Enterokokkus für die Infektionen der Harn- und Gallenwege. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 50.
- (2): Über hämolytische Enterokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, 416 (1926).
- (3): Über Enterokokkensepsis. *Klin. Wschr.* **1927**, 2045.
- (4): Wurmfortsatz und „Streptokokken“. Ein Beitrag zur Pathogenese der Appendicitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1202.
- u. W. Löwenberg (1): Über experimentelle Enterokokkeninfektion der Gallenblase. *Z. exper. Med.* **51**, H. 1/2.
- — (2): Experimentelle Untersuchungen zur Enterokokkeninfektion der Gallenblase. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 22.
- — (3): Über die Bactericide des Darmsaftes. *Klin. Wschr.* **21**, 894 (1928).
- u. E. Löwenstein: Über spezifische Agglutination der Enterokokken. *Z. Immunforschg* **47**.
- u. H. Schönfeld: Über die Differenzierung des Enterococcus vom Str. viridans und die Beziehungen beider zum Str. lactis. *Zbl. Bakter.* **99**, 401 (1926).
- Meyer, C. u. G. Bernhard: Zur Pathologie der Grippe von 1918. *Berl. klin. Wschr.* **778**.
- Meyeringh, H.: Zur Bakteriologie des Magens bei Carcinom und Ulcus, unter Berücksichtigung der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **38**, 149 (1924).
- Miller, C. Ph.: Untersuchungen über die sog. lokale Immunität bei experimenteller Staphylokokken- und Streptokokkeninfektion der Haut. *Z. Hyg.* **107**, 253 (1928).
- Morawitz: *Verh. Kongr. inn. Med.* **1925**.
- u. Bogendorfer: Die Streptokokkeninfektionen. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1924**, 10, Okt.-H.
- Morgenroth, J. (1): Depressionsimmunität. *Berl. klin. Wschr.* **1919**. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 13.
- (2): Über Streptokokkenimmunität und Wirkungsweise des Streptokokkenserums. *Z. Hyg.* **100**, 323 (1923).
- (3): Die Bedeutung der Variabilität der Mikroorganismen für die Therapie. 10. Tagg Ver.igg Mikrobiol. *Zbl. Bakter. I Orig.* **93** (1924).
- u. L. Abraham (1): Depressionsimmunität bei intravenöser Superinfektion mit Streptokokken. *Z. Hyg.* **94**, 163 (1921).
- — (2): Über Streptokokkenimmunität und Wirkungsweise des Streptokokkenserums. *1. Mitt. Z. Hyg.* **100**, 323 (1923).
- H. Biberstein u. R. Schnitzer: Die Depressionsimmunität. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 337.
- u. R. Levy (1): Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. *Berl. klin. Wschr.* **34**, 1560 (1911).
- — (2): Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. *2. Mitt. Berl. klin. Wschr.* **44**, 1979 (1911).

- Morgenroth, J. u. R. Schnitzer (1): Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. 1. Mitt. Chemotherapeutische Antisepsis und Zustandsänderungen der Streptokokken. Z. Hyg. **97**, (1922).
- (2): 2. Mitt. Weitere Beobachtungen über chemotherapeutische Antisepsis und Zustandsänderungen der Streptokokken. Z. Hyg. **99**, 221 (1923).
- (3): Über chemotherapeutische Antisepsis. 4. Mitt. Die Heilung der experimentellen Streptokokkenphlegmone durch Rivanol und Vucin. Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 23.
- (4): Kritisches Sammelreferat über die spezifische Arzneifestigkeit der Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 675.
- R. Schnitzer u. E. Berger (1): Über die Bakteriotropie und Organotropie des Rivanol. Klin. Wschr. **1923**, 633.
- (2): Über die Einheit der Streptokokken und Pneumokokken. Z. Immun.forschg **43**, 169 (1925).
- (3): Über chemotherapeutische Antisepsis und Zustandsänderung der Streptokokken. Z. Immun.forschg **43**, 209 (1925).
- u. J. Tugendreich (1): Die Desinfektionswirkung von Chinaalkaloiden auf Streptokokken. Berl. klin. Wschr. **1916**, 794.
- (2): Über die spezifische Desinfektionswirkung der Chinaalkaloide. Biochem. Z. **79**, 257 (1917).
- Moser, P. u. v. Pirquet: C. Zur Agglutination der Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **34**, 560 u. 714 (1903).
- Much, H.: Nachwort zur Arbeit von Zoeppritz. l. c.
- Müller, Ed.: Ulcus ventriculi als Fieberursache. (Ein Beitrag zur Frage der Entstehung des Fiebers bei Magengeschwür.) Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **35**, 453 (1922).
- Müller, E. Fr. (1): Die Bedeutung des Str. viridans für die Ätiologie der Endocarditis lenta. Verh. Kongr. inn. Med. **1922**.
- (2): Über das Auftreten und die Bedeutung von bactericiden Schutzstoffen des Blutes im Verlauf der croupösen Pneumonie. Z. Hyg. **47**.
- Nachmann, G.: Die Differenzierung der Pneumokokken und Streptokokken durch Optochin. Zbl. Bakter. I Orig. **77**, 198.
- Nakamura, O. (1): Vergleichende Versuche über die abtötende Wirkung von Trypaflavin auf Streptokokken in vitro und in vivo. Z. Hyg. **103**, 640.
- (2): Versuche über das Verhalten hämolytischer Streptokokken im Mäusekörper. Zbl. Bakter. Orig. **89**, 228 (1923).
- Nakayama, Y.: Agglutination of streptococci. J. inf. Dis. **24**, 489 (1919).
- Natvig: Bakteriologische Verhältnisse in weiblichen Genitalsekreten. Arch. Gynäk. **76**, H. 3.
- Neu: Die Bedeutung des Sigwartschen Zeichens als Maßstab für die Angriffskraft der Streptokokken. Zbl. Gynäk. **1920**, 508.
- Neuer, B.: Virulenzprüfung der Streptokokken nach der Sigwart-Methode. Zbl. Gynäk. **1922**, 229.
- Neufeld: Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. **4**, 504 (1912).
- Neufeld, F. (1): Über eine spezifisch bakteriolytische Wirkung der Galle. Z. Hyg. **34**, 454.
- (2): Über die Veränderlichkeit der Mikroorganismen in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie. 10. Tagg Ver.igg Mikrobiol. Zbl. Bakter. I Orig. **93** (1924).
- (3): Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger in ihrer Bedeutung für die Infektion und Immunität. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 1.
- (4): Neue Forschungsergebnisse über Pneumonie. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 51.
- Neufeld und Händel: Pneumokokken. Kolle-Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 4, S. 513 (1912).
- u. Levinthal: Beiträge zur Variabilität der Pneumokokken. Z. Immun.forschg **55**, 326 (1928).
- Niedergesäß, K.: Anatomische, bakteriologische und chemische Untersuchungen über die Entstehung der Zahnaries. Z. Hyg. **84**, 221.
- Oppenheim, M.: Über Schleimbildung bei Streptococcus haemolyticus. Zbl. Bakter. I Orig. **111**, 83 (1929).
- Oppenheim: The human fecal streptococci. J. inf. Dis. **26**, (1920).

- Otten: Pathogenese des Str. mucosus. Dtsch. Arch. klin. Med. **86**.
- Palante, B. L. et V. J. Kondriavtzeva: De la filtrabilité du streptocoque. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 218 (1927).
- Palesa, O. e A. Colarizi: Ricerche sulla flora entero-streptococcica nel bambino lattante e nel divezzo. Ann. Igiene **38**, 629 (1928).
- Parish, H. J. a. C. C. Okell: Two studies of streptococcal infections. I and II. Lancet **214**, Nr 15, 746 (1928).
- Park, Wm. H.: Thermal death point of streptococci. Amer. J. publ. Health **18**, 710 (1928).
- Patschke, W.: Über die Widerstandsfähigkeit von Bakterien gegenüber hohen Temperaturen und das Lobecksche Biorisierverfahren. Zschr. Hyg. **81**, 227.
- Patzig: Über Meningitis durch Infektion mit Str. viridans. Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 111.
- Pesch, K. L. u. V. Hoffman: Zur Bakteriologie der Gallenwege. Münch. med. Wschr. **2**, 1705 (1928).
- Pfalz, G. J. (1): Vergleichende Untersuchungen zur Ermittlung der Streptokokken- und Staphylokokkenvirulenz. Mschr. Geburtsh. **1926**, 298.
- (2): Die biologische Wertung der Immunkräfte des Blutes im Verlaufe septischer Erkrankungen und nach Anwendung von Eiweißpräparaten, Hetero- und Autovaccinen. Med. Klin. **1928**, 261.
- (3): Die Ermittlung von Kokkenvirulenz und Bactericidie im Kulturverfahren. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1248.
- Pfortner, J.: 1. Zur Technik der anaeroben Züchtung. 2. Zur Differenzierung der Anaerobier. Zbl. Bakter. I Orig. **110**, 233 (1929).
- Philipp, E. (1): Virulenzbestimmung von Blutkeimen. Münch. med. Wschr. **1923**, 433.
- (2): Weitere Erfahrungen mit der Virulenzprobe. Münch. med. Wschr. **1924**, 1571.
- (3): Zur Virulenzfrage der Streptokokken. Klin. Wschr. **1923**, 19.
- (4): Über die Virulenzsteigerung der Streptokokken. Zb. Gynäk. **1924**, Nr 37.
- Pick, F.: Über Viridansinfektionen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1924**, 142.
- Pieper, E.: Streptokokken und Pneumokokken. Eine Übersicht über die neuere Literatur. Zbl. Hyg. **3**, 433.
- Pincherle, A.: Klinisch-biologischer Beitrag zur Lehre der Streptokokkenenteritis. Arch. Kinderheilk. **52**, 324 (1910).
- Piorkowski, G. (1): Beiträge zur Streptokokkenfrage. Anwendung des d'Herelleschen Phänomens auf Streptokokken. Med. Klin. **1922**, 474.
- (2): Ein neuer Nährboden für Diagnostik und Züchtung im Blute kreisender Streptokokken. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 69.
- Plaut, H. C.: Wird die Bakteriologie der Mittelohreiterungen überschätzt? Arch. Ohren- usw. Heilk. **110**, 163.
- Presting: Zur Unterscheidung der Streptokokken und Pneumokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **90**, 424 (1923).
- Prévot, A.: Les streptocoques anaérobies. Presse méd. **1926**, 186.
- Pribram: Zur kulturellen Virulenzprüfung von Cervix- und Scheidenkeimen, und ihre Bedeutung für die postoperative Morbidität und Mortalität. Zbl. Gynäk. **1926**, Nr 3.
- Pulvermacher: Über Konservierung von Streptokokken und Erhaltung ihrer Tierpathogenität nach dem Ungermannschen Verfahren. Z. Hyg. **97**, 89 (1922).
- Puppel, R.: Über Streptokokken in der Milch und im Säuglingsstuhl. Z. Hyg. **70**, 448.
- Rabinowitsch-Kempner, L.: Über neuere Streptokokkenuntersuchungen. Fortschr. Med. **44**, 18 (1926).
- Radice, L.: Zur Frage der Streptokokkenvirulenz. Dtsch. med. Wschr. **41**, 1296 (1923).
- Reichert: Beiträge zur Ätiologie von Encephalitis lethargica. Zbl. Bakter. Orig. **85**, 261.
- Reiman, H. A.: Studies concerning the relationship between pneumococci and streptococci. J. of exper. Med. **45**, Nr 1 (1927).
- Reis, van der: Die Darmbakterien des Erwachsenen und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **27**, 77 (1925).
- Reist: Zur Frage der Virulenzsteigerung der Mikroorganismen. Z. Gynäk. **1925**, Nr 37.
- Reye, E.: Zur Klinik und Pathologie der postanginösen septischen Erkrankungen. Virchows Arch. **1923**, 246.
- Riecke: Beiträge zur Frage der Arterhaltung der Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **36**.
- Rieder: Wirkung der Röntgenstrahlen auf Bakterien. Münch. med. Wschr. **1898**, Nr 4 u. 28.

- Rist: Neue Methoden und neue Ergebnisse im Gebiet der bakteriologischen Untersuchung gangränöser und foetider Eiterungen. Zbl. Bakter. I Orig. **30**.
- Rochaix, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 771 (1924).
- Rochs, K.: Zur Differentialdiagnose der Streptokokken und Pneumokokken. Virchows Arch. **220**, (1915).
- Roger, Vidal, Teissier: Nouveau traité de médecine. Paris 1920.
- Rolly (1): Über den diagnostischen Wert der Opsoninbestimmung bei den Infektionskrankheiten des Menschen. Münch. med. Wschr. **26**, 1410 (1908).
- (2): Experimentelle bakteriologische Untersuchung von Streptokokkenstämmen. Zbl. Bakter. I Orig. **61**, 86 (1912).
- Rosenberg, A.: Untersuchungen zur Biologie und Systematik der die Blutagarplatte vergrünenden Streptokokken. Inaug.-Diss. Hamburg 1927.
- Rosenow, E. C.: Wechselseitige Mutation von Streptokokken und Pneumokokken. Z. Hyg. **1914**, 73.
- a. V. H. Moon: On epidemic sore throat and the virulence of streptococci isolated from the milk. J. inf. Dis. **17**, 69 (1915).
- a. A. H. Sandford: The bacteriology of ulcer of the stomach and duodenum in man. J. inf. Dis. **17**, 219 (1915).
- Rosner, Jeanne: Classification sérologique des streptocoques hémolytiques. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 389 (1928).
- Rother, W. (1): Über den Zuckergehalt von Nahrungsmitteln. Zbl. Bakter. I Orig. **94**.
- (2): Die Beeinflussung des hämolytischen und grünen Wachstums der Streptokokken auf Blutagar durch den Zuckergehalt des Nährbodens. 1. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 2, 66.
- (3): Über die Hämolyse der Streptokokken. 2. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 13, 522.
- (4): Über die Vergrünung des Blutagars. 3. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 23, 1031.
- (5): Über den Glykogengehalt von Nahrungsmitteln. Zbl. Bakter. I Orig. **88**.
- Rudolf, J.: Über das Verhalten verschiedener tierischer Streptokokken in Lackmusmilch unter besonderer Berücksichtigung des Str. mastitidis und Str. lacticus. Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 47 (1926).
- Ruge, C. (1): Virulenzbestimmung der Streptokokken. Med. Klinik **1923**, 200.
- (2): Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken. Arch. Gynäk. **121**.
- (3): Zur Virulenzprüfung der Streptokokken. Verh. dtsch. Ges. Gynäk. **1923**.
- Sadowskij, S.: Streptokokkentoxin und Druse. West. Mikrobiol. i. Epid. **6**, H. 3 (1927).
- Saelhof, Cl. C. a. W. J. R. Heinekamp: Recovery of streptococcus hemolyticus from restaurant tableware. Sept. Issue Amer. J. publ. Health.
- Salomon: Der Nachweis der Pathogenität von Streptokokken mit dem „Sigwartschen Zeichen“. Zbl. Gynäk. **48**, 1375 (1920).
- Salter, R. C.: Amer. J. Hyg. **1**, 154 (1921).
- Salus, G. (1): Über anaerobe Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **77**, 1.
- (2): Str. viridans bei Endocarditis lenta. Med. Klin. **1920**, 1008.
- Satake, Takeshi: Studies on hemolytic streptococci. J. of orient. Med. **9**, 25 (1928).
- Schaffler, K.: Beiträge zur Frage der Unterscheidung human- und tierpathogener Streptokokken mit besonderer Berücksichtigung ihres Verhaltens gegen hippursaures Natrium. Wien. tierärztl. Mschr. **13**, 305 (1926).
- Schiemann, O. u. T. Ishiwara: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von chemotherapeutischen Präparaten und anderen Antiseptica auf Bakterien. Z. Hyg. **77**, 49 (1914).
- Schiffmann, J. u. R. Kohn: Zur Kenntnis der Opsonine beim Puerperalfieberprozeß. Wien. klin. Wschr. **1909**, Nr 3.
- Schlesinger, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Hämolyse der Streptokokken. Z. Hyg. **44**, H. 3.
- Schlirf, K. (1): Zur Kenntnis der acidophilen Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **97** (1926).
- (2): Bakteriologische Untersuchungen über die Zahncaries. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 129.
- Schmitz, H. (1): Über Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **67**, 51 (1913).
- (2): Weitere Untersuchungen über Enterokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **96**, 277 (1925).
- (3): Bakteriologische Untersuchungen von Harn, Galle und Duodenalsaft. Zbl. Bakter. I Orig. **98**, 407 (1926).

- Schnitzer, R. (1): Zur Kenntnis der experimentellen Streptokokkenphlegmone der Maus. Z. Hyg. **100** (1923).
- (2): 10. Tagg Ver. Mikrobiol Göttingen **1924**.
- (3): Chemotherapie. Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 2, 6 u. 7.
- (4): Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. 5. Mitt. Über die scheinbare Arzneifestigkeit hämolytischer Streptokokken gegenüber Rivanol. Z. Hyg. **104**, 506 (1925).
- u. S. Amster: Zur chemotherapeutischen Biologie der Mikroorganismen. 3. Mitt. Chemotherapeutische Antisepsis und Virulenzänderungen der Streptokokken. Z. Hyg. **102**, 287 (1924).
- u. F. Munter (1): Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. 1. Mitt. Z. Hyg. **93** (1921).
- — (2): Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. 2. Mitt. Z. Hyg. **94** (1921).
- — (3): Über Zustandsänderungen der Streptokokken im Tierkörper. 3. Mitt. Z. Hyg. **99** (1923).
- u. F. Pulvermacher: Über Zustandsänderungen der Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 27, 866.
- u. E. Rosenberg: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß des Serums auf die antiseptische Wirkung des Rivanols im Reagensglas und im Tierversuch. Dtsch. Zbl. Chir. **177**, 325 (1923).
- Schönfeld, H.: Zur Morphologie und Biologie der Stuhlstreptokokken. Zbl. Bakter. **99**, 388 (1926).
- Schottmüller, H. (1): Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. Münch. med. Wschr. **1903**, Nr 20 u. 21.
- (2): Die Bedeutung einiger Anaerobier in der Pathologie usw. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **21** (1910).
- (3): Staphylokokken und Streptokokken in der inneren Medizin. Verh. Kongr. inn. Med. **1925**.
- (4): Infektion und Fäulnis. Zbl. Gynäk. **1911**, Nr 17.
- (5): Zur Ätiologie des Febris puerperalis und Febris in puerperio. Münch. med. Wschr. **1911**, Nr 11 u. 15.
- (6): Wesen und Behandlung der Sepsis. Verh. 31. Kongr. inn. Med. 257 **1914**.
- (7): Das Problem der Behandlung infizierter Aborte. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr 22.
- (8): Zur Frage der Artverschiedenheit der Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 30, 1010.
- (9): Leitfaden der Kulturmethoden. Wien u. Berlin: Urban u. Schwarzenberg **1923**.
- u. Barfurth: Die Bactericidie des Menschenblutes Streptokokken gegenüber als Gradmesser ihrer Virulenz. Beitr. Klinik Inf.krkh. **3**, H. 1/2.
- u. K. Bingold: Die septischen Erkrankungen. Mohr-Staehelins Handbuch der inneren Medizin. Bd. 1. Berlin: Julius Springer **1925**.
- H. Much: Die Opsonine als Differenzierungs- und Identifizierungsmittel pathogener Bakterienarten. Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 9, 433.
- Schulten, H.: Hochprozentige Peptonbouillon als halbstarrer Nährboden zur Blutkultur. Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 39.
- Schultz, E. G.: Studien über die Einwirkung von Bakterien auf Blutagar. Inaug.-Diss. Hamburg **1929**.
- Schultze: Zur Differentialdiagnose der menschenpathogenen Streptokokken. Münch. med. Wschr. **1907**, Nr 24.
- Schumacher: Über den Str. mucosus und seine Unterscheidung von anderen Streptokokkenarten. Zbl. Bakter. I Orig. **41**.
- Schwarz, G. (1): Bactericidie und Temperatur. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 754.
- (2): Zur Differenzierung der hämolytischen Streptokokken und Biologie ihrer malignen Form. Zbl. Gynäk. **1924**, Nr 30.
- Sedaillan, P. et J. Gaumond: Les phases de l'évolution du streptocoque; significations pathologiques possibles. Presse méd. **1927**, 1313.
- Seitz (1): Die Bakteriologie der Alveolarpyorrhöe. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1921**, H. 2.
- (2): Die Methämoglobinplatte. Nebst Untersuchungen über die Veränderungen der Blutplatten durch Streptokokken. Z. Hyg. **96**, 216 (1922).

- Shermann, J.: *J. Bakter.* **3**, 153 (1918); zit. nach Salter.
- Shwartzman, G. (1): Effect of bacteriophage upon the agglutination of hemolytic streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **3**, 227 (1927).
- (2): Studies on streptococcus bacteriophage. II. The influence of lytic principles upon the agglutination of hemolytic streptococci. *J. of exper. Med.* **47**, 151 (1928).
- Sigwart, W. (1): Die Streptokokkenforschung der Geburtshelfer in den letzten 2 Jahren. *Mschr. Geburtsh.* **31** (1910).
- (2): Die Pathologie des Wochenbettes. *Biologie und Pathologie des Weibes von Halban u. Seitz.* Bd. 8, S. 449 1927.
- (3): Zur Unterscheidung pathogener und nichtpathogener Streptokokken. *Zbl. Gynäk.* **1919**, Nr 38.
- (4): Zur Unterscheidung virulenter hämolytischer Streptokokken von avirulenten hämolytischen Streptokokken. *Charité-Ann.* **33**.
- Silberstrom: Über die Artenheit der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **41**.
- Simmonds: Über bakteriologische Blutuntersuchungen bei Sektionen. *Münch. med. Wschr.* **1903**, 2275.
- Smillie, W. G.: The beta hemolytic streptococci. *J. inf. Dis.* **20**, 45 (1917).
- Smith, J. (1): The exotoxins of the hemolytic streptococci. *J. of Path.* **30**, 651 (1927).
- (2): Further studies on the serological classification of hemolytic streptococci. *J. of Hyg.* **26**, 420 (1927).
- Spanier, F.: Über das Glykosidspaltungs- und Reduktionsvermögen der Enterokokken und seine Bedeutung für ihre Unterscheidung von Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **105**, 1 (1927).
- Sperling, H.: Der Streptococcus lacticus (Kruse) in seiner Beziehung zur Zahncaries. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1922**, 129.
- Steinberg, U.: Weitere bakteriologische Untersuchungen von Harn, Galle und Duodenalsaft. *Zbl. Bakter. I Orig.* **105**, 291 (1928).
- Stevens, F. A. and A. R. Dochez (1): Studies on the biology of streptococcus. V. Antigenic relationship between strains of streptococcus from scarlet fever and erysipelas. *J. of exper. Med.* **43**, 379 (1926).
- (2): Biology of hemolytic streptococcus: antigenic relationships between strains of the scarlatinal and erysipelas groups. *J. of exper. Med.* **44**, 439 (1926).
- (3): Cutaneous reactions with streptococcus filtrates in rabbits rendered allergic with extracts of guinea pig kidneys. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 429 (1927).
- Stolygvo: Zur Frage der Differenzierung der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **98**, 1 (1926).
- Swift, H. F. a. C. L. Derick: Immun tissue response to non-hemolytic streptococci. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 224 (1928).
- Tataranu, I.: Prétendue action bactéricide du sang des animaux soumis à l'action des rayons ultra-violets. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97** 1737 (1927).
- Tateyama, Rintaro: Beitrag zur Virulenzprüfung der Streptokokken. *Mschr. Geburtsh.* **71**, 46 (1925).
- Thadewald, P.: Erfahrungen mit der Philippschen Virulenzprobe bei Wochenbett-erkrankungen. *Mschr. Geburtsh.* **70**, 174 (1925).
- Thalmann (1): Streptokokkenerkrankungen in der Armee. Einteilung der Streptokokken und ihre Bekämpfung. *Zbl. Bakter.* **56**, 248.
- (2): Streptococcus longissimus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **56**, 263.
- Thiercelin (1): *C. r. Soc. Biol. Paris* **51**, 269 (1899); **54**, 1082 (1902); **64**, 76 (1908).
- Thiercelin-Cepede: *C. r. Acad. Sci. Paris* **165**, 732 (1917).
- Thomson, D. a. R. Thomson: Historical survey of researches on the streptococci (with special reference to the importance of differential media and microphotography as an aid to their classification and identification). *Ann. of Pickett-Thomson Res. Labor.* **3**, 1 (1927).
- Tissier: *Ann. Inst. Pasteur* **30**, 681 (1916).
- Todd, E. W. (1): Observations on the virulence of hemolytic streptococci. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 289 (1927).
- (2): The effect of streptococcal toxin on the bactericidal power of human blood. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 326 (1927).

- Todd, E. W. (3): The influence of sera obtained from cases of streptococcal septicemia on the virulence of the homologous cocci. *Brit. J. exper. Path.* **8**, 361 (1927).
- (4): Further observations on the virulence of hemolytic streptococci, with special reference to the morphology of the colonies. *Brit. J. exper. Path.* **9**, 1 (1928).
- (5): The conversion of hemolytic streptococci to non-hemolytic forms. *J. of exper. Med.* **48**, 493 (1928).
- a. R. C. Lancefield: Variants of hemolytic streptococci; their relation to type-specific substance, virulence and toxin. *J. of exper. Med.* **48**, 751 (1928).
- Traugott, C.: Zur Differenzierung von Streptokokkenstämmen durch Frommes Lecithinverfahren. *Z. Geburtsh.* **1910**, 331.
- Tunncliffe, R. (1): On the group specificity of antibodies in antistreptococcus serum. *J. inf. Dis.* **31**, 373 (1922).
- (2): Further studies on the specificity of streptococci. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1339 (1924).
- Ungermann, E. (1): Allgemeines über die Ernährung und Züchtung der Mikroorganismen. Kraus u. Uhlenhuth, Handbuch der mikrobiologischen Technik. Bd. 1, S. 732. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1923.
- (2): *Arb. Reichsgesdh.amt* **51**, 108.
- Valentine, E. (1): Differences in peroxide production and methemoglobin formation of green (alpha) streptococci. *J. inf. Dis.* **39**, 29 (1926).
- (2): A method of inoculation blood plates for the identification of hemolytic streptococci. *J. inf. Dis.* **43**, 167 (1928).
- Veillon: *Arch. Med. expér.* **1898**, 539.
- Voges: Beobachtungen und Untersuchungen über Influenza und den Erreger dieser Erkrankung. *Berl. klin. Wschr.* **1904**, Sept.-H.
- Wadsworth, A. B. and G. M. Sickles: A study of pneumococci isolated from horses undergoing pneumococcus immunization. *J. of exper. Med.* **14**, 787 (1927).
- Weichardt, W. (1): Über die Weiterentwicklung der Endotoxinlehre. *Zbl. Bakter. I Orig.* **106**, 342 (1928).
- (2): Über das sog. Antivirus von Besredka. *Dtsch. med. Wschr.* **53**, 1333 (1927).
- Weinberg, M. et J. Davenne: Rôle de l'entérocoque dans les associations microbiennes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 196 (1928).
- Weissenbach: *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**, 559 u. 818 (1928).
- Wendt, D. v.: Beitrag zur Kenntnis der Bakteriologie der Ulcusperitonitiden. *Arb. path. Inst. Helsingfors* **4**, 131 (1925)
- Went, St. (1): Über Morphologie, Biologie und pathologische Bedeutung des sog. „Enterococcus“. *Zbl. Bakter. I Orig.* **100**, 62.
- (2): Über die Bakteriologie und spezifische Therapie der Infektion der Harnwege. *Z. Urol.* **20**, 401 (1926).
- Whittle, C. H.: On the identification of pneumococci and the tests employed for distinguishing them from streptococci. *J. of Hyg.* **27**, 200 (1928).
- Wright: *Lancet*, Dez. **1912**.
- Wiesner (1): Die Ätiologie der Encephalitis lethargica. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, 933.
- (2): Streptococcus pleomorphus und die sog. spanische Grippe. *Wien. klin. Wschr.* **1918**, 1101.
- Wilkie, A. L.: The bacteriology of cholecystitis. A clinical and experimental study. *Brit. J. Surg.* **15**, 450 (1928).
- Williams, A. W.: The relationship between different antibodies. *Amer. J. publ. Health* **1925**, 129.
- Winter, G. (1): Bakteriologische Prognose. *Zbl. Gynäk.* **1925**, Nr 1.
- (2): Über Prophylaxe und Behandlung der septischen Aborte. *Med. Klin.* **1911**, Nr 16.
- Wirth, E. (1): Der Erreger der akuten Mittelohrentzündung. Beitrag zur Bakteriologie des Streptococcus mucosus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **98**, 501.
- (2): Zur Kenntnis der Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, H. 4/5.
- (3): Zur Kenntnis der Streptokokken. II. Mitt. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, H. 6.
- (4): Studien zur klinischen Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. *Beitr. Anat. usw., Ohres usw.* **26**, 190 (1927).
- Wirth u. Bökel's: Vergleichende Bactericidie- und Phagocytoseversuche mit dem Blut gesunder und kranker Menschen an Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **99**, H. 6.

- Wittmaack (1): Zur Kenntnis des Streptococcus mucosus als Erreger der akuten Otitis media. Dtsch. med. Wschr. **1906**, 1271.
- (2): Diskussionsbemerkung zur Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. Verh. dtsh. otol. Ges. Bremen **1907**, 100.
- Wolff, E.: Die Streptopneumokokken in ihrer Beziehung zueinander und zum Wirtsorganismus. Virchows Arch. **244**, 97 (1923).
- Yamaguti, M.: Untersuchungen über die „grünen Kokken“. Beiträge zur Bakteriologie der Mundhöhle. Zbl. Bakter. I Orig. **90**, 345.
- Yoshioka, M.: Versuche über Schutzimpfungen von Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen. Z. Hyg. **97**, 386.
- Zacherl, H.: Die Beeinflussung der Philipppschen Virulenzprobe beim Collumcarcinom durch Bestrahlung. Strahlenther. **20**, 57 (1925).
- Zangemeister, W. (1): Der heutige Stand der Streptokokkenfrage, besonders für die Geburtshilfe. Münch. med. Wschr. **1907**, Nr 21.
- (2): Die Hämolyse der Streptokokken. Dtsch. med. Wschr. **1909**, Nr 10, 427.
- (3): Über die Verbeitung der Streptokokken im Hinblick auf ihre Infektiosität und ihre hämolytische Eigenschaft. Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 24.
- (4): Temperaturempfindlichkeit der Streptokokken und Fiebertherapie. Mschr. Geburtsh. **61**, (1923).
- Zelenski: Zur Agglutination der Streptokokken. Wien. klin. Wschr. **17**, 406 (1904).
- Zinsser, H.: Hypersensitiveness. Boston med. J. **196**, 387 (1927).
- a. F. B. Grinnell (1): Blood clot method of immunization with observations on pneumococcus toxemia. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 205 (1925).
- — (2): Further studies on bacterial allergy. Allergic reactions to the hemolytic streptococcus. J. of Immun. **10**, 725 (1925).
- — (3): Further studies on bacterial allergy. The antigen involved in pneumococcus allergy. J. Bacter. **14**, 301 (1927).
- a. J. Parker: J. of exper. Med. **26**, 411 (1917).
- a. Takeo Tamiya: Studies on the antigenic substance of the bacterial cell. J. of exper. Med. **42**, 311 (1925).
- Zöppritz: Über Streptokokkenversuche. Med. Klin. **1909**, Nr 30.

# IV. Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder<sup>1</sup>.

Von

M. Klimmer und H. Haupt-Leipzig.

## Inhalt.

|   | Seite |
|---|-------|
| Einleitung . . . . .  | 354   |
| I. Geschichte . . . . .   | 356   |
| II. Der Streptococcus agalactiae (Kitt) Klimmer und Haupt . . . . .   | 373   |
| 1. Morphologie. . . . .   | 373   |
| 2. Biologie . . . . .   | 382   |
| a) Allgemeines S. 382. — b) Wachstum auf gewöhnlichen Nährböden S. 382.   |       |
| c) Das Wachstum der Galtstreptokokken auf bluthaltigen Nährböden S. 384. — d) Verhalten gegen Kohlenhydrate S. 387. — e) End-p <sub>H</sub> S. 389. — f) Gasbildung und einige weitere biologische Eigenschaften (Reduktion usw.) S. 390. — g) Pathogenität S. 394. |       |
| 3. Vorkommen. . . . .   | 395   |
| 4. Widerstandsfähigkeit . . . . .   | 397   |
| III. Die Streptokokkenmastitis . . . . .  | 399   |
| 1. Eintrittspforte, Pathogenese, Inkubationszeit . . . . .  | 399   |
| 2. Die Reaktion des Tieres auf die Infektion (Eutersekret, anatomische Veränderungen, klinische Erscheinungen) . . . . .  | 404   |
| 3. Erkennung des gelben Galtess . . . . .   | 407   |
| 4. Die Galtinfektion beim Einzeltiere . . . . .   | 413   |
| 5. Der gelbe Galt als Seuche . . . . .  | 416   |
| 6. Hygienische Maßnahmen gegen den gelben Galt . . . . .  | 419   |
| 7. Immunisierungsversuche . . . . .   | 420   |
| 8. Chemotherapeutische Versuche . . . . .   | 424   |
| 9. Andere Heilverfahren . . . . .   | 428   |
| Anhang: a) Saprophytische Streptokokkenarten . . . . .  | 430   |
| b) Die Übertragbarkeit der Euterstreptokokken auf die Menschen . . . . .  | 432   |
| Literatur . . . . .   | 441   |

## Einleitung.

Die Euterentzündungen der Haustiere wurden in der vorbakteriologischen Zeit fast ganz allgemein auf physikalische äußere Einwirkungen (Kälte, Zugluft, Stauungen der Milch, Traumen usw.) zurückgeführt. Nur einen kleineren Teil dachte man durch metastatische Prozesse von Erkrankungen anderer innerer Organe entstanden. Diese Annahme befriedigte jedoch nicht recht. Schon in der vorbakteriellen Ära haben Hürlimann (1848), K. Heß (1849), Zangger

<sup>1</sup> Aus dem Veterinär-Hygienischen Institute der Universität Leipzig. Direktor: Obermedizinalrat Prof. Dr. M. Klimmer.

(1853) u. a. ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die verbreitetste Euterentzündung, der gelbe Galt, eine ansteckende Krankheit sei. Durch Einspritzen einer faulen flüssigen Masse oder des Sekretes erkrankter Euterviertel in den Zitzenkanal gesunder Viertel konnte Franck (1875) Euterentzündungen hervorrufen oder diese übertragen. Den einwandfreien Nachweis der ursächlichen Beteiligung von Bakterien bei der Mastitis der Rinder haben dann Nocard und Mollereau (1885), Bang sowie Kitt (1889) erbracht. Trotzdem hat sich die ältere Ansicht noch einige Zeit zu halten versucht (Strebel, Bühler u. a.). Heute ist die ätiologische Bedeutung der Bakterien bei den Mastitiden der Rinder und der anderen Haustiere unbestritten, und die früheren Hauptursachen der Euterentzündungen werden heute im allgemeinen nur noch als begünstigende Hilfsursachen angesehen.

Während man früher und z. T. noch bis in die neueste Zeit die Einteilung der Euterentzündungen nach anatomischen, pathogenetischen oder klinischen Gesichtspunkten durchführte, ist man, wie auch in anderen Zweigen der Medizin, so auch hier zur ätiologischen Einteilung übergegangen (Wall 1907). Diese Einteilung entspricht den Anforderungen der Wissenschaft und Praxis am besten und auch wir haben sie deshalb unseren nachfolgenden Betrachtungen zugrunde gelegt.

Als Erreger von Euterkrankheiten kommen außer dem Tuberkelbacillus, der in den meisten Fällen auf der Blut- (oder Lymph-) bahn von primären Infektionen anderer innerer Organe das Euter erreicht, namentlich Streptokokken, sodann Bakterien der Coli-Aerogenes-Salmonellagruppe, Staphylokokken und der Pyogenesbacillus in Betracht, während einer Reihe weiterer pflanzlicher Lebewesen (Hefepilze [Fleischer und Klimmer], Nekrosebacillen, ultra-*visibles* Virus usw.) nur eine geringere Bedeutung zukommt.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Euterkrankheiten liegen einige wenige Angaben vor. Carpenter (1925) fand unter 150 Milchproben aus erkrankten Eutern bei 118 (78,7%) alphahämolytische, bei 10 (6,7%) betahämolytische Streptokokken, bei je 6 (4%) *Bacillus pyogenes* bzw. *Staphylococcus aureus*, bei je 3 (2%) *Staphylococcus albus* und *Bacterium coli*, bei 2 (1,3%) ein nicht identifiziertes gramnegatives Stäbchen, bei je 1 (0,7%) eine Mischinfektion mit einem alphahämolytischen Streptokokkus und dem *Staphylococcus aureus* bzw. keinen nachweisbaren Erreger. Von 77 dieser Proben enthielten außerdem 3 (4%) Abortusbacillen. Pröschoidt (1928) teilt mit, daß von 46000 Milchproben 20,68% Streptokokken, 0,73% Staphylokokken, 0,37% Pyogenesbacillen und 0,34% Tuberkelbacillen enthielten. Nach Klimmer (1929) entfallen 85% aller Euterleiden auf Streptokokkenmastitis und der Rest verteilt sich mit etwa 7% auf Staphylokokken und etwa je 3–4% auf Pyogeneseuterentzündungen und Tuberkulose.

Zur Erklärung des Namens „gelber Galt“ sei darauf hingewiesen, daß man in der Schweiz unter „galten“ Kühen solche versteht, die keine Milch geben; es sind also alle trocken stehenden Kühe „galte Kühe“. Aus dem Adjektiv „galt“ sind dann Substantive „der Galt“ und „die Gälte“ oder „die Gälti“ in örtlich verschiedener Weise gebildet worden, haben aber stets die Bedeutung einer mit Versiegen der Milch einhergehenden schleichenden Euterentzündung ohne irgendwelche Rücksicht auf die Ätiologie, so daß Zangger als Gälti (gelben Galt) der Ziegen eine ätiologisch vom gelben Galt der Rinder ganz ver-

schiedene Euterentzündung der Ziegen beschrieben hat. Erst in der bakteriellen Ära hat man den Begriff „gelben Galt“ enger gefaßt und für die Streptokokkenmastitis der Rinder vorbehalten und heute gilt vielfach der Name „Galt“ allein als ausreichende Bezeichnung dieser Euterentzündung.

## I. Geschichte.

Die erste uns bekannte Veröffentlichung über eine Euterentzündung, bei der Streptokokken als Ursache einwandfrei festgestellt wurden, betrifft die von Nocard und Mollereau (1884—1887) beschriebene Euterentzündung der Kühe. Diese trat als ansteckende Mastitis in einem Bestande auf, in dem sie innerhalb von 6 Jahren über 80 Kühe ergriff. Nach dem Verlauf der Seuche, nach dem Befunde bei den kranken Tieren sowie nach den Eigenschaften des Erregers besteht kein Zweifel, daß die von diesen beiden französischen Autoren untersuchte Euterentzündung mit der als „gelber Galt“ in der Schweiz seit langem bekannten Mastitis identisch ist, was auch E. Heß und A. Borgeaud (1888) bestätigten. Nocard und Mollereau haben durch diese Feststellung sowohl den Streit über die Ursachen der Euterentzündungen im allgemeinen zugunsten der Ansteckungstheorie beeinflußt, als auch die bereits früher ausgesprochene Meinung, daß der „gelbe Galt“ ansteckend sei, endgültig bewiesen. Die Ergebnisse dieser beiden Autoren sind dann später von Heß und Borgeaud (1888), B. Bang (1889), Guillebeau (1890), Kitt (1893), Lucet (1895) u. a. bestätigt worden und sind heute allgemein anerkannt.

Wie bereits erwähnt, war die Streptokokkenmastitis unter der Bezeichnung „gelber Galt“ in der Schweiz seit langem bekannt. Die älteste uns bekannte Angabe stammt aus dem Berichte des Gesundheitsrates über die Krankheiten der Haustiere in dem Kanton Zürich für das Jahr 1846, in dem Hürlimann auf eine unter dem Namen „gelber Galt“ bei den Viehhaltern bekannte und gefürchtete Euterentzündung der Kühe hinweist. Er berichtete, daß sie, in einen Bestand eingeschleppt, sich bei dem Einzeltiere langsam entwickle und im Bestande ausbreite. Die Milch „gerinne im Euter, bekomme eine gelbe Farbe und werde breiartig“, während gleichzeitig die Menge vermindert werde. Heilversuche seien bisher erfolglos gewesen. Durch eine Umfrage solle die Verbreitung dieser wirtschaftlich sehr schwerwiegenden Euterentzündung festgestellt werden; sollte sie sich als weit verbreitet erweisen, so sei es wohl ratsam, den Handel mit Kühen, die mit der Krankheit behaftet sind, zu verbieten, um eine Verschleppung in gesunde Bestände zu verhindern.

In den gleichen Berichten für die Jahre 1848 und 1849 wiesen Hürlimann sowie Heß (Vater und Sohn) erneut auf diese ansteckende Euterentzündung hin. Inzwischen hatten — angeregt durch den Hinweis Hürlimanns — bereits zwei andere schweizerische Tierärzte, Gattiker und Brennwald jr. (1848) kurze Berichte über den gelben Galt gebracht. Gattiker bestätigte, daß das Leiden einmal aufgetreten, vielfach der Reihe nach alle Tiere desselben Stalles befall. Als mittelbare Ursache nahm er vornehmlich sommerliche Hitze, schlechte Stallventilation und schlechtes Futter und als die unmittelbare Veranlassung Peritonitis und Dickblütigkeit an. Die Kühe erkrankten in allen Stadien der Trächtigkeit. Gerade die Verbreitung im Stalle gibt dem Landvolke Anlaß zu allerhand Aberglauben. Der Annahme Hürlimanns, daß die Krank-

heit ansteckend sei, schenkte Gattiker keinen Glauben, weil in manchen Ställen nur ein Rind von der Krankheit betroffen wurde. Auch Brennwald glaubte der Annahme Hürlimanns, daß der gelbe Galt ansteckend sei, nicht folgen zu sollen, weil im allgemeinen im Bestande nur ein Tier erkrankte und weil, wo mehrere Kühe betroffen werden, dies auf die nach seiner Ansicht hauptsächlich in Betracht kommende Ursache, schlechtes Ausmelken, das alle von demselben Melker versorgte Kühe betreffe, zurückzuführen sei. In vielen Fällen konnte Brennwald durch häufiges Ausmelken und örtlich angewendete Mittel wieder etwas Milch zur Absonderung bringen, wodurch nach der nächsten Geburt wieder die normale Menge Milch erreicht wurde.

Gelegentlich der 40. Jahresversammlung der Gesellschaft schweizerischer Tierärzte im Jahre 1853<sup>1</sup> wurde nach einem einleitenden Vortrag Zanggers über diese Euterentzündung verhandelt. „Ohne daß die Tiere im allgemeinen etwas Krankhaftes darbieten, wird die Milch in einem oder zwei Eutervierteln zähe, gelblich, enthält Gerinnsel und wird in geringer Menge abgesondert. Das Euterviertel wird schlaff; man fühlt hier und da in der Tiefe kleine schmerzlose Knoten. Die Milchsekretion hört ganz auf. Das Übel verbreitet sich nach und nach auf die anderen Viertel. Das Tier entgaltet, und in vielen Fällen hat man keine andere Wahl als das Tier zu mästen. Häufig ergreift das Übel allmählich alle Kühe, die in einem Stalle stehen, und wenn der Viehstand gewechselt wird, tritt es wieder auf. Über die Ursachen des Leidens ist man noch so im dunkeln wie über das Wesen, und bis diese Verhältnisse erforscht sind, kann natürlich von keiner rationellen Behandlung die Rede sein.“ Diese einleitenden Bemerkungen Zanggers stellen eine prägnante Schilderung der wichtigsten klinischen und epizootiologischen Merkmale des gelben Galt dar. Bei den anschließenden Verhandlungen vertrat Rychner (s. u. Zangger) die Ansicht, daß die Gerinnung des Käsestoffes — „häufig veranlaßt durch die elektrischen Verhältnisse der Atmosphäre“ — als primäre Ursache der Euterentzündung anzunehmen sei, der Zangger seine Ansicht, daß der „gelbe Galt“ eine ansteckende Krankheit sei, entgegenstellte. Das Vorkommen einer dem gelben Galt ähnlichen Euterentzündung („Gälte oder Gälti“) bestätigten Odermatt und Christen (ebenda), sowie Kamer (ebenda). Von Interesse ist, daß hierbei der Arzt Dr. Wirsch auf die Unbekömmlichkeit der Milch galtkranker Kühe für Säuglinge hinwies. Es wurde schließlich ein Preis auf die Bearbeitung des „gelben Galt“ ausgesetzt. Es gingen darauf zwei mit Preisen bedachte Arbeiten ein. Die eine behandelte den gelben Galt der Kühe (Rast), die andere die Gälti, den gelben Galt der Ziegen (Zangger). Da die Gälti der Ziegen mit dem gelben Galt der Kühe ätiologisch nichts zu tun hat, kann an dieser Stelle von einer Besprechung abgesehen werden. Sehr bedeutungsvoll ist aber die andere Preisarbeit über den gelben Galt der Kühe von Adam Rast. Während der klinische Teil der Rastschen Arbeit auch heute noch vollgültig ist, sind die ätiologischen Erklärungen nach dem heutigen Standpunkt abwegig. Er nahm als Ursache „besonders beschaffene Darmsäfte“ an, ohne aber die vermutete Kontagiosität völlig in Abrede zu stellen. Als Verbreitungsgebiet gab Rast in der Schweiz die Kantone Unterwalden, Schwyz, Aargau, Luzern, Zürich, Schaffhausen, Thurgau, Appenzell und Wallis an und erwähnte, daß

<sup>1</sup> Bericht im Schweiz. Arch. Tierheilk., N. F. 3, 13, 189 (1854).

er sich selbst überzeugt habe, daß dieselbe Krankheit unter dem gleichen Namen auch im Allgäu, in Bayern und Schwaben bekannt sei. Eine besondere Veranlagung treffe für fette Tiere und gutes Milchvieh zu; Rasse und Alter, Jahreszeit, Stallventilation und Fütterung seien jedoch ohne Einfluß. Weder im Anfange noch im weiteren Verlaufe der Krankheit trete irgendwelche vermehrte Wärme oder Schmerzhaftigkeit des Euters auf, das anfangs kaum merklich vergrößert sei. Das Auftreten ganz kleiner Flöckchen und ein salziger Geschmack seien die allerersten Anzeichen, die aber leicht übersehen werden könnten. Als erstes deutliches Anzeichen sei eine geringe Veränderung der Milch zu bemerken: es komme zunächst bei den ersten Strichen eine helle weißliche, später eine mehr bräunliche Milch, der vielfach bereits kleine Flöckchen beigemischt sind. Die ersten Striche aus dem erkrankten Viertel haben dann einen ausgesprochen salzigen Geschmack. Auf dem Siebe bleiben im Anfange der Erkrankung nur einige schleimige Flocken hängen und beim Stehen bilde sich ein schleimiger Bodensatz. Die Milch sei zu Anfang noch, ohne zu gerinnen, kochbar, lasse sich aber nur schwer oder gar nicht mehr buttern. Mit jedem Tage nehme das Übel zu; das Euterviertel vergrößere sich und gebe weniger Milch; die Beschaffenheit der Milch werde bräunlicher und die Milch sei mit mehr Flocken vermischt. Die Konsistenz des erkrankten Viertels werde allmählich etwas härter, erreiche aber niemals die Härte des Euters bei akuter Mastitis. Das Euter werde nach einer gewissen Zeit wieder kleiner oder bleibe in seiner Größe erhalten. Im allgemeinen dauere der Verlauf der Krankheit 14 Tage bis 6 Wochen. Von diesem typischen Verlaufe gebe es gewisse Ausnahmen hinsichtlich der Krankheitsdauer und der Milchabweichungen. Begünstigend für den Fortschritt der Krankheit wirke sicherlich der Umstand, daß gleich zu Beginn des Leidens die Kühe hartmelkend werden und deshalb zumeist auch nicht mehr vollkommen ausgemolken werden. Rast empfahl als wichtigsten Teil der Behandlung, um diesem Umstande entgegenzuwirken, gründliches Ausmelken des erkrankten Viertels, das durch Rütteln und Schütteln, durch Streichen des Euters von oben nach unten usw. unbedingt vollständig entleert werden müsse. Hierbei seien die Melkzeiten gleichmäßig zu verteilen; das Euter sei früh 5 Uhr, mittags 1 Uhr und abends 9 Uhr zu melken. Da die anderen Viertel zumeist gefährdet seien, sei das ganze Euter in dieser Weise gründlich zu entleeren. Nebenher gab Rast noch Bittermittel und *Calcaria usta* innerlich. Die Ergebnisse dieser Behandlung seien ausgezeichnet; die Heilung erfolge innerhalb von 4—14 Tagen. Einzelne Fälle von Nichtbuttern der Sahne behob Rast durch die gleiche Behandlung und vermutete, daß dieser Mangel der Sahne, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind, vielleicht als allererstes Anzeichen eines beginnenden Galtens angesehen werden könne. Die von Rast angegebene Behandlungsmethode scheint vielfach angewandt worden zu sein und wurde gelegentlich der Versammlung der Gesellschaft schweizerischer Tierärzte im Jahre 1855 allgemein günstig beurteilt.

In den Verhandlungen der Gesellschaft schweizerischer Tierärzte (Sektion Zürich) im Jahre 1854 wurde erneut über den gelben Galt verhandelt und festgestellt, daß diese Krankheit in manchen Gegenden häufig, in anderen fast gar nicht vorkommt. Einen besonders deutlichen Hinweis auf die Mitwirkung der Hand des Melkers bei der Verbreitung des gelben Galtens im Stalle gab Stamm (1855) bekannt, der in einem Bestande von 20 Kühen 10 Stück er-

krankt und andere 10 Stück gesund fand; die Verteilung der gesunden und kranken entsprach genau der Versorgung durch zwei Wärter.

Außer diesen schweizerischen Mitteilungen haben wir in der vorbakteriologischen Zeit Angaben, die offenbar die Streptokokkenmastitis der Rinder, wie sie heute als besonders gefürchtete Stallseuche noch vorkommt, betrifft, nicht gefunden. Vielleicht könnte man die von Zürn und Dieckerhoff beschriebene Euterseuche in Mecklenburg hierher rechnen, doch steht sie, wie auch die in einer Angabe von Dèle erwähnte, der Pyogenesbacillose des Euters näher.

Durch die bereits erwähnten Untersuchungen von Nocard und Mollereau wurde die Kenntnis der Streptokokkenmastitis außerordentlich gefördert. Mollereau war von einem Meiereibesitzer wegen einer eigentümlichen Krankheit zugezogen worden, die diesen Besitzer vor die Frage stellte, seinen Betrieb als unrentabel aufzugeben, wenn es gegen die Krankheit kein Mittel gebe. Vor 6 Jahren hatte das Übel begonnen aufzutreten. Es bestand in einer Verhärtung eines oder mehrerer Euterviertel mit tiefgehender Veränderung des Sekretes, das durch die Krankheit für den Verkauf unbrauchbar wurde. Das Leiden trotzte jedweder versuchten Behandlung (und Beschwörung). Im Verlaufe von 6 Jahren mußten über 80 Kühe vorzeitig, d. h. mitunter bereits 3 bis 4 Wochen, nachdem sie als frischmelkend eingestellt worden waren, an den Fleischer verkauft werden. Mollereau hat in Gemeinschaft mit Nocard diese Euterseuche untersucht und hierbei in Verlaufe von knapp einem Jahre die Ursache der Krankheit, ihre hauptsächlichsten Merkmale, ihre Verbreitungsweise usw. zu klären vermocht. Anfänglich hatten sie an Tuberkulose gedacht und entnahmen nach den Angaben Duclauxs unter sterilen Kautelen Milchproben. Dieser Verdacht bestätigte sich jedoch nicht. In den nach Ehrlichs Methode gefärbten Ausstrichpräparaten war kein einziger säurefester Bacillus festzustellen, wohl aber waren in allen Präparaten mit der Kontrastfarbe gefärbte Kettchen oder Rosenkränze zu sehen, deren Glieder etwa einen Durchmesser von  $1\mu$  hatten und zumeist kugelförmig, zum Teil auch ovoid waren und dann eine Länge von etwa  $1\frac{1}{4}\mu$  aufwiesen. Sie ließen sich mit den gewöhnlichen Anilinfarben gut färben und vermehrten sich innerhalb von 36—48 Stunden in Milch und in Bouillon von verschiedenen Fleischsorten, ohne diese zu trüben, reichlich und die Kettchen aus den Kulturen waren diejenigen in der Ausgangsmilch identisch. Niemals traten in den Kulturen andere Bakterien als die genannten auf. Bei allen kranken Tieren einschließlich denjenigen, die im allerersten Stadium der Krankheit standen und bei denen die Milch scheinbar noch ganz normal war, wurden diese Streptokokken gefunden. Nocard und Mollereau haben zur Vermeidung weiterer Verbreitung der Euterentzündung folgende Maßnahmen durchführen lassen: „Vor dem Melken hat die damit beauftragte Person sich die Hände und der Kuh die Zitze mit 3%iger Phenollösung zu waschen. Diese doppelte Waschung muß der Melker stets wiederholen, wenn er zu einer weiteren Kuh geht. Die kranken Kühe werden zuletzt gemolken; ihre Milch wird getrennt gesammelt und darf nur zur Schweinefütterung dienen.“

Der Erfolg dieser vorbeugenden Maßnahmen war durchschlagend: Nach 6 Monaten (1884) konnten die Autoren berichten, daß seither kein neu eingestelltes Tier mehr von der Krankheit befallen wurde. Die Behandlung der

bereits erkrankten geschah durch zwei bis dreimalige in Pausen von je 8 Tagen wiederholte Injektionen von je 100 ccm einer 4%igen Borsäurelösung in den Zitzenkanal, jeweils abends nach dem Melken. Der Erfolg war ausgezeichnet; es konnten alle Euterviertel geheilt werden, so daß keine Streptokokken mehr nachweisbar waren; die volle Milchleistung wurde jedoch nicht mehr erreicht.

In weiteren Untersuchungen wurden dann weitere Fragen geklärt und es sei hier bei der Bedeutung dieser Arbeit eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse wiedergegeben. Die Streptokokkenmastitis der Kühe ist nach den Angaben von Nocard und Mollereau (1885) bei weitem nicht so selten, wie man aus dem bisherigen Fehlen jeder Beschreibung dieser Krankheit vielleicht entnehmen möchte. Außer dem oben genannten ist ihnen ein weiterer Fall aus einem anderen Bestand zur Behandlung zugewiesen worden und ein dritter Fall einer solchen Euterenzootie ist ihnen nach ihrem Erlöschen mitgeteilt worden. Der Besitzer des letztgenannten Bestandes hatte zwei Jahre darunter gelitten, bis er durch Abschaffen aller Kühe, gründlicher Erneuerung des Stalles und Neukauf des ganzen Bestandes mit einem Schlage die Seuche los war. Die drei Fälle wurden in Paris oder dessen Nähe beobachtet.

Die Ursache der Euterentzündung ist ein Streptokokkus (einen Art-namen haben ihm Nocard und Mollereau nicht gegeben), der, wie bereits erwähnt, in allen Fällen in Kultur künstlich gezüchtet werden konnte. Nach der Methode von Gram wird der Streptokokkus entfärbt (1887); je jünger der Krankheitsprozeß ist, um so länger sind die Ketten, je älter um so kürzer. Stets sind zahlreiche weiße Blutkörperchen im Eutersekret vorhanden, die bei frischen Fällen überdies durch eine schleimige oder fibrinöse Masse lose zusammengehalten werden. Die Streptokokken sind in flüssigen Nährböden außerordentlich leicht zu züchten. In Bouillon bilden sie im allgemeinen einen leichten, weißlich trüben Bodensatz, wobei die Bouillon klar bleibt. Mitunter treten leichte Flocken wie bei der Kultur des Milzbrandbacillus auf, jedoch sind die Flocken durch Schütteln leichter zu zerstören als die des Anthraxbacillus. Durch Zusätze von 2—5% Zucker (Dextrose, Lactose, Saccharose, Mannit) oder besonders Glycerin wird das Wachstum günstig, dagegen durch Beigabe von Pepton und Kochsalz ungünstig beeinflusst. In zuckerhaltiger Bouillon tritt Säuerung ein. Das Wachstum hält einige Tage an und hört dann auf. Es befindet sich dann auf dem Boden des Gefäßes ein ziemlich dichter Satz der aus verflochtenen Streptokokkenketten besteht. Bei täglichem Umstechen kann man den Streptokokkus beliebig lange am Leben erhalten, während er, in der Kulturflüssigkeit belassen, in einigen Wochen abstirbt. Hierbei spielt der Einfluß des Lichtes eine gewisse Rolle. Er wächst sowohl unter aeroben wie anaeroben Verhältnissen; als Ursache des Absterbens in alten Kulturen ist die von den Streptokokken selbst gebildete Milchsäure (Roux) anzusehen. Mit Calciumcarbonat versetzte Bouillonkulturen blieben bis zu 6 und 8 Monaten lebensfähig. Aus Lactose, Dextrose, Saccharose und Mannit wird unter Verbrauch des Zuckers (nur für Mannit nicht erwiesen) Säure gebildet. Die Vergärung des Rohrzuckers geschieht scheinbar ohne vorherige Invertierung. Im Gelatinestich kommt es zu einem geringen Oberflächenwachstum und einem Tiefenwachstum entlang dem Stich in Form eines Stabes mit weißlichem, gezähneltem Rande. Nur in einem Falle sahen sie ein verästeltes Hineinwachsen in die Gelatine. Auf den Oberflächen fester Nährböden wächst der Streptokokkus

entlang dem Striche in Form unzähliger, kleiner, durchscheinender Kolonien, von weißlicher Farbe, die mitunter zu dünnen Belägen verschmelzen, deren abgesetzte Ränder etwas dichter und deutlicher weiß erscheinen. In Gelatineplatten wachsen sie bei 16—17° langsam zu kleinen ziemlich scharf begrenzten weißlichen (unter dem Mikroskop leicht bräunlich erscheinenden) granulierten Kolonien heran. Sie sind schon in 3—4 Tagen deutlich sichtbar und werden auch bei einer längeren Beobachtung (7 Wochen) nicht größer; nur der Rand der Kolonie wird dann leicht erhaben. Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Die klinischen Erscheinungen, die Nocard und Mollereau feststellten, waren folgende: am Euter tritt im allgemeinen zuerst ein verhärtetes Knötchen an dem unteren Teile eines der Euterviertel, kurz oberhalb der Basis der Zitze auf. Die Milch ist zunächst noch unverändert; jedoch ist bei der mikroskopischen, namentlich aber bei der kulturellen Untersuchung der Milch eines solchen Viertels stets der oben beschriebene Streptokokkus festzustellen. Im allgemeinen tritt ohne jegliche entzündliche Erscheinung (Wärme oder Empfindlichkeit) Verhärtung auf; nur in einem Falle waren geringe Wärme, Schwellung und Empfindlichkeit einige Tage vor dem Auftreten der Knötchen bemerkbar. Diese taubenei- bis kinderfaustgroßen Euterknoten sind stets ziemlich schlecht abgegrenzt und ihre Ränder scheinen unmerklich in das normale Gewebe überzugehen; die Knoten vergrößern sich allmählich nach der Basis des Euterviertels zu, wobei die Konsistenz immer härter wird und endlich eine brettharte Beschaffenheit erreichen kann. Die Lymphgänge und Lymphknoten werden nicht ergriffen.

Im Anfangsstadium kann die Milch noch einen vollständig normalen Eindruck machen, säuert aber beim Stehen schnell; mit der Milch gesunder Kühe vermengt, vermag sie diese ebenfalls in kurzer Zeit zur Gerinnung zu bringen. Im weiteren Verlaufe trennt sich die Milch beim Stehen in einen  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  der Flüssigkeitssäule betragenden Bodensatz, eine überstehende Flüssigkeit von verschiedenem Aussehen und eine dünne Rahmschicht. Der Bodensatz ist homogen oder krümelig (frische oder alte Infektion), trübe und weiß; die darüber stehende Flüssigkeit ist heller, und ähnelt opaleszierendem Serum von weißlichgelber, rein gelblicher oder rötlicher Farbe. Die Reaktion der Milch ist bereits bei dem Melken sauer und die Säuerung nimmt in der steril entnommenen Milch schnell zu; bei Aufbewahrung im Brutschrank gerinnt die Milch sehr schnell.

Die anatomische Zerlegung derartiger Euter bestätigt den klinischen Befund. Das erkrankte Gewebe knirscht unter dem schneidenden Messer; es hebt sich als reinweiß von dem graurosa gefärbten normalen Gewebe ab, wenn auch die Grenze sehr unregelmäßig verläuft und im normalen Gewebe inselartig erkranktes auftritt. Der lobuläre Bau der Drüse ist erhalten, jedoch scheint sich jedes Läppchen einzeln übermäßig entwickelt zu haben, wodurch auch das Vorspringen über das normale Gewebe auf der Schnittfläche zu erklären ist. Mikroskopisch ist folgendes feststellbar: 1. eine Hypertrophie und zellige Infiltration des interglobulären Bindegewebes, 2. eine außerordentlich starke Neubildung der Epithelzellen der Drüsenacini, deren Hohlraum mit Epitheltrümmern angefüllt ist, und 3. eine sehr starke Desquamation der Ausführungsgänge, deren Wand beträchtlich verdickt und gleichsam mit dem peripher anliegenden Bindegewebe verschmolzen ist und deren Hohlraum hier und da mit Zelltrümmern ausgefüllt

erscheint. Danach handelt es sich um eine Entzündung der Ausführungsorgane der Drüse mit folgender Sklerose.

Den Nachweis, daß der von ihnen als Erreger der Euterentzündung angesehene Streptokokkus tatsächlich die Ursache darstellt, haben Nocard und Mollereau durch Infektionsversuche erbracht. In zwei Versuchreihen wurden je eine Kuh und eine Ziege verwendet; der Unterschied bestand bei den beiden Reihen namentlich darin, daß bei der ersten Kulturen Verwendung fanden, die auf gewöhnlicher Hühnerbouillon fortgezüchtet waren, während bei der zweiten Reihe Kulturen benützt wurden, die auf gleicher Bouillon mit einem Zusatz von Schlemmkreide fortgezüchtet worden waren. Durch das letzte Verfahren waren die Streptokokken vor dem schädigenden Einfluß der Säure bewahrt und dadurch nach Ansicht der Autoren voll virulent. In beiden Versuchsreihen wurde je ein Euterviertel einer Kuh durch Injektion ins Gewebe und durch Injektion durch den Zitzenkanal mit Reinkultur (Bouillonkultur der 8.—14. Generation), sowie die Euterhälfte einer Ziege durch Injektion in den Zitzenkanal infiziert. Das Ergebnis dieser Versuche in der ersten Versuchsreihe war nicht ganz überzeugend; die Veränderungen der Milch und des Euters erreichten nicht den Zustand, der bei der natürlichen Infektion zur Beobachtung kam, obwohl während der Beobachtungsdauer von 25 Tagen stets die Milch sauer war und stets Streptokokken enthielt. Die Milch des Euterviertels, in dessen Gewebe Streptokokken injiziert worden waren, zeigte einige feste Gerinnsel; um die Injektionsstelle bildete sich eine geringe Induration von Walnußgröße, die allmählich sich vergrößerte und härter wurde. Bei der Ziege waren die äußerlich sichtbaren Veränderungen ganz geringfügig; das Euter wies nicht die Spur einer Induration auf. Die zweite Versuchsreihe hatte viel eindeutiger Ergebnisse: die Kuh ( $2\frac{1}{2}$  Jahre alt, 6 Wochen p. part.) erhielt in das rechte Hinterviertel 1 ccm einer mit Schlemmkreide versetzten Bouillonkultur durch den Zitzenkanal injiziert, worauf das Kalb 14 Stunden am Saugen verhindert wurde. Nach 14 Tagen zeigte dieses Viertel in seiner vorderen Hälfte einen verhärteten Knoten von der Größe eines Hühnereies, der weder Wärme noch Schmerz erkennen ließ. Die steril entnommene Milch war ohne sichtbare Veränderungen, von neutraler Reaktion und enthielt Streptokokken (Kultur). Nach 48 Stunden war die steril entnommene Milch sauer geworden und geronnen; das Milchserum wimmelte von Kettenkokken. In das Gewebe des linken Vorderviertels erhielt dieselbe Kuh 1 ccm einer gleichfalls mit Schlemmkreide versetzten Bouillonkultur injiziert, worauf nach 1 Woche an der Injektionsstelle ein kleiner verhärteter Tumor von der Größe eines kleinen Apfels auftrat, der vorübergehend etwas schmerzhaft war, und bald bretthart wurde. Die Milch dieses Viertels war durchweg von normalem Aussehen, enthielt aber stets Streptokokken (Kultur). Die Kuh blieb 4—5 Monate nach den Injektionen am Leben und zeigte in dieser Zeit unverändert dasselbe Bild. Das Kalb saugte in dieser Zeit stets auch an den erkrankten Eutervierteln, ohne jemals irgendwelche Anzeichen einer Erkrankung zu zeigen. Der Ziege dieser Versuchsreihe wurde 1 ccm Kultur durch den Zitzenkanal in die eine Euterhälfte injiziert. Diese Euterhälfte zeigte sehr bald in ihrer Masse einen dicken harten Knoten, der weder warm noch schmerzhaft war; die Milch war von normalem Aussehen, ihre Menge verminderte sich ziemlich schnell; die Milch wurde leicht sauer und enthielt zahlreiche Streptokokken. Nach Absetzen

des Zickels wurde das Euter trocken gestellt und die Ziege neu gedeckt. Die Euterhälften verkleinerten sich in gleicher Weise und ließen bald keinerlei Unterschied mehr erkennen. Etwa  $\frac{1}{2}$  Monat vor der Geburt begann das Euter wieder anzuschwellen und ließ bald auf der früher infizierten Seite eine Verhärtung erkennen. Während von der gesunden Euterhälfte einige Tropfen Colostrum zu gewinnen waren, gab die infizierte Hälfte eine ziemliche Menge Milch von scheinbar normalem Aussehen, jedoch von saurer Reaktion, und enthielt sehr viele Streptokokken. Die Euterhälfte war demnach während der 5 Monate langen Trockenperiode nicht gesundet. Nach der Geburt war die infizierte Euterhälfte etwas kleiner als die gesunde; die Sekrete beider Viertel waren von gleichem Aussehen; jedoch war die Milch des infizierten dauernd sauer und enthielt viele Streptokokken.

Zur Klärung der Frage der Gesundheitsschädlichkeit der Milch für Säuglinge haben Nocard und Mollereau vier 1 Monat alte Hunde und vier 6 Wochen alte Kaninchen täglich mit je  $\frac{1}{2}$  Liter der Milch kranker Kühe gefüttert (einen Monat lang); die Tiere zeigten weder eine Erkrankung noch eine mangelhafte Entwicklung; bei je einem zerlegten Hunde und Kaninchen konnten bei der genauesten Untersuchung keinerlei Veränderungen gefunden werden. Eine intraperitoneale und eine 8 Tage später erfolgte intravenöse Injektion von je 1 ccm Reinkultur vertrugen 3 Hunde, sowie je 2 Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Ziegen ohne irgendwelche Schädigung.

Die Krankheit wird in den Bestand durch Zukauf kranker Tiere eingeschleppt; die weitere Verbreitung im Bestande erfolgt nach der festen Überzeugung von Nocard und Mollereau durch die Hand des Melkers, der der Reihe nach alle Tiere melkt, dabei seine Hände mit der Milch erkrankter Tiere benetzt und auf diese Weise die Erreger auf die Zitzen gesunder Tiere verschleppt. Ein besonders eindeutiger Fall konnte beobachtet werden, wo diese Möglichkeit der Übertragung in besonderer Weise hervortrat: Eine Kuh, die neu in einen Bestand zugekauft worden war, erkrankte knapp 6 Wochen später an Euterentzündung, obwohl diese Krankheit weder in dem betreffenden Stalle noch in dem Herkunftsbestande je vorgekommen war. Es wurde festgestellt, daß bei dem Ausladen aus dem Waggon diese Kuh von einem Melker aus einem anderen Gutshof, in dem diese Mastitis seit langem herrschte, gemolken worden war. Von dieser Kuh ausgehend, ist dann die Mehrzahl der Rinder des gleichen Bestandes infiziert worden. Das einmalige Melken durch einen Melker hatte genügt, um die Kuh zu infizieren.

Die bereits oben mitgeteilten vorbeugenden Maßregeln haben sich auch späterhin bewährt (1887); in allen Fällen, in denen sie durchgeführt wurden, war der Erfolg gut. In den Fällen aber, in denen der Besitzer nach Aufhören des Übels glaubte, die Maßnahmen außer acht lassen zu können, ist der alte Mißstand wieder hervorgetreten. Hinsichtlich der bereits oben erwähnten Behandlung machen Nocard und Mollereau in ihrer letzten Veröffentlichung (1887) gewisse Einschränkungen; heilbar erscheinen nur frische Fälle, während in älteren Fällen eine Stilllegung des ergriffenen Viertels (künstliche Verödung durch 3—4 malige Injektion von 4%iger Borsäure in Pausen von 12 Stunden) angezeigt erscheint. Bei frischen Fällen kann eine Heilung durch 2—3 malige Injektion von 100—150 ccm 4%iger Borsäure in Pausen von je 5—6 Tagen eintreten. Infolge dieser Behandlung verkleinert sich der harte Knoten

allmählich, bis er völlig verschwunden ist; bald bleiben auch die Kulturen steril; leider erreichen die einmal erkrankt gewesenen Viertel niemals ihre frühere Milchleistung wieder. In besonders schweren Fällen, in denen die Hälfte des Viertels ergriffen war, hatte die Borsäure keinerlei Wirkung, weder eine heilende noch eine verödende.

Diese grundlegende Beschreibung der Streptokokkenmastitis der Rinder durch Nocard und Mollereau hat die Frage der Ätiologie geklärt und zur Klinik und Epizootiologie eine Reihe wertvoller Beobachtungen beigebracht.

Bernhard Bang beschrieb in einem Vortrage im Juli 1888 eine ansteckende Euterentzündung, die in vieler Hinsicht mit der von Nocard und Mollereau beschriebenen Euterentzündung identisch war; als Ursache wurde ein kurzer Streptokokkus isoliert, der bei Verimpfung auf eine gesunde Kuh durch den Zitzenkanal dieselbe Euterentzündung hervorrief. Der schleichende Verlauf und der Ausgang der Entzündung, die stets ohne irgendwelche Allgemeinerscheinungen einherging, läßt eine weitgehende Übereinstimmung mit den Fällen in Paris erkennen, während die Milchveränderungen etwas abweichend gewesen sein dürften. Bang beschreibt das Sekret gegen Ende als serumartig und mit Fibrinfasern und Eiterflocken durchsetzt. Bei einem Einzelfalle einer Mastitis der Kuh beobachtete Bang einen langen Streptokokkus und konnte auch für diesen die ursächliche Bedeutung durch Impfung in das gesunde Euter einer Kuh erweisen. Der Verlauf war sehr ähnlich dem Verlaufe der seuchenartig auftretenden Fälle.

Im Jahre 1887 konnten Heß und seine Mitarbeiter (Schaffer und Bondzynski bzw. Borgeaud) den bereits in anderen Kantonen der Schweiz in gefährlicher Verbreitung aufgetretenen „gelben Galt“ auch in einem berner Bestande in seuchenartiger Verbreitung beobachten; es traten vom August 1887 bis Mai 1888 17 Fälle auf, die „den gesamten schönen Viehbestand dem Ruin entgegenführten“. Unterschiedslos wurden junge und alte Kühe (4—12 Jahre) verschiedener Rassen (Simmenthaler, Freiburger und Braunviehrassen) und verschiedene Zeit nach beendigter Trächtigkeit befallen. In dem Bestande herrschte Verwerfen. Niemals traten irgendwelche Trübungen des Allgemeinbefindens der Kühe auf. Die Erscheinungen bestanden in langsamer Verschlechterung der Milch (nur in drei Fällen war die Milch über Nacht schlecht geworden) bei scheinbar unverändertem Euter, das niemals irgendwelche Empfindlichkeit oder vermehrte Wärme aufwies. Die Beschaffenheit der Milch war ganz ähnlich derjenigen, wie sie von früheren schweizerischen Tierärzten und auch von Nocard und Mollereau geschildert worden ist; die Milch enthielt Streptokokken in bedeutender Menge. Das Euter schwand im weiteren Verlaufe, wurde welk und verkleinerte sich außerordentlich; es kam sehr oft zum vollständigen Versiegen der Milch. Während bei der Milchanalyse, die Nocard und Mollereau vom städtischen Untersuchungsamte durchführen ließen, eine erhebliche Abweichung vom Normalen nicht festgestellt wurde, ergaben die Analysen der Milch aus dem erwähnten Seuchenfall von Heß und einer weiteren Milch eines sporadischen Falles von krankhaftem Milchversiegen („galtig“ werden) erhebliche Verminderung des Milchzuckers und eine Erhöhung der Eiweißstoffe sowie des Chloranteiles der Asche; die Reaktion der Milch war in dem seuchenhaften Falle stark sauer, im sporadischen Falle war der Säuregrad eher vermindert als erhöht. In einer späteren Veröffentlichung derselben

Autoren (1890) werden als hauptsächliche Merkmale des damals noch vom enzootisch auftretenden „gelben Galte“ abgetrennten „sporadischen Galtes“ die Verminderung der Milchmenge überhaupt und ein sehr häufig auftretender salziger Geschmack der Milch hervorgehoben. Nach der Analyse der Milch- asche ist das Natrium und das Chlor auf Kosten des Calciums, Kaliums und der Phosphorsäure ganz bedeutend vermehrt. Der Erreger war in allen Fällen ein Streptokokkus, der in Milch und in Pferde- oder Rinderharn gut gedieh. Schaffer und Bondzynski haben an künstlich mit Reinkultur geimpften Ziegen laufende Milchanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse die früheren Untersuchungen bestätigten; je mehr Streptokokken vorhanden waren, um so mehr traten die genannten Veränderungen, namentlich die Abnahme des Milchzuckers hervor und umgekehrt. Der künstlich durch Impfung in die Zitze verursachte gelbe Galt ging bei Ziegen zum Teil spontan in Heilung über; der eingangs dieser ersten Veröffentlichung von Heß erwähnte gelbe Galt der Ziegen, der namentlich in Tessin, in den Walliser und Berner Alpen vorzukommen pflegte, und z. B. im Reußthale bereits zu polizeilichen Maßnahmen geführt hatte, ist jedoch nur irrtümlich dieser Krankheit subsumiert worden; diese Euterseuche der Ziegen ist später Gegenstand weiterer Untersuchungen gewesen, wobei es sich herausstellte, daß sie nicht durch Streptokokken verursacht war.

Hinsichtlich des Infektionsweges bestätigte Heß die Angabe von Nocard und Mollereau, wonach die Hand des Melkers in erster Linie für die Übertragung in Betracht kommt; Heß wies aber überdies auf die Möglichkeit der Infektion von der Jauche aus hin. Die vorbeugenden Maßnahmen bestanden in einer Abtrennung und einer vollständig getrennten Versorgung der noch gesunden Kühe. Seine Behandlungsversuche mit Injektionen in die Zitze von Carbolsäure-, Borsäure-, Aseptol- oder Chlorwasserlösungen, die sich im Reagensglasversuche als wirksam gegen die Streptokokken erwiesen hatten, waren ebenso ergebnislos wie innerliche Gaben von Carbolsäure oder Thymol. Auch das 2—3stündig wiederholte Ausmelken versagte. Heß hielt jede Therapie für aussichtslos und versprach sich nur von vorbeugenden Maßnahmen Erfolg. Diese bestanden in völliger Trennung der kranken Tiere von den gesunden; wo dies unmöglich war, sollten die kranken Kühe stets zuletzt gemolken werden. Desinfektions- und Reinlichkeitsmaßnahmen sind streng durchzuführen. Verschleppt werde das Leiden durch Kühe, die die Krankheit in schlummerndem Zustande oder im ersten Anfang haben. Heß kam auf den alten Vorschlag Hürlimanns zurück, den Galt veterinärpolizeilich insofern zu bekämpfen, als derartig kranke Kühe nur zur Schlachtung verkauft werden dürften. Heß hat mit seinen Mitarbeitern in Ergänzungen der Befunde Nocards und Mollereaus noch festgestellt, daß die Streptokokken eine geringe Resistenz gegen verschiedene Antiseptica und höhere Temperaturen besitzen. Bei 55° werden sie in 10 Minuten und bei 60° in 5 Minuten abgetötet.

Guillebeau hat (1890) die Erreger des sporadischen und enzootischen Galtes mit „*Streptococcus mastitis sporadicae* n. sp.“ und „*Streptococcus mastitis contagiosae* (Nocard und Mollereau)“ bezeichnet. Die diese Benennungen begleitenden Beschreibungen der Erreger besagen, daß ihr Unterschied nicht in morphologischen oder biologischen Eigenschaften der Bakterien, sondern in der verschiedenen Epizootiologie der durch sie bedingten Krankheiten beruhe; die eine Euterentzündung trete sporadisch, die andere als Stallseuche

auf. Es bleibe hier unerörtert, ob es an sich ratsam erscheint, zwei Krankheiten, die sich nur durch die relative Anhäufung von Fällen in einem Bestande unterscheiden, als verschieden zu bezeichnen; sicherlich ist es aber nicht angängig, mit diesem Kriterium zwei morphologisch und biologisch völlig übereinstimmende Streptokokken in zwei Arten zu trennen. Wenn auch die morphologischen Eigenschaften bei der Arttrennung der Bakterien durch biologische Eigenschaften ergänzt werden können und müssen, so sind unter biologischen Eigenschaften doch niemals geringfügige und gar nicht unmittelbar oder notwendig auf den Erregern beruhende epizootiologische Eigenschaften der durch die Erreger verursachten Infektionskrankheiten zu verstehen. Es kann also auf Grund der relativen Häufigkeit der Fälle in einem Bestande eine Trennung des einheitlichen Streptokokkus in zwei Arten nicht durchgeführt werden. Es bleibt demnach als einfacherer Name *Streptococcus mastitis* übrig. Leider besteht überdies jedoch ein Zweifel, ob die Beschreibung des fraglichen Streptokokkus durch Guillebeau in einer solchen Weise eindeutig ist, daß man ihn ohne weiteres identifizieren könnte. Guillebeau beschreibt die beiden ursprünglichen Arten als einander in morphologischer und kultureller Hinsicht identisch. Den ursprünglichen „*Str. mastitis sporadicae*“ beschreibt er als „lange oder kurze Ketten von Kokken“. „In Bouillon entsteht eine milchige Trübung und ein Bodensatz.“ Die Ketten haben eine langsame in Krümmungen verlaufende Bewegung. Der „*Str. mastitis contagiosae* (Nocard und Mollereau)“ hat „dieselben Eigenschaften wie bei der vorigen Species“. Da die Beschreibung von Nocard und Mollereau, die zitiert wird, Guillebeau bekannt gewesen ist, so ist die beobachtete „milchige Trübung“ als im Gegensatz zu deren Beobachtung stehend — jene hatten stets klare Bouillon und Bodensatzbildung oder Flockenbildung beobachtet — anzusehen. Da die Beschreibung der Bouillonkultur durch die beiden französischen Autoren in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Anschauungen steht und nicht anzunehmen ist, daß Guillebeau eine von der heutigen Streptokokkenmastitis verschiedene Krankheit gesehen hat, so dürfte es sich bei Guillebeaus Bouillonkulturen mit der größten Wahrscheinlichkeit um unreine Kulturen gehandelt haben. Dieser Verdacht wird verstärkt, wenn man bedenkt, daß die Reinzüchtung in der Weise vorgenommen wurde, daß von einem horizontal gemolkenen „Faden Milch“ einige Tröpfchen in ein mit Bouillon beschicktes Probierröhrchen aufgefangen wurden, ohne daß vorher die Zitzenöffnung desinfiziert worden ist. Auf diesen Punkt hat auch bereits Kitt (1894) hingewiesen, der namentlich die Verwendung von Bouillon zur Erstkultur beanstandet und auf die Zweifel hinweist, die „genaue Bakteriologen“ dieserhalb haben werden. Da Guillebeau nun aber auf Nocards und Mollereaus ausführliche und genaue Beschreibung des Streptokokkus hinweist, sein Verhalten in der Bouillon, das heute vielfach als ein charakteristisches Merkmal angesehen wird, aber grundsätzlich anders beschreibt als diese, so erscheinen — zumal bei dem begründeten Verdachte, daß eine unreine Kultur die Grundlage der Beschreibung und Charakterisierung der beiden Arten des „*Str. mastitis*“ bildet — die Arten Guillebeaus nicht in einer solchen Weise gekennzeichnet, daß sie identifiziert werden könnten; sie sind *Nomina nuda*.

Dies sind sie auch noch, wenn man die ergänzende Beschreibung von Gärfähigkeiten von Nencki hinzunimmt, der die Kulturen von Guillebeau verwendet hat. Nencki züchtete diese Streptokokken in einer 1%igen Pepton-

lösung oder Rindfleischbrühe mit 0,5% Kochsalz, der 5% der gärfähigen Substanz und 1—2% frisch schwach geglühtes Calciumcarbonat zugesetzt war. In dieser Nährlösung blieb in Bestätigung der Versuche von Nocard und Mollereau der Streptokokkus bis zu 4 Wochen lebend, selbst wenn aus dem Kohlenhydrat Säure gebildet wurde. In den mit Traubenzucker versetzten Kulturen fanden sich neben geringen Mengen anderer Stoffe (flüchtige Fettsäure u. a.) rechts drehende Milchsäure. Die gleiche Säure wurde aus Milchzucker und Glycerin gewonnen. Stärke und Fette wurden nicht angegriffen, von Eiweißstoffen werden nur geringste Mengen einer „Jodoform bildenden Substanz“, Ammoniak und flüchtige Fettsäuren (Essig- und Buttersäure) abgespalten. Das Filtrat aus einer 7 Wochen alten Kultur in einem Fleischbrei (1 kg fein gehacktes Fleisch mit 2 Liter Wasser übergossen) enthielt weder giftige Stoffe (Kaninchen) noch Enzyme (Lab, amylytische, proteolytische). Eine infektiöse Wirkung auf Kaninchen konnte nach Einspritzung in das Unterhautbindegewebe, die Bauchhöhle und in die vordere Augenkammer nicht festgestellt werden. Nencki wies auf die Unterschiede zwischen dem Mastitidisstreptokokkus einerseits und dem Streptococcus pyogenes, scarlatinae und erysipelatos andererseits hin. Letztere zersetzten Eiweiß und Kohlenhydrate in verschiedener Weise als dies der Streptokokkus der Mastitis tut. Vorläufig teilte Nencki mit, daß Impfungen mit diesen Streptokokkenarten bei Rindern eine dem Galt recht ähnliche Mastitis verursachen.

Guillebeau und Heß (1891 und 1894) berichten weiterhin über insgesamt 42 genau untersuchte spontane Fälle von sporadischem Galt und über 10 Fälle der gleichen Krankheit an künstlich infizierten Tieren. Auch in diesen Versuchen und Beobachtungen ergab sich, daß der Galt unabhängig von Rasse, Alter und Trächtigkeitszustand auftritt und daß er ohne Allgemeinerscheinungen verläuft. Soweit über die Inkubationszeit etwas gesagt werden kann, trat der Impfgalt zumeist bereits 12 Stunden nach der Infektion auf. Die Dauer des Leidens schwankte zwischen wenigen (4) Tagen und über 3 Jahren. Irgendwelche Bevorzugung eines bestimmten Euterviertels war nicht festzustellen. Von 100 ergriffenen Vierteln waren 34 vergrößert und 35 verkleinert und 31 in der Größe unverändert; in 45 Fällen war es derber, in 14 Fällen weicher und schlapper; Schmerz und Hitze fehlten fast immer. An den Milchbehältern und Zitzen ließen sich ziemlich oft unschmerzhaft Verdickungen nachweisen. Von 42 untersuchten Fällen waren 37 leicht, 3 mittelschwer und 2 schwer melkbar. Eine Abheilung des spontanen Galtesses gehört nach Ansicht von Guillebeau und Heß zu den größten Seltenheiten, so daß sie ihn als unheilbar bezeichnen zu können glauben. Die Verminderung der Milchmenge ist abhängig von der Schwere, nicht von der Dauer der Erkrankung. Daß im übrigen die damaligen Anschauungen über die Euterentzündungen noch weit entfernt von einer Abgrenzung des Begriffes „Galt“ nach ätiologischen Gesichtspunkten waren, geht aus den Angaben am Schlusse der älteren Arbeit (1891) über die Differentialdiagnose hervor, die sich ausschließlich auf klinische Merkmale ohne irgendwelche Berücksichtigung der belebten Ursachen stützte, wie auch unter sporadischem Galt von Guillebeau (1890) als Erreger 8mal Staphylococcus mastitis, 5mal Streptococcus mastitis sporadicae, 3mal Bacillus Guillebeau und je einmal Galactococcus versicolor und fulvus sowie Chlorobacterium lactis angeführt wurden, während andererseits der Streptococcus mastitis

sporadicae als Ursache eines Falles von „dauerndem Milchgriß“ erwähnt wurden. Auch die Hervorhebung des Umstandes, daß die Milch von zwei galtigen Kühen wenige Stunden nach dem Ermelken und Stehenlassen im verschlossenen Glase so starke Gasbildung zeigte, daß der Propfen heraussprang, läßt vermuten, daß diese Fälle mit dem heutigen Begriffe Galt (= Streptokokkenmastitis) nichts zu tun haben (Guillebeau und Heß 1891).

Auf diese Unklarheiten nimmt Zschokke (1893) Bezug, der sich in Bern seit 1888 mit Untersuchungen über den Galt (enzootische und einzelne Fälle) beschäftigt hatte. Zschokke konnte für die in Bern gewonnenen Kulturen sowie über die in der berner Gegend vorkommenden Fälle von Streptokokkenmastitis die Tatsachen und Beobachtungen der Züricher Autoren bestätigen. Langsames Wachstum auf festen Nährböden und Bildung eines weißen Bodensatzes in Bouillon sind die von ihm beobachteten positiven Merkmale des Streptokokkus. Zur Sichtbarmachung im Deckglasausstriche empfiehlt er eine Modifikation der Gramschen Färbung unter Verwendung von Anilinöl an Stelle von Alkohol zur Differenzierung. Bei Infektion gesunder Euter mit Reinkulturen von Streptokokken, die aus Enzootien von gelbem Galt stammten, wurde teils eine heftige, teils eine weniger heftige, fast symptomlos verlaufende Mastitis verursacht, während alle Infektionen zur Verödung des Euters führten. Zschokke erklärt dies durch verschiedene Empfänglichkeit der Rinder und verschiedene Virulenz der Streptokokken. In manchen Stallungen beobachtete er nämlich regelmäßig Formen schleichender Mastitis, in anderen Beständen Formen mit sehr heftigen Symptomen. Die Versuche mit Streptokokkenreinkulturen aus Fällen sporadischen Galtens hatten dieselben verschiedenen Ergebnisse hinsichtlich des Verlaufes und das gleiche Ergebnis hinsichtlich des Ausganges in Verödung. Zschokke, der die Angaben Guillebeaus bestätigte, daß Fälle von sporadischem Galte (nach klinischen Merkmalen diagnostiziert) auch durch andere Bakterien als Streptokokken verursacht sein können, warf die Frage auf, ob es angesichts seiner Ergebnisse in Impfversuchen noch berechtigt sei, zwischen gelbem und sporadischem Galte zu unterscheiden. Auf Grund seiner Untersuchungen kam Zschokke zu der Ansicht, daß beide Krankheiten zusammengefaßt werden müssen und daß für beide die gleichen Vorsichtsmaßregeln zu gelten haben. Zur Verhütung empfahl Zschokke bei allen Rindern mit chronischem Euterkatarrh, die Milch auf Streptokokken zu untersuchen und, falls solche vorhanden sind, die betreffenden Tiere abzusondern, von besonderen Personen melken zu lassen und überhaupt dafür zu sorgen, daß eine Weiterverschleppung vermieden wird. In besonderen Versuchen hat Zschokke dargetan, daß eine sehr geringe Menge Reinkultur nur 2 mm weit in die Zitze gebracht oder ein wenig an die Zitzenöffnung gestrichen genügt, um das betreffende Viertel krank zu machen, daß aber andererseits eine Injektion in die Subcutis des Euters (bei Kuh und Ziege) oder in die Vene (Ziege) eine Infektion nicht verursacht. Um die Übertragung durch den Zitzenkanal möglichst zu verhindern, empfahl er das Vorbereiten der Milchdrüse vor dem Melken, das „Handeln“, mit eingefetteten, nicht aber, wie vielfach üblich, mit durch Milch benetzten Händen vorzunehmen. Das anatomische Bild zeichnete sich dadurch aus, daß das Zwischenbindegewebe keine absolute Zunahme aufweist, daß mitunter im Gewebe, namentlich in den Wandungen der Gänge, ausgesprochene zellige Infiltration auftritt, daß

die Drüsenzellen klein und fettlos sind und daß die Alveolen zusammengefallen und leer oder mit spärlichen Epithelien oder Leukocyten erfüllt erscheinen. Im supramammären Lymphknoten konnte Zschokke nur einmal Streptokokken nachweisen. Während Drusestreptokokken bei Ziegen eine chronische Euterentzündung verursachen (s. Bang), war es nicht möglich, bei einem Fohlen mit Mastitisstreptokokken Druse zu verursachen, diese beiden Arten sind — abgesehen von anderen Kulturmerkmalen — als verschieden zu bezeichnen. Bei subcutaner Infektion war der Galtstreptokokkus für Rind, Ziege, Kaninchen, Pferd und Hund nicht infektiös; im Züricher Bezirke waren auch Schädigungen des Menschen durch Konsum von Galtmilch nicht bekannt geworden. Mit Galtmilch gefütterte Ferkel gediehen gut. In einem Nachtrage erwähnte Zschokke, daß er vorwiegend bei enzootischem Galt lange Ketten und bei sporadischen Fällen kurze Ketten gefunden habe, daß erstere Fälle besonders hartnäckig und unheilbar seien und daß die Fälle mit kurzen Ketten mitunter heilbar seien. Als Gelegenheitsursache zum Ausbruche des Galt (wahrscheinlich bei bereits infizierten Eutern) gibt er Erkältung an, die die allgemeine Widerstandskraft des Organismus schädige.

Als im Jahre 1896 im Kanton Zürich das Gesetz betreffend die obligatorische Viehversicherung in Kraft trat und durch regierungsrätliche Verordnung bestimmt wurde, daß Kühe, die an gelbem Galte leiden, von den Viehassekuranzen zu übernehmen und zur Abschachtung zu bringen seien, hatte Zschokke (1897) in größerem Umfange Gelegenheit die Seuche zu untersuchen. Er bestätigte die außerordentlich starke Verbreitung und die Tatsache, daß wegen des schleichenden Charakters zumeist der Tierarzt nicht zugezogen wird. Veröden ein oder mehrere Viertel, so werden die Tiere gemästet oder im „Zustande des physiologischen Galt, d. h. hochträchtig“ verkauft. So wuchert die Seuche im geheimen weiter und wird verschleppt; nur wo sie sich zur Stallseuche entwickelt, wird sie entdeckt. Von 444 eingesandten Milchproben (in Verfolg der obigen Verordnung) enthielten 297 (70%) Galtstreptokokken, 11 dünne Streptokokken, 4 Staphylokokken, 4 Stäbchen und 128 keine nach Gram färbbaren Bakterien. Wo Galtstreptokokken vorhanden waren, wurden auch Leukocyten gefunden. Die Reaktion der kranken Milch war in 65% der Fälle deutlich sauer, in 16% schwach sauer, in 10% neutral und in 9% alkalisch. Mitunter war der flockige Bodensatz sauer, die überstehende Flüssigkeit aber neutral. An biologischen Eigenschaften wird u. a. berichtet, daß der Streptokokkus in Gelatine vom Stichkanal aus büstenartige Seitenzweige bildet, die in knopfartige Beulen enden. Der salzige Geschmack der Milch kann auch bei anderen Euterentzündungen auftreten und ist daher für Galt nicht charakteristisch. Bakteriologisch unterschied Zschokke einen kurzen und einen langen Streptokokkus, außer einem sehr feinzelligen, der nur vorübergehende Mastitis bedingt. Die kurzgliedrigen sind zumeist phagocytiert, die langgliedrigen liegen zumeist außerhalb der Leukocyten. Von den obengenannten 297 Proben zeigten 71 (23%) den langen und 220 (77%) den kurzen Streptokokkus. Nach Zschokkes Beobachtungen erscheine es wahrscheinlich, daß die langen (nicht phagocytierten) Ketten eine unheilbare, die kurzen (phagocytierten) aber eine heilbare Form des Galt bedingen, während andererseits der kurze Streptokokkus stürmischere Entzündungen verursacht, also virulenter zu sein scheine als der langgliedrige. Eine Ausheilung während derselben Lactationsperiode ist außerordentlich selten.

Hingegen ist die Milch nach dem Kalben in der folgenden Milchperiode anfänglich normal (bei kurzen Ketten) oder von Anfang an verändert (lange Ketten). Bei den mit kurzen Ketten infiziert gewesenen Eutern kann die Milch bis zu mehreren Monaten oder überhaupt bis zum Ende der der Infektion folgenden Lactationsperiode normal bleiben. Es scheinen die langen Streptokokken über die normale Trockenperiode hinweg lebend zu bleiben und die kurzen in dieser Zeit vernichtet zu werden, wobei sowohl die entwickelte Säure als auch die Leukocyten wirksam sein können. Zschokke empfiehlt, Zitzen infizierter Viertel nicht mehr zu melken, um dadurch die Streptokokken zum Absterben zu bringen, namentlich aber um eine Verschleppung zu vermeiden. Durch Anlegen eines Haarseiles am Triele, das mehrmals mit Galtstreptokokkenmilch getränkt wurde, konnte Zschokke zwei Tiere heilen, während Injektionen von Galtmilch in die Unterhaut des Trieles einer weiteren Kuh keinerlei Erfolg hatte. Auch Behandlung mit 200 g Serum antistreptococcique (Marmorek) war ergebnislos. Als einziges Mittel bleibt das Trockenstellen des infizierten Viertels und unter Umständen die Mast des Tieres übrig.

Eine wissenschaftliche Benennung der Streptokokken des Galters vermeidet Zschokke. In der 3. Auflage von Eisenbergs „Bakteriologischer Diagnostik“ (1891) wird der Streptokokkus der infektiösen Induration des Euters Nocard und Mollereau angegeben (S. 267); die Beschreibung ist eine vielfach fehlerhafte Übersetzung von einzelnen Teilen der Angaben von Nocard und Mollereau. Es sei hier nur auf die Beschreibung der Milchkultur hingewiesen: „In 24 Stunden bei Zimmertemperatur entsteht im obersten Drittel eine schmutzig weiße, gelbe, homogene Masse, darunter eine klare opaleszierende, gelblichweiße bis leicht rötliche Flüssigkeit und saure Reaktion durch Bildung von Milchsäure.“ Dies stellt eine mangelhafte Wiedergabe folgender Beschreibung des Verhaltens des steril gewonnenen Eutersekretes mastitiskranker Kühe durch Nocard und Mollereau dar (S. 111): „... vingt-quatre heures à la température de la chambre. Après ce temps, il s'est déposé dans la moitié ou le tiers de la hauteur de la colonne liquide, une substance opaque, de couleur blanc sale, homogène ou grumeleuse suivant que la maladie est récente ou plus ancienne; au-dessus le liquide s'est éclairci, prenant l'aspect d'un sérum opalescent, d'une teinte blanc jaunâtre, ou jaune sale, ou légèrement rougeâtre, suivant l'âge de la lésion“. Diese Eisenbergsche Beschreibung haben Migula<sup>1</sup> und Matzuschita<sup>2</sup> übernommen. Der von Migula dem Streptokokkus gegebene Name „Streptococcus mastitidis Guillebeau“ ist dadurch mit einer vollständig falschen Beschreibung der Milchkultur (sowie der Bouillonkultur: „trübe“) verbunden. Selbst wenn man, wie vielfach geschehen, den Artnamen „mastitidis“, den Guillebeau nicht angab, Migula zuschreiben würde, weist der Streptococcus mastitidis (Guillebeau) Migula 1900 biologische Eigenschaften auf, die von denen des Nocard-Mollereauschen Streptokokkus verschieden sind, und kann deshalb als Benennung des Erregers des gelben Galters nicht akzeptiert werden. In neuester Zeit hat Bergey den Namen Streptococcus mastitidis erneut aufgenommen und gibt eine zutreffende Schilderung des Galterregers für den Streptococcus mastitidis (Guillebeau) Bergey et al. (Manual 1925). Nachdem der gleiche Name bereits von Migula vergeben war, ist es fraglich,

<sup>1</sup> Migula: System der Bakterien: Bd. 2, S. 19. 1900.

<sup>2</sup> Matzuschita: Bakteriologische Diagnostik 1902.

ob er für einen Streptokokkus mit anderen Eigenschaften vergeben werden kann, obwohl durch Anführung der Arbeit von Nocard und Mollereau sowohl Bergey als auch Migula offenbar denselben Erreger meinen.

Vor Migulas Benennung hatte jedoch bereits Kitt in seiner „Bakterienkunde und pathologischen Mikroskopie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin“ (Wien 1893) auf S. 322 dem Erreger der Nocardschen Mastitis den Namen *Streptococcus agalactiae contagiosae* gegeben, so daß alle Namen diesem aus Prioritätsgründen weichen müssen, wenn man nicht auf die beiden oder einen der beiden noch älteren Guillebeaus zurückgreifen will. Wir haben oben bereits unsere Ansicht über die Bezeichnungen Guillebeaus angegeben, wonach wir die Namen Guillebeaus für Nomina nuda halten, da seine den Arten beigegebenen Beschreibungen offenbare Widersprüche in sich schließen und mit der größten Wahrscheinlichkeit auf Beobachtungen an nicht reinen Kulturen beruhen. Die Beschreibung, die Kitt seiner Art beigt, ist frei von Widersprüchen und mit unseren heutigen Kenntnissen in Übereinstimmung. Wir halten deshalb den Namen Kitts für den berechtigten. Diesem Namen haftet aber insofern ein Mangel an, als der Speciesname entgegen der Empfehlung unter „h“ des Artikels 26 der botanischen Nomenklaturregeln zweiwörtig ist. Bergey, auf dessen Angaben wir uns stützen, gibt hierzu folgenden Kommentar: „*Bacillus acidi lactici* is probably valid in as much as the specific name refers to a single concept, but it is not a form to pattern after. This of course does not validate such a name as *Bacillus coli communis*.“ Angesichts der Tatsache, daß *Agalactia contagiosa* wohl nicht als ein Begriff gelten kann, halten wir es für zweckmäßig, den zweiwörtigen Speciesnamen zu einem einwörtigen zu reduzieren, so daß der Name dann *Streptococcus agalactiae* wäre. Dieser Name findet sich bereits in der I. Auflage der bakteriologischen Diagnostik von Lehmann und Neumann (1896) auf S. 126/7 als *Streptococcus agalactiae* Adametz (= *Str. mastitidis sporadicae* Guill. = *Str. mastitidis epidemicae* Guill., Galtkokkus). In der letzten Auflage (1928, S. 229) ist er unter den „dem *Streptococcus acidi lactici* nahestehenden“ Arten als „*Streptococcus agalactiae* Adametz = *Streptococcus agalactiae contagiosae* Kitt = Streptokokkus der infektiösen Induration des Euters Nocard und Mollereau, *Streptococcus mastitidis sporadicae* Guill., *Streptococcus mastitidis epidemicae* Guill., „Galtkokkus“, wohl auch *Micrococcus Sornthalii* Adametz“ ausgeführt. Adametz hat unseres Wissens sich in zwei Arbeiten über den Galtstreptokokkus geäußert: in „Über die Ursachen und Erreger der abnormalen Reifungsvorgänge beim Käse, Bremen 1893“ und in „Beitrag zur Kenntnis der Streptokokken des gelben Galt“<sup>1</sup>. In beiden Arbeiten beschreibt er — außer von Paris bezogene Stämme der *mammite contagieuse de la vache* — Streptokokken, die er aus zwei ihm von Wyßmann überlassenen Proben von Galtmilch gezüchtet hat und die sich allein schon durch die reichliche Bildung von Gas erheblich von den Galtstreptokokken unterscheiden. Während er in der Veröffentlichung aus dem Jahre 1893 einen Namen nicht erwähnt, benennt er den Streptokokkus in der zweiten Veröffentlichung (1894) als dem *Streptococcus agalactiae contagiosae* nahe verwandt und wohl nur eine Variante desselben darstellend. Da er in dieser Veröffentlichung Kitts Lehrbuch erwähnt, so ist wahrscheinlich dieser Name von Kitt übernommen; jedenfalls haben wir eine Benennung *Streptococcus*

<sup>1</sup> Adametz: J. Landw. 42, 231 (1894).

agalactiae durch Adametz überhaupt nicht feststellen können. Wenn Lehmann und Neumann durch die Beifügung des Namens Adametz sagen wollen, daß der *Streptococcus agalactiae* die Eigenschaften des Adametzschen Streptokokkus aufweise, so hat der *Streptococcus agalactiae* Adametz nur sehr wenig Ähnlichkeit mit dem Erreger des Galtstreptokokkus. Was nun die angenommene Identität des Galterregers mit dem *Micrococcus Sornthalii* Adametz anbetrifft, so ist dies wohl ein Irrtum; schon die Beschreibung der Agarkolonien<sup>1</sup> als weißliche schleimige bis 4 mm große Kolonien verweist diesen Kokkus mit Sicherheit unter das Genus *Mikrokokkus*, wo ihn auch G. J. Hucker (und zwar unter *Micrococcus epidermidis* Kligler 1913) einreihet<sup>2</sup>.

Aus dem obigen kurzen Rückblick auf die außerordentlich verwirrenden Nomenklaturverhältnisse des Galterregers glauben wir berechtigt zu sein, diesem Streptokokkus folgenden Namen zu geben: *Streptococcus agalactiae* (Kitt 1893) Klimmer und Haupt (1929), wobei wir als Synonyma gelten lassen: *Streptococcus* der Mammite contagieuse von Nocard und Mollereau (1887), *Streptococcus mastitidis* (Guillebeau) Bergey et al. 1925; die Namen Guillebeaus (*Streptococcus mastitis sporadicae et epidemicae*), sowie die Bezeichnungen *Streptococcus mastitidis* (Guillebeau) Migula und *Streptococcus agalactiae* (Adametz) Lehmann und Neumann sind als auf Beobachtungen an unreinen Kulturen oder als auf falschen Übersetzungen oder endlich auf der Beschreibung eines ganz anderen Streptokokkus beruhend irreführend und deshalb für den Galterreger nicht zutreffend.

Hierbei weisen wir darauf hin, daß wir selbst früher (1926 und 1928) den Erreger des gelben Galtens als *Streptococcus agalactiae* Guillebeau bezeichnet haben. Diese Benennung ist also in mehr als einer Hinsicht irrig gewesen. Hinsichtlich der Stellung des *Streptococcus agalactiae* im System gehört er zur Classis *Schizomycetes* Naegeli 1875, zur Ordnung *Eubacteriales* Buchanan 1917, zur Familia *Coccaceae* Zopf 1884, zum Tribus *Streptococcaceae* de Toni et Trevisan 1889 und zum Genus *Streptococcus* Rosenbach 1884<sup>3</sup>.

Aus dem geschichtlichen Überblick ist zu ersehen, daß die durch Streptokokken verursachte Euterentzündung des Rindes (und der Ziege), der gelbe Galt der Rinder der schweizerischen Autoren, die Mammite contagieuse des Vaches laitières von Nocard und Mollereau bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts die Aufmerksamkeit der schweizerischen Tierärzte auf sich gelenkt hat und daß wir Nocard und Mollereau die erste und sehr gründliche Bearbeitung dieser Euterseuche verdanken, daß sich Heß, Borgeaud, Guillebeau und Zschokke, sowie eine Reihe weiterer schweizerischer Tierärzte und Chemiker um die Erforschung der Krankheit Verdienste erworben haben und daß die Namen von B. Bang und Th. Kitt mit dieser Krankheit verknüpft sind. Die Erkenntnisse sind bereits bis zu diesem Zeitpunkte außerordentlich umfangreich und betreffen neben den klinischen Erscheinungen und anatomischen Veränderungen die Ätiologie (morphologische und biologische Eigenschaften) des Erregers, die Krankheitsübertragung und -entstehung, die Prophylaxe sowie endlich auch die therapeutischen Versuche. Die biologischen Eigen-

<sup>1</sup> Zbl. Bakter. II, 1 465 (1895).

<sup>2</sup> Hucker: Studies on the *Coccaceae*. IV. The Classification of Genus *micrococcus* Cohn. Techn. Bull. 102, June 1924; New York State Agric. exp. Station.

<sup>3</sup> Nach Buchanan: General Systematic Bacteriology, Baltimore 1925.

schaften des Erregers und seine Morphologie sind grundlegend von Nocard und Mollereau bearbeitet worden, wozu die späteren Autoren kaum noch etwas von Bedeutung ergänzt haben; nur Zschokke hat auf den auffälligen Unterschied der viel- und weniggliedrigen Kokkenketten und ihr verschiedenes Verhalten gegenüber der Phagocytose hingewiesen. Der Verlauf und die klinischen Erscheinungen wurden ziemlich übereinstimmend geschildert; die anatomischen Veränderungen, die verschiedene Beobachter beschrieben, waren entsprechend dem wechselnden Verlaufe der Krankheit verschieden, können aber in Übereinstimmung gebracht werden. Die Veränderungen der Milch sind in ausgezeichneter Weise von Schaffer und Bondzynski bearbeitet worden, die die offenbar oberflächliche Untersuchung des städtischen Untersuchungsamtes von Paris, die Nocard und Mollereau mitteilen, richtig stellten. Hinsichtlich der Übertragungsweise der Euterentzündung haben Nocard und Mollereau auf die Hände des Melkers hingewiesen, worauf bereits früher schweizerische Tierärzte aufmerksam gemacht hatten; während Heß dies bestätigte, wies er überdies auf die Infektion der Zitzenöffnung vom Boden aus hin. Die vorbeugenden Maßnahmen bestanden in Desinfektion der Hände, Vermeidung der Anfeuchtung der Hände mit Milch beim Handeln und Melken, Reinlichkeit, Abschaffung oder Trockenstellung der infizierten Tiere usw. Die Behandlung ist recht verschiedenartig gewesen; während Nocard — wenigstens anfänglich — recht gute Ergebnisse bei einer Infusion von Borsäurelösung sah, haben spätere Untersuchungen dies nicht bestätigen können; vielmehr wiesen die Ergebnisse aller Behandlungsversuche durch Euterinfusionen darauf hin, daß das Euter außerordentlich empfindlich (selbst gegen sterile physiologische Kochsalzlösung) ist. Die Therapie der alten schweizerischen Tierärzte bestand in fleißigem, vollständigem Ausmelken. Spätere Autoren haben diese günstigen Ergebnisse nicht einheitlich bestätigt. Therapeutisch bestand fast allgemein eine vollständige Hoffnungslosigkeit, die weitgehende vorbeugende Maßnahmen begünstigte. Diese haben in Zürich dazu geführt, daß der gelbe Galt (1896) zu einer aus der Viehversicherungskasse zu entschädigenden Seuche gemacht wurde. Die Bezeichnung des Erregers ist in einwandfreier Weise von Kitt vorgenommen worden, während die älteren wissenschaftlichen Namen, die Guillebeau den Erregern des sporadischen und enzootischen Galtes gegeben hat, einer Kritik nicht standhalten.

## II. Der *Streptococcus agalactiae* (Kitt 1893) Klimmer und Haupt 1929.

### 1. Morphologie.

Die Formen, in denen der Galtstreptokokkus auftritt, sind, wie bei allen anderen Streptokokken, so auch bei ihm nach dem Nährboden, in dem er gewachsen ist, verschieden. Ja selbst in dem gleichen Nährboden können morphologisch außerordentlich verschiedene Formen auftreten. Gemeinsam ist allen nur die Kokkenform des einzelnen Bacteriums und ihre Anordnung in Reihen, wobei die in einer Reihe angeordnete Zahl zwischen zwei und mehreren Hunderten schwanken kann; aber auch einzeln liegende Kokken können auftreten. Allgemein gesagt wachsen die Streptokokken auf festen Nährböden vorwiegend zu

kürzeren, auf flüssigen vorwiegend zu längeren Verbänden heran. Die Form der einzelnen Kokken ist kugelig oder ovoid. Der Abstand zwischen den einzelnen Kokken wechselt von 0,1—0,3  $\mu$  (Gminder). Die Größe schwankt recht beträchtlich; während sie nach älteren Angaben durchschnittlich etwa 1  $\mu$  betragen soll, hat man sie später zwischen 0,3 und 1  $\mu$  (Gminder u. a.) angegeben. In nicht geringem Maße hängt die gemessene Größe auch von der verwendeten Färbung ab, worauf erst kürzlich Skar wiederum hingewiesen hat. Von größerer Bedeutung ist das Verhältnis von Länge zu Breite der einzelnen Kokken, wobei unter „Länge“ der größte Durchmesser in der Richtung der Kette, unter Breite der quer zur Kettenrichtung gelegte größte Durchmesser der vielfach ovoiden Kokken zu verstehen ist. Sind die „Eier mit den Längsseiten gegeneinander geordnet“ (Wall), so entstehen „Staketenformen“ (Ernst) oder „Palisadenformen“, hier ist das Verhältnis Länge : Breite kleiner als 1, während im umgekehrten Falle (wenn die Eier mit den Schmalseiten gegen einander geordnet sind) dieses Verhältnis größer als 1 ist. Die Galtstreptokokken weisen nun alle Übergänge von einem Extrem zum anderen auf, d. h. das angegebene Verhältnis schwankt von 0,4 über 1,0 (kugelige Form) bis zu Werten über 1. Diese außerordentliche Vielgestaltigkeit wird von allen Autoren hervorgehoben. In besonderem Maße hat sie Skar in neuester Zeit beschrieben und abgebildet.

Die färberische Darstellung gelingt sowohl mit den gewöhnlichen Methoden der Bakterienfärbung als auch nach Gram. Von den Farbstoffen für die gewöhnliche Färbung haben sich verhältnismäßig am wenigsten Fuchsin und Gentianaviolett bewährt, weil in dem zellhaltigen Sekret die Zellen mit diesen Farbstoffen stark gefärbt werden und die Streptokokken verdecken können. Ernst hat bei seinen Untersuchungen wässriges Thionin, Methylenblau, May-Grünwald, Giemsa und Formolgentianaviolett verwendet. Namentlich die Methylenblaulösung findet heute noch vielfach Verwendung. Wir haben von jeher die Gramsche Färbung bevorzugt und haben früher mit zwei Minuten langer Vorfärbung mit Fränkelschem Carbolwasser-Gentianaviolett (2,5%ige Phenollösung 90, ges. alkoholische Gentianaviolettlösung 10, vor dem Gebrauch filtriert), zweiminütigem Einwirkenlassen einer Jod-Jodkaliumlösung (1:2:300), Entfärben in Alkohol absol. und Gegenfärbung mit Eosin oder verdünnter Fuchsinlösung, in den letzten Jahren mit der von Jensen (1912) empfohlenen Methode stets gute Ergebnisse erzielt. Wenn G. J. Hucker und H. J. Conn in einer Bearbeitung der Gramschen Methoden allein 37 verschiedene Modifikationen erwähnen, die alle unter der Bezeichnung Gramsche Methode in der Literatur bekannt geworden sind, so nimmt es kein Wunder, daß hinsichtlich des Begriffes Gramfestigkeit bei einer sehr großen Anzahl von Bakterien, zu denen auch die Mastitisstreptokokken gehören, eine ziemliche Unstimmigkeit der von den verschiedenen Untersuchern gefundenen Ergebnisse besteht. Auf eine Diskussion dieser widersprechenden Ergebnisse soll hier nicht eingegangen werden, da vielfach die gebrauchte Methode gar nicht angegeben ist. Eine Überfärbung der Streptokokken wird durch die Verwendung der Methode nach Jensen vermieden. Skar hat diese Methode Jensens in einer geringen Abweichung empfohlen. Beide Methoden seien nebeneinander angegeben:

W. Jensen<sup>1</sup>.Geschmortes und völlig abgekühltes  
Präparat.

1. 0,5%ige wässrige Lösung von Methylviolett 6 B 15–30 Sekunden.
2. Jod-Jodkaliumlösung (1:2:100), Präparat damit abspülen, dann 30 bis 60 Sekunden einwirken und ablaufen lassen.
3. Abspülen in Alkohol absol.
4. — — —.
5. Gegenfärbung mit Neutralrotlösung (Neutralrot 1 g, Eisessig 2 g, dest. Wasser ad 1000 ccm) 15–30 Sekunden.
6. Wasserspülung und trocknen.

## Modifikation nach Skar (1928).

## Lufttrockenes Präparat

1. 0,15–0,18%ige Lösung von Methylviolett 6 B 15 Sekunden.
2. Wie Originalmethode, etwa 15 Sekunden stehen lassen.
3. Desgleichen mit 96%igem Alkohol.
4. Wasserspülung.
5. „Färben mit 1/1000iger, wässriger Auflösung von Neutralrot (destilliertes Wasser 500, Neutralrot 0,5, 1/1000ige Essigsäurelösung 1) in etwa 3 bis 5 Sekunden.“
6. Abstreichen zwischen Fließpapier in mehreren Lagen, Trocknen an der Luft.

Auf die von Skar angegebene Wasserspülung möchten wir bei der Verwendung der Jensenschen Methode besonders hinweisen, weil wir selbst auf diese kleine Abweichung schon seit Jahren zugekommen sind; wir beobachteten vielfach, namentlich wenn der Entfärbungsalkohol schon größere Mengen Jod enthielt, des öfteren Ausfällungen von Neutralrot in Nadelform, die bei vorausgeschickter Wasserspülung nicht auftraten. Um den Alkohol längere Zeit benutzen zu können, haben wir ohne Beeinträchtigung der Sicherheit der Methode nach dem Abgießen der Jod-Jodkaliumlösung ebenfalls eine Wasserspülung eingeschoben. Mit der Skarschen Abänderung haben wir keine Erfahrungen. Die besonderen Vorteile, die Skar seiner Modifikation zuschreibt, haben wir mit der ursprünglichen Methode Jensens (mit den beiden kleinen Abänderungen) ebenfalls erreicht. Von dem durchsichtigen Untergrunde heben sich die schwarzviolett gefärbten Streptokokken deutlich ab. Die von Skar beobachteten „Degenerationsformen“ bis herab zum Schatten können deutlich auf ihre ursprünglichen Konturen ergänzt werden. Auch bei dieser Färbemethode treten hin und wieder entfärbte, also gramnegativ erscheinende Streptokokken auf, die Skar für abgestorbene Kokken hält. Der Verlust der Gramfestigkeit hängt nach unseren Beobachtungen mit dem Absterben der Kokken nicht zusammen. In Zuckerbouillon abgestorbene Streptokokken sind noch gramfest. Ferner sahen wir, daß die gramnegativen zumeist in dicken Stellen des Ausstriches liegen, in denen sich scheinbar in der gegebenen Zeit die alkoholunlöslichen Verbindungen von Zellinhalt oder Zellwandung mit Gentianaviolett und Jod noch nicht gebildet haben.

Von den verschiedenen Formen, unter denen der *Streptococcus agalactiae* im Sekret euterkranker Kühe auftritt, haben die „Staketenformen“ deshalb eine besondere Bedeutung erlangt, weil Ernst (1909/10) vornehmlich auf diesen den bakterioskopischen Nachweis der Mastitisstreptokokken gegenüber den saprophytischen beruhen läßt und das Vorkommen solcher Streptokokkenformen als Beweis dafür ansieht, daß die betreffenden Milchproben aus einem Euter mit Streptokokkenmastitis stammen. Auf Grund der Untersuchung von 1697 Proben aus 348 kranken und 34 verdächtigen Eutern, 528 Proben

<sup>1</sup> Jensen, W.: Dansk Hosp.tid. (dän.) 1912, Nr 20, 569.

aus 276 kranken Eutervierteln und von 1840 Proben der Mischmilch mehrerer oder vieler Kühe kam Ernst zu dem Schlusse, daß von den vielen Formen, unter denen der Galterreger in dem krankhaften Eutersekret auftreten kann, es bestimmte gibt, die mit den zufällig in der Milch vorkommenden Streptokokken anderer Herkunft nicht verwechselt werden können. Die für die pathogenen Streptokokken des Euters typischen Merkmale sind die Staketenform und eine feine kapselähnliche Hülle um die Kokken; die Endkokken, namentlich der kürzeren Ketten, sind vielfach kolbig angeschwollen. Hierbei hat Ernst hervorgehoben und in Erwidern auf die Arbeiten von Gminder und Puppel nochmals betont, daß er damit nicht gesagt haben will, daß Streptokokkenformen anderer Art nicht auch Galtstreptokokken sein können, oder daß nicht auch andere Streptokokken in irgendwelchen Nährböden ebenfalls derartige Merkmale aufweisen können. Hingegen sind „für die normalen Verhältnisse der Trinkmilchbeschau die morphologischen Besonderheiten der tierischen Streptokokken absolut sichere Erkennungszeichen, wie die Kontrollen in den Stallungen stets ergaben“. Hierbei versteht Ernst unter „tierischen Streptokokken“ die aus dem Tierkörper stammenden im Gegensatz zu den Kulturstreptokokken. „Diese Unterscheidungsmerkmale lassen, wenn vorhanden, im Sedimentaufstrich von Handelsmilch erkennen, daß die Streptokokken aus einem infizierten Euter stammen. Sind Streptokokken in Milch, denen diese Merkmale fehlen, so ist nicht auszuschließen, daß auch diese eventuell Galtstreptokokken sind, es fehlt jedoch der Beweis, daß Sekret streptokokkeneuterkranker Kühe beigemolken ist.“ Die Angaben von Ernst über die charakteristischen Formen der „tierischen“ Streptokokken und ihren diagnostischen Wert sind nur kurz nach seiner Veröffentlichung von Gminder und Puppel in Zweifel gezogen worden. Namentlich Gminder bestritt auf Grund der Untersuchung von 26 Fällen der Streptokokkeneuterentzündung des Rindes die Angaben Ernsts, daß das Vorkommen solcher Formen zu dem Schlusse berechtige, daß sie im Euter entstanden seien. Wie Ernst in seiner Erwiderung — unseres Erachtens mit Erfolg — nachgewiesen hat, ist diese Ablehnung durch die Untersuchungsergebnisse Gminders nicht berechtigt gewesen. Gminder hat Formen aus Kulturen saprophytischer Streptokokken mit Formen der „tierischen“ Euterstreptokokken (also in natürlichem Sekrete der infizierten Drüse) verglichen, und dabei gefunden, daß jene diesen gleichen können; dies hat Ernst selbst (s. o.) ausdrücklich offen gelassen. Auf dem bakterioskopischen Nachweise der von Ernst in den Vordergrund gestellten Formen des Streptokokkus der Milch beruht heute in Deutschland teilweise die Handelsmilchkontrolle in verschiedenen Großstädten. In straf- und zivilrechtlichen Sachen ist der Nachweis dieser Formen als Beweis des Vorliegens von Galt anerkannt worden.

Auch in Norwegen (Oslo) beruht die Marktmilchkontrolle auf dem bakterioskopischen Nachweis der von Ernst erstmalig besonders hervorgehobenen Formen der „tierischen Streptokokken“. Hierüber hat vor kurzem (1928) Skar berichtet und seine Angaben über den großen Formenreichtum der Galtstreptokokken mit Abbildungen belegt. Auch Skar betont, daß es mitunter schwer ist, vereinzelte kurze Streptokokken, Diplokokken oder Monokokken in einem Sekret selbst einzelner Euterviertel nachzuweisen, dessen sonstiges Verhalten (Bodensatzhöhe, Geschmack usw.) offensichtlich auf eine Euter-

entzündung hinweist. Er ist offenbar der Überzeugung, selbst aus dem Vorliegen von Diplokokken allein bereits auf eine Streptokokkenmastitis schließen zu können. Nachdem er von vereinzelt kurzen Ketten, einzelnen Diplokokken und einzelnen Kokken gesprochen hat, fährt er fort: „Manchmal finden sich nur die letzteren. Verringert sich die Zahl der Bakterien noch weiter, so läßt sich bald mit Hilfe des Mikroskopes keine Diagnose mehr stellen.“ Skar geht damit bedeutend über das hinaus, was Ernst als Grundlage der bakteriologischen Erkennung der tierischen Streptokokken festgelegt hat. Wenn auch unter Berücksichtigung der Art der Entnahme und der intracellulären Lagerung der Kokken der Verdacht auf eine Streptokokkenmastitis auf Grund derartiger Merkmale ausgesprochen werden kann, erscheint es uns doch unberechtigt, aus dem Nachweis von Diplokokken und Monokokken, selbst wenn diese den aus einwandfreiem Materiale her bekannten Diploformen der pathogenen Streptokokken ähneln oder gleich zu sein scheinen, den Beweis des Vorliegens einer Streptokokkeninfektion abzuleiten. In voller Anerkennung der Berechtigung der von Ernst aufgestellten morphologischen Merkmale der „tierischen“ Streptokokken, vermögen wir die weitergehenden Merkmale Skars als beweisend nicht anzuerkennen. Dieser Ansicht ist offenbar auch Seelemann, der ebenfalls in erster Linie nur die Staketformen als typisch ansieht. Soweit nur Diplokokken usw. vorliegen, ist zum Nachweis der Streptokokkeninfektion das Kulturverfahren heranzuziehen (Klimmer, Haupt und Roots, Seelemann).

Neben den Staketformen sind deren Vorstadien, diplokokkenartige Glieder, von Ernst als charakteristische Formen der „tierischen“ Streptokokken genannt worden. Namentlich bei Überfärbung sieht man nicht selten kugelige, mitunter sogar längsovale Glieder auftreten, die bei stärkerer Differenzierung sich als diplokokkenartige Gebilde darstellen lassen. Es besteht jedes Glied der Kette aus zwei halbkugeligen Zellen, die sehr dicht bei einander gelagert sind, während der Abstand zwischen jedem Paare etwas größer ist. Bei kürzeren Ketten ist vielfach das Endglied kolbig aufgetrieben. Auch diese Form bezeichnet Ernst als charakteristisch für den aus dem Euter stammenden pathogenen Streptokokkus. Beide letztgenannten Formen sind ebenso wie die Staketform heute als beweisend für „tierische“ Streptokokken anerkannt. Die von Ernst angegebenen Zusammenhänge zwischen Länge der Streptokokken und Anzahl der Leukocyten in einem Eutersekret wird durch Wiedergabe der Befunde Ernsts (s. u.) gekennzeichnet. Nach einer Abbildung hat Ernst die kurzen Formen bei akuter Mastitis (Abb. 10) gefunden. Skar, der die Untersuchungsergebnisse Ernsts auch hinsichtlich dieser letztgenannten Merkmale bestätigt, weist darauf hin, daß in veralteten Fällen vielfach besonders kurze Ketten auftreten, und daß kurze Ketten bei akuten Fällen (nach dem Kalben) aufflammende chronische sein dürften.

In einem Bestande, der früher unter Galt zu leiden hatte, der aber in letzter Zeit scheinbar frei von diesem Leiden war, fanden wir (Klimmer, Haupt und Roots 1928) bei einigen Kühen regelmäßig „diphtheroide Stäbchen“, die sich in der Kultur als typische Stämme des *Str. agalactiae* erwiesen. Bei veralteten, scheinbar abgeheilten Fällen haben wir diese Form des öfteren beobachtet und regelmäßig kulturell ihre Identität mit dem *Str. agalactiae* bestätigt gefunden. Es handelt sich hierbei um etwa vier bis sechsgliedrige Streptokokken mit deutlich angeschwollenen Endgliedern, die — nur wenig von der

Kugelform abweichend — quergestellt sind. Die Mittelglieder dieser Ketten erscheinen zumeist rund bis quadratisch, seltener ovoid bis rechteckig und quergestellt. Sie gleichen vollkommen den nach Gram gefärbten Diphtheriebacillen aus Serumkulturen.

Innerhalb dieser Formengruppen gibt es nun Ketten, deren Glieder in verschiedener Weise sich allmählich verbreitern und schmaler werden; namentlich findet man nicht selten lange Ketten, die an einem Ende mehr kugelige, am anderen Ende außerordentlich kurze und sehr breite fast strichförmige Kokken aufweisen, mitunter gehen diese breiten Enden in nur schwach gefärbte und die Kontur der kurzen, breiten Kokken nur undeutlich erkennen lassende Anhäufungen von feinsten Körnchen über. Das Innere eines Kokkus kann ungefärbt bleiben. Neben kleinen Kokken findet man mitunter außerordentlich große, so daß eine solche Kette wie aus verschiedenen großen Perlen zusammengesetzt erscheint. Die Lage der Ketten in den Ausstrichen kann die einer hingeworfenen Schnur sein, oder es finden sich starke Knickungen der Ketten. Mitunter können die Ketten auch zu dichten Knäueln beisammen liegen, so daß dann eine Erkennung ihrer Kettenanordnung schwer ist. Während Diplo- und Monokokken unseres Erachtens als „tierische“ Formen nicht mit Sicherheit zu erkennen sind, können wir Skars Beobachtungen bestätigen, daß aus den schwach gefärbten Schatten zerfallener Streptokokken bei Gramfärbung auf die ursprüngliche Form geschlossen und daraus eine Diagnose gestellt werden kann; dies ist bei Methylenblaufärbung nicht in gleichem Maße möglich. Auf die eine Diagnose unterstützende Differenzierung der Sekretzellen soll später eingegangen werden.

Auf Kapseln bei den pathogenen Streptokokken der Milch hat zunächst Wall hingewiesen und auch solche abgebildet. Zu dieser Angabe Walls möchten wir bemerken, daß uns die Beschreibung der pathogenen Streptokokken in dem fraglichen Abschnitte seiner Monographie (S. 28 ff.) in der Hinsicht etwas unklar geblieben ist, als aus der Beschreibung nicht genau zu entnehmen ist, welche der dort angegebenen Eigenschaften des als einheitlich angenommenen „pathogenen Streptokokkus“ Wall bei den Euterentzündungsstreptokokken und welche er bei Streptokokken anderer Herkunft festgestellt hat. Er berichtet z. B. ganz allgemein von langen Verbänden in „Körperflüssigkeiten, wie Milch oder Pleuraexsudat“ und schildert dann die Kapsel in etwas widersprechender Weise: „Im Tierkörper zeigt die Bakterie nicht selten eine breite Kapsel.“ Sie kommt am meisten bei den Diploverbänden vor. „Die Kapselbildung ist bei Mäusen am deutlichsten (im Milzsaft). Bei den übrigen Versuchstieren und bei unseren Haustieren ist sie in der Regel undeutlich.“ „Sie ist bei Färbung mit Carbolmethylenblau oder mit Gram sichtbar“ (Abb. 6). Die Abbildung (Milchsediment nach Gram) läßt um ein- bis vierzellige Verbände breite Kapseln (etwa  $\frac{1}{2}$  des Kokkendurchmessers) erkennen. Ernst hat die Kapsel als „feine Hülle, die manchmal zu einer breiten Schleimkapsel verquillt“ angegeben; er erwähnt die Färbemethode zu ihrer Darstellung nicht, gibt nur allgemein unter den verwendeten Farbstoffen Formolgentianaviolett an. Skar sagt im Gegensatze zu Wall, daß die Kapsel bei der Gramschen Methode mitgefärbt werde und daß hierdurch es bedingt sei, daß die Streptokokken nach der Gramschen Methode gefärbt dicker aussehen als bei den gewöhnlichen Färbverfahren. Sie könne schon in den ersten Krankheitsstadien beträchtlich anschwellen, meist jedoch bei den verschiedenen Ketten oder auch Teilen derselben

in ungleichem Maße. Skar versucht also die beiden Tatsachen, daß die nach Gram gefärbten Streptokokken dicker erscheinen als die mit Methylenblau gefärbten und daß im Grampräparat Größenunterschiede innerhalb einer Kette deutlicher in die Erscheinung treten als bei anderen Färbverfahren mit der Färbbarkeit der vermuteten Kapsel durch die Gramsche Methode zu erklären. Der einwandfreie Nachweis der Kapsel durch deren Darstellung mittels der Färbung oder des Tuscheverfahrens hat Skar nicht beigebracht. Diese Annahme einer mit der Gramschen Methode färbbaren Kapsel erklärt zwar alle Beobachtungen Skars, auch das mitunter bei ungenügender Entfärbung vorkommende bandartige Aussehen der Streptokokken, doch sind dieselben Beobachtungen auch durch eine starke Niederschlagung der Jodgentianaviolettverbindung an die Wandung der Zellen zu erklären, die sehr wohl je nach der Affinität der Zellhüllensubstanz für die Bildung der für die Grammethode anzunehmenden alkoholunlöslichen Verbindung verschieden stark sein kann. Schlichting (1927) fand namentlich bei Behandlung kurz vor der Heilung um kurze Ketten breite Schleimkapseln, die er als Degenerationsformen aufzufassen geneigt ist. Eigene noch unveröffentlichte Versuche, eine Kapsel nachzuweisen, beschränken sich auf 8 Reinkulturen des *Streptococcus agalactiae* und 5 natürliche Galtsekrete; hierbei erwiesen sich die Streptokokken stets als kapsellos. Verwendet wurden die Färbungen nach Johnne (Gentianaviolett und Differenzierung in 2%iger Essigsäure) und nach Klett (Doppelfärbung mit Methylenblau und Fuchsin) sowie die Darstellung im nassen und trockenen Tuschepräparat, wobei die letztgenannten Präparate mit Methylenblau, Fuchsin oder Safranin nachgefärbt wurden. Die gleichen Befunde berichten amerikanische Autoren, die die Gegenwart von Kapseln bei Streptokokken aus Euterentzündungen der Kühe als Hinweis auf Vorliegen des menschenpathogenen *Streptococcus epidemicus* bewerten (Näheres s. Anhang b).

Als Ursache der Vielgestaltigkeit der Streptokokken in dem Eutersekret nimmt Ernst die Anpassungsfähigkeit an die verschiedene Reaktionsenergie der verschiedenen Tiere und Organe an. Diese Energie sei zu verschiedenen Zeiten bei demselben Tiere und derselben Drüse verschieden. Während zu gleicher Zeit (Erst-, Mittel- und Endgemelke) die Formen im Sekrete einer Drüse nur geringe Abweichungen aufweisen, könne dasselbe Tier und die gleiche Drüse im Verlaufe der Erkrankung sehr verschiedene Formen ausscheiden. Ebenso können auch bei verschiedenen Tieren im scheinbar gleichen Stadium der Krankheit die Streptokokkenformen sehr verschieden sein. Eine bestimmte Beziehung scheine zwischen der Anzahl der Leukocyten (Menge des Bodensatzes) und der Länge der Streptokokken zu bestehen, wofür Ernst folgende Angaben macht: Unter je 100 Fällen zeigten sich bei

| Leukocytenmengen ‰ | Diplokokken ‰ | Str. brevis ‰ | Str. longus ‰ |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| bis 0,5            | 63,0          | 35,0          | 2,0           |
| „ 1,0              | 44,4          | 51,9          | 3,7           |
| „ 2,0              | 17,65         | 64,7          | 17,64         |
| „ 5,0              | 0             | 50,0          | 50,0          |
| „ 20,0 und mehr    | 0             | 33,4          | 66,6          |

Skar stimmt diesen Angaben im allgemeinen zu; nach seiner Erfahrung glaubt er überdies aus dem Auftreten kurzer Streptokokken im allgemeinen auf chronische Mastitis schließen zu können.

Die Annahme, daß die verschiedenen Formen der im krankhaften Sekret euterkranker Kühe auftretenden Streptokokken unter der Einwirkung der Reaktion der Milchdrüse oder des Gesamtorganismus auf die Infektion zustande kommen, schließt ein, daß eine gleiche Veränderlichkeit ohne die Mitwirkung des lebenden Gewebes nicht erfolge. Wie sogleich zu berichten sein wird, ist dies jedoch der Fall, d. h. in künstlichen Kulturen treten ganz ähnliche Formen ohne Mitwirkung der lebenden Substanz auf. Danach scheinen die verschiedenen Formen der Streptokokken unabhängig vom lebenden Organismus, vielleicht von dem Nährboden, seiner chemischen Zusammensetzung, seiner Reaktion usw. beeinflußt entstehen zu können. Wir haben bereits früher (1926) darauf hingewiesen, daß es sich sehr wohl auch um Formen handeln kann, die einem u. a. von Löhnis angenommenen Entwicklungszyklus (der Streptokokken) angehören. Daß bei der Entstehung von bestimmten Formen solcher Entwicklungszyklen äußeren Verhältnissen eine nicht unbedeutende Rolle zukommt, ist vielfach hervorgehoben worden [vgl. u. a. Hadley<sup>1</sup>].

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß alle Bakterien tatsächlich einen Entwicklungszyklus durchmachen, so würde man die Ursache der Variabilität der Streptokokkenformen im Verlaufe der Krankheit an demselben Euter- viertel (oder im künstlichen Nährboden) durch das Zusammenwirken zweier Umstände zu erklären haben: Die Fähigkeit, unter verschiedenen Formen aufzutreten, ist eine Eigenschaft des Streptokokkus, die in seinem Bestreben den Entwicklungszyklus (zur Befestigung der Lebensenergie) zu durchlaufen, begründet ist. Das tatsächliche Auftreten der verschiedenen Formen ist jedoch von äußeren Umständen abhängig, die im Euter (oder außerhalb des natürlichen Wohnortes in künstlichen Nährböden) geboten sein können. Treten während des Verlaufes der Krankheit im Euter Veränderungen auf, so können darunter sicherlich solche sein, die den Ablauf des Entwicklungszyklus in dieser oder jener Richtung begünstigen. In welchem Maße an diesen Veränderungen im Euter das lebende Gewebe beteiligt ist und in welchem Maße der Streptokokkus allein den toten Inhalt der Drüse verändert, muß offen gelassen werden. Die obigen Angaben von Ernst besagen nur, daß die Gegenwart von viel Leukocyten und die Bildung langer Verbände, die Gegenwart von wenig Leukocyten und das Auftreten kurzer Verbände parallel gehen; sie lassen aber natürlich nicht den Schluß zu, daß die Leukocyten die Ursache der Bildung langer Ketten sind. Man kann aus der von Ernst festgestellten Tatsache wohl nur den Schluß ziehen, daß bestimmte im Euter herrschende Zustände den Organismus zur Ausscheidung von Leukocyten, den Streptokokkus zur Bildung langer Verbände anregen. Ob diese Anregung nur in einer durch die Streptokokken selbst bedingten Veränderung des Inhaltes der Drüsenhohlräume (z. B. Säuerung des Sekretes) zu suchen ist oder ob die Drüsenzellen unter der Einwirkung von Streptokokken selbst oder deren Stoffwechselprodukten zur Sekretion einer abweichenden Substanz veranlaßt wird, die ihrerseits diese anregende Wirkung entfaltet, kann zur Zeit nicht erörtert werden.

Daß jedenfalls auch ohne Mitwirkung des Wirtsorganismus eine gleiche Vielgestaltigkeit der Formen beim Galtstreptokokkus auftreten kann, haben

<sup>1</sup> Hadley: J. inf. Dis. 40, 1 ff.

wir des öfteren beobachtet [Klimmer und Haupt (1926)]. Auf verschiedenen Nährböden traten teils auf der Agarfläche, teils im Kondenswasser diphtheroide Stäbchen oder besonders breite und kurze Kokken in verschiedenen langen Verbänden oder große, runde, im Innern nicht färbare Kokken usw. auf (Einzelheiten l. c.). Hingegen haben wir in flüssigen Nährböden, namentlich in Bouillon mit Zucker- oder Serumzusätzen stets außerordentlich lange Fäden rundlicher bis ovoider Form, zumeist die Längsseiten gegeneinander gestellt, beobachtet. Wie bereits von Ernst betont, wird durch diese Tatsache nicht der diagnostische Wert der von ihm für die „tierischen“ Streptokokken des Eutersekretes als charakteristisch aufgestellten Formen beeinträchtigt.

Die Form des *Streptococcus agalactiae* ist nach den obigen Ausführungen innerhalb sehr weiter Grenzen außerordentlich variabel. Das Verhältnis von Länge zu Breite des einzelnen Kokkus schwankt zwischen 0,4 über 1 bis zu Werten, die größer als 1 sind. Die Anzahl der in einem Reihenverbände angeordneten Kokken schwankt zwischen 2 und mehreren Hunderten, selbst einzeln liegende kommen zur Beobachtung. Als charakteristische Form im Sekret der kranken Drüse gelten seit Ernsts Untersuchungen die Staketenformen, die kolbig geschwollenen Endglieder kürzerer Ketten und die paarweise beisammenliegenden halbkugeligen Kokken. Der Nachweis derartiger Formen gilt pro foro als Beweis des Vorliegens einer Milch (rein oder vermischt mit anderer) von einer galtkranken Kuh. Hingegen ist das Vorkommen einer Kapsel u. E. weder bewiesen noch wahrscheinlich. Die Erweiterung der diagnostisch sicheren Formen auf Diplokokken (Skar) halten wir für unberechtigt. Diese sowie vor allen Dingen die Form diphtheroider Stäbchen berechtigen aber dazu, mit großer Wahrscheinlichkeit den Verdacht auf eine Euterentzündung auszusprechen. Außer den genannten Formen sind im natürlichen Materiale des kranken Tieres und in künstlichen Kulturen eine ganze Reihe von morphologischen Variationen beschrieben worden, die teils als Degenerationsformen (Skar) aufgefaßt werden, die aber wohl als Entwicklungsformen innerhalb des neuerdings vielfach angenommenen Entwicklungszyklus aufgefaßt werden können. Die Ursache für die Bildung solcher abweichenden Formen, wie überhaupt für die Vielgestaltigkeit des *Streptococcus agalactiae* ist in erster Linie in der dem Streptokokkus eigenen Neigung zur Bildung solcher Formen, in zweiter Linie in einer die Formänderung auslösenden äußeren Einwirkung zu suchen. Die Neigung des Streptokokkus zur Bildung solcher Formen ist vielleicht als Trieb zum Durchlaufen eines Entwicklungszyklus zwecks Festigung der Lebensenergie aufzufassen. Die auslösende Einwirkung von außen kann im Euter der erkrankten Kuh vom befallenen Drüsengewebe oder vom toten Inhalt der Drüsenhölräume ausgehen, während in der künstlichen Kultur das unveränderte oder durch das Streptokokkenwachstum veränderte Nährsubstrat vermutlich den Anstoß zur Formänderung gibt.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß der größte Teil der hier genannten Autoren zwischen den heute vielfach als verschieden angenommenen Arten der Euterentzündung verursachenden Streptokokken nicht unterschieden hat. Die Unterscheidungsmerkmale (Staketenform usw.) betreffen also allgemein die als Erreger chronischer, schleichender Entzündungen im Euter der Kuh auftretenden Streptokokken.

## 2. Die Biologie des *Streptococcus agalactiae*.

### a) Allgemeines.

Die biologischen Eigenschaften der Bakterien können nur an Reinkulturen erkannt werden. Bei dem großen Reichtume der Milch an Streptokokken anderer Herkunft als aus dem Euter kann die Reinzüchtung der pathogenen Streptokokken Schwierigkeiten bieten. Hierbei müssen wir auch auf die Frage kurz eingehen, ob die Annahme verschiedener Arten von Streptokokken berechtigt ist. Bei unseren Untersuchungen über pathogene Streptokokken tierischer Herkunft haben wir (1926) erneut gezeigt, daß eine ganze Reihe von Streptokokken bestimmter Herkunft gewisse biologische Eigenschaften konstant und regelmäßig aufweisen. Unseren Ergebnissen stehen nun eine nicht unerhebliche Anzahl von älteren, sowie einige neuere Untersuchungen gegenüber, deren Ergebnisse die von uns beobachteten konstanten Eigenschaften der einzelnen Streptokokkenarten vermissen lassen. Wir haben bereits an anderer Stelle [Klimmer, Haupt und Roots (1928)] auf eine Möglichkeit der Erklärung für diese widersprechenden Ergebnisse hingewiesen: Die Reinzüchtung und Reinerhaltung der Streptokokkenstämme ist schwer. Wir haben dies des öfteren, namentlich am Anfange unserer Untersuchungen, als wir besondere Isolierungsnährböden noch nicht kannten, selbst erfahren. Nicht selten mußten wir die Stämme, obwohl sie von einer isoliert stehenden Kolonie abgestochen waren, mehrmals durch die Platte schicken, ehe eine Reinkultur zu gewinnen war. Die einmal erzielten Reinkulturen haben dann aber auch in der Folge ihre biologischen Eigenschaften unverändert beibehalten, während die Gestalt der Kokken außerordentlichen Schwankungen unterworfen war, worauf oben bereits hingewiesen wurde. Die von Ernst geschilderten morphologischen Merkmale genügen zwar für die Erkennung der aus dem Euter stammenden Streptokokken. Aber für die Feststellung der Spezies ist eine genauere Untersuchung der biologischen Eigenschaften notwendig. Die biologische Untersuchung ist auch aus dem Grunde unentbehrlich, weil die Streptokokkenmastitiden nicht nur durch eine, sondern durch verschiedene Streptokokkenarten verursacht werden, deren pathogene Bedeutung für das Rind vielleicht die gleichen sein mag, deren hygienische Beurteilung hinsichtlich der menschlichen Gesundheit aber eine recht verschiedene sein dürfte (s. S. 432).

### b) Das Wachstum des *Streptococcus agalactiae* auf den gewöhnlichen Nährböden.

Allgemein sei vorausgeschickt, daß die gewöhnlichen Nährböden zur Züchtung des *Streptococcus agalactiae* geeignet sind, wenn sie mit Fleisch (am besten Pferdefleisch) hergestellt sind, während bei der Verwendung von Fleischextrakt das Wachstum sehr spärlich ist. Setzt man aber den mit Fleischextrakt hergestellten Nährböden eine vergärbare Substanz (Zuckerarten usw.) oder natives Eiweiß (Blut, Serum, Casein usw.) hinzu, so wachsen auch hierauf die Streptokokken gut. Die Beschreibungen früherer Autoren beziehen sich wohl ausschließlich auf mit Fleisch hergestellte Nährböden, da außer gutem Wachstum eine Säuerung des Nährbodens infolge des Wachstums hervorgehoben wird, die nach unseren Erfahrungen auf den kohlenhydratfreien, aus Fleischextrakt hergestellten Nährböden nicht auftritt.

Wir haben aus Liebig'schen Fleischextrakt hergestellte Nährböden zur Rein- und Weiterzüchtung benutzt und diesen teils Serum, teils Casein (Nährböden nach Ayers und Johnson), Blut oder Zucker zugesetzt. Wir sind durch die Verwendung von Fleischextrakt unabhängig vom zufälligen Gehalt des Fleisches an gärfähigen Substanzen.

Auf Nähragar (mit Zusatz von Serum oder Casein) bilden die Galtstreptokokken nach 18—24stündiger Bebrütung bei 37° C getrennt stehende Kolonien von der Farbe des Nährbodens, die zum Teil aber auch etwas bräunlich verfärbt sind, und sich zumeist stumpfkegelig (schräg auffallendes Licht) von der Nährbodenfläche erheben. Die Kolonien sind unscharf begrenzt; ihr Rand ist etwas zackig; selten zeigen sich deutliche Ausläufer. Die Oberfläche ist zumeist nicht glatt, sondern erscheint matt und etwas rau, im seitlich durchfallenden Licht tritt ein garnwickelähnliches Aussehen deutlich hervor. Der Durchmesser der Kolonien schwankt etwa zwischen 1 und 2 (selten bis zu 3 und 4) mm. Je dichter die Kolonien stehen, um so kleiner sind sie. Je kleiner die Kolonie ist, um so durchsichtiger ist sie, je größer um so mehr erscheint sie opak und bräunlich. In seltenen Fällen zeigt der *Streptococcus agalactiae* eine Neigung zum flächenartigen Wachstum; hierbei ist die Kolonie groß, in der Ebene der Agaroberfläche gelegen; vom Rande aus wachsen Streptokokkenfäden ziemlich isoliert auf die Nährbodenfläche hinaus. Die Wuchsform des *Streptococcus lactis* ist im allgemeinen eine andere (s. u.), doch können sich die Formen weitgehend ähnlich sein, so daß eine sichere Unterscheidung auf den gewöhnlichen festen Nährböden unseres Erachtens nicht in allen Fällen möglich ist [Klimmer und Haupt (1926)]. Seelemann hat später (1928) unsere Schilderung der Oberflächenkolonien auf gewöhnlichen Nährböden (Pferdefleischbouillon als Grundlagen) bestätigt und mit ausgezeichneten Abbildungen belegt.

In Bouillon ( $p_H$  7,0) (zum Teil mit Zusatz von Serum, Lactose usw.) wächst der *Streptococcus agalactiae* stets in Form von Flocken, die sich entweder am Boden des Kulturgefäßes zu einem dichten oder lockeren Bodensatz ansammeln oder an den Wandungen ansetzen; die Bouillon selbst ist vollständig blank. In Bouillon mit Zuckerzusatz (Lactose oder Saccharose) kann die Höhe des Bodensatzes in einem Reagensglase bis zu 1 cm Höhe und mehr betragen. Beim Schütteln verteilt sich der Bodensatz leicht unter Trübung der Nährflüssigkeit. Vielfach sind in früheren Beschreibungen des Erregers der Streptokokkenmastitis der Rinder Trübungen der Bouillon festgestellt worden; wahrscheinlich hat es sich in diesen Fällen nicht um Reinkulturen gehandelt; darüber ob unter veränderten Kulturbedingungen ( $p_H$  usw.) auch der *Streptococcus agalactiae* unter Trübung der Bouillon wächst, liegen unseres Wissens Untersuchungen nicht vor (s. u. Hippuratbrühe). Soweit wir bei der Prüfung von Kulturen Trübungen der Lactosebouillon gefunden haben, hat es sich regelmäßig um andere Streptokokkenarten oder um Mischkulturen gehandelt. Das flockige Wachstum unter Klarlassen der Flüssigkeit in Milchzuckerbouillon haben wir als ein charakteristisches und sicheres Merkmal schätzen gelernt, um Verunreinigungen mit saprophytischen Bakterien der verschiedensten Art, namentlich auch Mikrokokkenarten zu erkennen. Andere pathogene Streptokokkenarten, z. B. *Streptococcus pyogenes* Rosenbach, zeigen vielfach vollkommen gleiches Wachstum wie der *Streptococcus agalactiae* in Lactosebouillon.

Auf Nährgelatine ist das Wachstum außerordentlich gering, weil der *Streptococcus agalactiae* sein Wachstumsoptimum bei etwa 37° C hat und bei niederen Temperaturen sich nur geringfügig vermehrt. Er bildet auf Gelatine ganz ähnliche Kolonien wie auf Agar (Mindesttemperatur etwa 20° C). Im Stich wächst er entlang dem Stiche in Form einzelner Kolonien und bildet nur selten kleine seitliche Ausläufer. Gelatine wird nicht verflüssigt; im Brutschranke zum reichlichen Wachstum gebrachte Kulturen erstarren bei Abkühlung auf Zimmertemperatur.

Auf Kartoffeln bildet er makroskopisch nicht sichtbare Kolonien; die sehr geringe Vermehrung ist namentlich im Ausstriche nachweisbar. Die Kartoffel ist also ein ungeeigneter Nährboden.

Milch wird zumeist innerhalb 24 Stunden zu einer festgallertigen Säule koaguliert; Molken werden nicht oder nur in geringen Spuren abgepreßt; das Gerinnsel wird nicht peptonisiert.

Auf erstarrtem Serum bildet er kleine, kaum sichtbare Kolonien.

Die Kolonien des *Streptococcus agalactiae* auf den gewöhnlichen Nährböden zeigen also die für die Gattung *Streptokokkus* charakteristische Gestalt. Sie stimmen mit dem Typus (*Streptococcus pyogenes* Rosenbach) überein, dagegen bestehen teilweise Unterschiede gegenüber einer Reihe saprophytischer *Streptokokken* (*Streptococcus lactis* u. a.). Namentlich ist das flockige Wachstum in Lactosebouillon unter Klarlassen der Nährflüssigkeit in dieser Hinsicht zu nennen, während die Form der Kolonien auf festen Nährböden auch gegenüber diesen saprophytischen Keimarten kein sicheres Trennungsmerkmal darstellt.

Zur Reinzüchtung von *Streptokokken* aus Milch eignet sich der gewöhnliche (mit Fleisch oder Fleischextrakt unter Zusatz von Serum usw.) hergestellte Nähragar nur, wenn es sich um besonders reinlich gewonnene Milchproben handelt. Selbst die in der Praxis von Tierärzten entnommenen Milchproben sind zumeist derart mit anderen Keimen verunreinigt, daß eine Reinzüchtung über die mit gewöhnlichem Agar beschickte Platte im allgemeinen auf große Schwierigkeiten stößt. Aus gewöhnlicher Marktmilch erscheint es fast aussichtslos, eine Reinkultur zu gewinnen. In einem Falle [Klimmer und Haupt (1926)] haben wir aus Verdünnungen eines Sedimentes von Marktmilch unter 10 uns als gleich verdächtig erscheinenden einzeln stehenden Kolonien nur 2 als zum *Streptococcus agalactiae* gehörig identifizieren können.

Hingegen hat sich uns der Serumagar zur Fortzüchtung der reingezüchteten Stämme sehr gut bewährt. Auf ihm hält er sich bis zu 2 Monaten und länger vermehrungsfähig; hinsichtlich der Eignung von Zucker enthaltenden Nährböden zur Fortzüchtung sei auf den betreffenden Abschnitt (s. unten) verwiesen.

#### e) Das Wachstum der Galtstreptokokken auf bluthaltigen Nährböden.

Über Versuche, mittels Nähragar oder Nährbouillon mit Zusatz von Blut eine Differenzierung von *Streptokokken* durchzuführen, hat wohl zuerst Marimorek (1902) berichtet, der dabei gleiche Hämolyse bei 39 Stämmen des menschenpathogenen *Streptokokkus* und nur quantitatives Abweichen eines weiteren Stammes gleicher Pathogenität feststellte. Alle Stämme wiesen eine Lösung des Blutes um die Kolonien herum auf. Schottmüller hat kurz danach (1903) die Ergebnisse seiner umfangreichen bis 1895 zurückreichenden Arbeiten

über die Artunterscheidung der für Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar veröffentlicht. Die in dieser Arbeit getroffene Einteilung der Streptokokken ist späterhin namentlich auch von Schottmüller selbst noch ergänzt worden; sie ist auch von mehreren Seiten bestritten worden. Schottmüller hat 1923 seinen Standpunkt erneut hervorgehoben; er betont, daß seine Einteilung der menschenpathogenen Streptokokken durch die angeblichen Umwandlungsversuche nicht erschüttert ist, daß er vielmehr in über 25jähriger Tätigkeit die Konstanz dieser Arten stets bestätigt gefunden hat. Schottmüller unterscheidet (Kulturmethoden 1923): 1. *Streptococcus pyogenes* s. *erysipelatos* s. *haemolyticus* (mit Unterart *Streptococcus haemolyticus lentus*): Zumeist nach 12—24 Stunden tritt um die farblosen Kolonien ein „hämolytischer Hof“ von etwa Hanfkorngröße auf. Die genannte Unterart läßt den Hof erst nach 2—3tägiger Bebrütung hervortreten. 2. *Streptococcus anhaemolyticus vaginalis*: Er vermag Blut überhaupt nicht zu verändern. 3. *Streptococcus mitior* s. *viridans*: Er bildet auf Blutagar — weniger deutlich im Nährboden — graue bis schwärzlichgrüne, meist feine Kolonien, zumeist ohne sichtbare Lösung des Blutes; die Grünfärbung ist auf Blutagar mit Traubenzuckerzusatz deutlicher. Die weiteren Arten kommen hier nicht in Betracht, weil sie vermutlich nur Unterarten des *Streptococcus lanceolatus* darstellen oder seltenere nur beim Menschen gefundene Arten sind. Schottmüller verwendet vorzüglich Aufstriche auf der mit Menschenblut hergestellten Blutagarplatte.

Später hat sich Brown (1919) in Fortsetzung von Untersuchungen über Streptokokken aus Material einer wahrscheinlich infolge Milchgenusses aufgetretenen Epidemie von Rachenentzündung des Menschen, die er gemeinschaftlich mit Th. Smith unternommen hatte, erneut mit der Möglichkeit befaßt, mit Hilfe der Blutplatte eine Differenzierung der Streptokokken durchzuführen. Im Gegensatz zu Schottmüller bevorzugt Brown auf Grund seiner Untersuchungen durchweg einen Blutagar mit einer geringen Menge Traubenzucker, mengt diesem Agar das Untersuchungsmaterial bei und gießt dann die Platten. Er unterscheidet im großen und ganzen dieselben drei Haupttypen wie Schottmüller und bezeichnet sie mit Beta (= *haemolyticus*), Gamma (= *anhaemolyticus*) und Alpha (= *viridans*). Das Koloniebild der erstgenannten in der Blutplatte gleicht vollkommen dem von Schottmüller beschriebenen<sup>1</sup>. Der Gammatypus ist durch vollkommenen Mangel der Hämolyse ausgezeichnet. Eine besondere Beschreibung erfordert nur der Alphatypus, der vielfach recht charakteristisches Aussehen aufweist und uns eine wertvolle Ergänzung der Angaben Schottmüllers darzustellen scheint. Brown empfiehlt auf Grund umfangreicher Versuche mit wechselnden Mengen von Blut verschiedener Herkunft von Traubenzucker und Agarkonzentrationen, folgenden Nährboden:

|   |          |
|---|----------|
| Fleischwasser (hergestellt aus 500 g Fleisch) . . . . . | 1000 ccm |
| Kochsalz . . . . .                                      | 5 g      |
| Pepton Witte . . . . .                                  | 10 g     |
| Agar Agar . . . . .                                     | 15 g     |
| pH 7,4 nach Filtrieren Zusatz von Glucose . . . . .     | 0,5 g    |

Zu je 12 ccm auf Röhrechen abgefüllt, sterilisiert und in Vorrat genommen.

<sup>1</sup> Nach Angaben von E. Valentine (J. inf. Dis. 43, 167 (1928)) wuchsen 4  $\beta$ -hämolytische Stämme auf Blutagar grünend, ohne Hämolyse; bei Infektion von fertigen Blutplatten unter die Blutagarschicht erfolgte Hämolyse.

Vor dem Gebrauch wird der Agar verflüssigt, auf 45° C abgekühlt und mit 0,6 ccm steril gewonnenem, defibriniertem Pferdeblut versetzt, beimpft und zu Platten gegossen; die günstigste Dichte der Keime ist etwa bei 100 Kolonien auf der Platte zu suchen, während 200 die Höchstzahl darstellt. Bei größerer Dichte der Keime tritt das charakteristische Bild nicht so deutlich in die Erscheinung. Die charakteristische Form der Alphahämolyse ist folgende: Nach 24 Stunden Bebrütung bei 37° C sind die Tiefenkolonien von einer schmalen Zone etwas grünlich verfärbter Blutkörperchen umgeben. Eine Hämolyse kann bei einzelnen Kolonien angedeutet sein. Nach weiteren 24 Stunden bei 37° C ist das Bild unverändert, nur die Kolonien sind etwas größer geworden. Bei Bruttemperatur ändert sich das Bild auch späterhin nicht. Wird hingegen die Platte nach 48stündigem Brutschrankaufenthalt in den Eisschrank verbracht, so erfolgt in 24 Stunden die Bildung eines deutlichen hämolytischen Saumes um die Kolonien. Stellt man die Platte wiederum in den Brutschrank, so kann man nach 24 Stunden wiederum um den hämolytischen Hof eine schmale grünliche Zone beobachten. Nach weiteren 24 Stunden Eisschrankaufenthalt hat sich außerhalb der grünen Zone ein zweiter hämolytischer Ring gebildet. Als Übergang des Alpha- zum Beta-Typus bezeichnet Brown noch einen Alpha I-Typus, der im allgemeinen dem Betatypus gleicht, also eine ziemlich breite hämolytische Zone (nach 24—48 Stunden bei 37° C) aufweist, die aber nicht so vollkommen blank erscheint, wie dies beim Betatypus der Fall ist; vielmehr erscheint diese Zone leicht trübe. Bei mikroskopischer Betrachtung sind in der Zone verteilt, namentlich in unmittelbarer Nachbarschaft der Tiefenkolonie ungelöste Erythrocyten zu erkennen, die jedoch am Orte ihrer größten Dichte durch die Oberflächenkolonien fast vollkommen verdeckt zu sein pflegen.

Die Streptokokken wachsen stets in dem ihrer Art eigentümlichen Typus, voraussetzt, daß die gleiche Nährbodenzusammensetzung gewählt worden ist, namentlich der Nährboden die gleiche Blutart enthält, die gleiche Aussaatdichte gewählt ist usw.

Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über die Differenzierung von Streptokokken auf Blutplatten sei auf Browns Monographie verwiesen. Während Brown eine unseres Erachtens nur ungenügende Erklärung für die Vorgänge der Alpha-Hämolyse beibringt (Anhäufung der hämolysierenden Substanzen, die dann bei Erreichung der optimalen Konzentration nur an der Peripherie wirksam sind), hat Hagan, auf den Untersuchungen Mc Leods fußend, eine ähnliche Wirkung mit dünnen Lösungen von Säure und Wasserstoffsperoxyd nachahmen können. Er erklärt auf Grund seiner Versuche den Vorgang in folgender Weise: Die Streptokokkenkolonien bilden Säure und Wasserstoffsperoxyd, durch deren Zusammenwirken bei 37° C eine Bleichung und Fixierung der Erythrocyten erfolgt und das Hämoglobin in ein dem Methämoglobin nahestehendes grünliches Abbauprodukt verwandelt wird. Nach Unterbrechung der Wasserstoffsperoxydbildung (bei niedriger Temperatur) und nach Verflüchtigung des gebildeten Wasserstoffsperoxydes diffundiert die Säure über die fixierten roten Blutkörperchen hinaus in den Agar mit frischen Blutkörperchen und löst diese auf. Die von Ayers und Mudge (1922) als schwach betahämolytisch bezeichneten Euterstreptokokken sind vermutlich stark alphahämolytische oder alpha I-hämolytische gewesen, da er sie in Gegensatz zu den stark betahämolytischen menschenpathogenen stellt.

Der *Streptococcus agalactiae* wächst nach unserer Erfahrung in den Brownschen Blutplatten vorwiegend nach dem Typus Alpha, selten nach dem Typus Alpha I, verhältnismäßig häufig nach dem Typus Gamma, niemals jedoch nach dem Betatypus. Hingegen haben amerikanische Autoren in etwa gleicher Anzahl den Alpha- und Betatypus angetroffen; es sei bereits hier hervorgehoben, daß — außer dem als *Streptococcus epidemicus* Davis beschriebenen beta-hämolytischen Streptokokkus der menschlichen Rachenentzündung, der auch gelegentlich als Erreger von Mastitiden des Rindes gefunden worden ist (s. u.) — die alpha- und beta-hämolytischen Stämme der amerikanischen Autoren aus Eutern (Mastitis) keinerlei biologische Unterschiede aufwiesen. Bei der schwierigen Unterscheidung der Beta-hämolyse von der Alpha I-Hämolyse Browns besteht die Möglichkeit, daß die beiden Hämolysetypen verwechselt worden sind.

Das Verhalten in Blutbouillon hat Gminder mit seinen Stämmen untersucht; von seinen 26 Stämmen hatten 4 das Blut gelöst und teils eine burgunderrote, teils eine braunrote Farbe verursacht, während die übrigen Stämme die Erythrocyten nicht zu lösen vermochten, sie aber braunrot bis grünlich verfärbt hatten. Kaninchencitratblut (nach Daranyi) bleibt nach unseren Untersuchungen durch *Streptococcus agalactiae* (Klimmer und Haupt) unverändert.

Unter der Annahme, daß die Erklärung des eigentümlichen Verhaltens alphahämolytischer Streptokokken von Hagan richtig ist, wäre aus dem Verhalten in der Brownschen Blutplatte zu schließen, daß die größere Anzahl der Galtstreptokokken imstande ist, aus Dextrose Säure, im übrigen aber Wasserstoffsperoxyd (s. a. unter Gasbildung) zu bilden. Beides ist z. B. für den *Streptococcus lanceolatus* Fraenkel bewiesen (vgl. Literatur bei Haupt und Jääskeläinen).

#### d) Das Verhalten des *Streptococcus agalactiae* gegenüber Kohlenhydraten.

Die ersten Untersuchungen über die Fähigkeit von Streptokokken, Kohlenhydrate unter Säurebildung zu spalten, sind unseres Wissens von No card und Mollereau mit dem *Streptococcus agalactiae* vorgenommen worden. Wie bereits oben erwähnt, haben diese beiden Autoren gefunden, daß der von ihnen aus Fällen der Mammite contagieuse des vaches rein gezüchtete Streptokokkus imstande war, Saccharose, Lactose, Dextrose und Mannit unter Säurebildung zu verbrauchen, nachdem sie vorher festgestellt hatten, daß diese Zuckerarten (sowie besonders Glycerin) das Wachstum des Galtstreptokokkus in hohem Maße zu fördern imstande waren. Zur Differenzierung verschiedener Streptokokkenarten ist das Gärvermögen erstmalig von Hiß benützt worden, der den *Streptococcus lanceolatus* Fraenkel durch die Fähigkeit Inulin zu spalten von anderen Streptokokken abtrennte. Die Einteilung der Streptokokken nach ihrem Vermögen, aus Kohlenhydraten Säure zu bilden, wie sie von Gordon, Andrews und Horder, Winslow und Palmer usw. vorgenommen worden ist, hat lange Zeit den *Streptococcus agalactiae* nicht besonders einbezogen. Während Gminder (1912) seine Galtstämme Lactose und Glucose, nicht aber Mannit vergären sah (Barsiekows Nährböden), haben zwei aus Mastitis der Kuh stammende Streptokokkenstämme in den Versuchen von Maaß (1913) Dextrose, Mannose, Galactose, Lävulose, Saccharose, Maltose, lösliche Stärke, Dextrin, Salicin, Arbutin, Rhamnose, Lactose, Glykogen, Amygdalin, Sorbit und Mannit zerlegt, überdies wahrscheinlich Glycerin, nicht aber Arabinose, Xylose, Erythrit,

Adonit, Raffinose und Inulin (Peptonwasser mit Pferdeserum als Grundnährboden). Rogers und Dahlberg (1914) haben u. a. auch 41 Stämme aus Galtmilch auf ihr Vermögen, Dextrose, Saccharose, Lactose, Raffinose, Stärke, Inulin, Mannit, Glycerol, Adonit, Dulcitol zu vergären, untersucht und hierbei festgestellt, daß 8 Stämme nur Dextrose und Lactose, 1 Stamm nur Dextrose und Saccharose spalteten; von den übrigen 32 Stämmen, die Dextrose, Saccharose und Lactose vergoren, spalteten 4 überdies Mannit, 2 überdies Inulin, 1 überdies Glycerin sowie 1 überdies Inulin und Mannit. Einige Stämme verflüssigten Gelatine und reduzierten Lackmusmilch schnell. Diese Stämme hatten also Eigenschaften, die dem *Streptococcus agalactiae* nicht zukommen. Weitere Ergebnisse sind in folgender Übersicht zusammengestellt, der allgemein vorausgeschickt sei, daß außer Aaser, sowie Ayers und Mudge, die Maltose in ihre Untersuchungen nicht einbezogen haben, alle Autoren eine Spaltung von Dextrose und Maltose durch alle untersuchten Streptokokkenstämme feststellten.

| Autoren                 | Lactose        | Saccharose      | Salicin                     | Mannit                             | Raffinose       | Inulin  | Verhalten in der Blutplatte, Herkunft der Stämme, Bemerkung                         |
|-------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------|---|---|
| Smith und Brown (1915)  | +              | +               | + 8<br>- 4                  | -                                  | -               | -   | 1 alphahämol. } aus erkrankten Eutern<br>12 betahämol. }                            |
| Jones (1918)            | +              | +               | - 5<br>+ 34<br>- 10<br>+ 19 | -                                  | -               | -   | 39 nicht hämol. } Stämme aus entzündeten Euter<br>29 hämolytische }                 |
| Sherman u. Albus (1915) | +48 }<br>- 2 } | +38 }<br>- 12 } | + 8 }<br>- 42 }             | -                                  | -               | -   | 50 Stämme aus Eutern, zum Teil erkrankt   |
| Aaser (1919)            | +              | +31 }<br>- 17 } | +29 }<br>- 19 }             | +10 }<br>- 38 }                    | -               | -   | 48 Mastitisstämme   |
| Ayers und Mudge (1922)  | +              | +               | +26 }<br>- 38 }             | -                                  | -               | -   | 64 schwach beta-hämolytische } Euter-hämolytische streptokokken<br>15 gammahämol. } |
| Mejlbo 1924             | +95            | +95             | +78 }<br>- 17 }<br>- 2 }    | +23 }<br>- 55 }<br>+ 1 }<br>- 16 } | + 5 }<br>- 18 } | + 3 }<br>- 2 }<br>+ 8 }<br>- 10 }<br>- 55 }<br>- 17 } | 101 Stämme aus kranken Eutern   |
| insgesamt:              | +95<br>- 6     | +95<br>- 6      | +82<br>- 19                 | +24<br>- 77                        | + 5<br>- 96     | +11<br>- 90   |   |

Diese Ergebnisse sind von Klimmer, Haupt und Roots (1928) zur Grundlage eines besonderen Isolierungsnährbodens für die Galtstreptokokken genommen worden. Besonders einheitliche positive Ergebnisse wiesen — außer Dextrose — Lactose und Saccharose auf, während Raffinose, Mannit und Inulin ziemlich einheitliche negative Ergebnisse zeigten. Die Vergärbarkeit von Salicin durch

die Galtstreptokokken und die aus anscheinend gesunden Eutern stammenden Streptokokken war sehr wechselnd. Für eine Differenzierung ist die leicht zersetzliche und von fast allen Streptokokkenarten spaltbare Dextrose schlecht geeignet. Auch die von Galt- und Milchsäurestreptokokken vergärbare Lactose ist für diese Zwecke ungeeignet und die Maltose haben wir wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit beim Sterilisieren ausgeschieden. So haben wir die Saccharose als gärfähige Substanz zu unserem Differentialnährboden benutzt. Die von diesem Nährboden abgestochenen, Saccharose vergärenden Kolonien werden anschließend auf ihre Gärfähigkeit für Raffinose, die u. a. von *Streptococcus kefir* gespalten wird, geprüft. Auf diese Differentialnährböden wird später näher eingegangen werden. Hier sei nur bereits erwähnt, daß sich uns bei der Untersuchung von mehreren hundert Milchproben die Richtigkeit unserer Annahme erwiesen hat, daß die Gärfähigkeit für Saccharose und die Unfähigkeit, Raffinose zu spalten, konstante Eigenschaften des *Streptococcus agalactiae* sind; diese Eigenschaften hat der *Streptococcus agalactiae* mit anderen zumeist pathogenen Keimen gemeinsam, trennen ihn aber von vielen saprophytischen (s. u.).

#### e) Das End-p<sub>H</sub> des *Streptococcus agalactiae* in Kulturmedien mit vergärbarer Substanz.

Ayers, Johnson und Davis (1918) haben wohl zuerst das End-p<sub>H</sub> in Dextrosebouillon als Unterscheidungsmerkmal zwischen pathogenen und nicht-pathogenen Streptokokken vorgeschlagen, nachdem bereits früher Bähr (1910) die Bildung einer größeren Menge Säure in Milch durch den *Streptococcus lactis* gegenüber dem *Streptococcus pyogenes* als Unterscheidungsmerkmal dieser beiden Arten angegeben hatte.

Nach Ayers, Johnson und Davis erzeugen pathogene Streptokokken ein End-p<sub>H</sub> von 5,4—6,0, während ein nicht pathogener Stamm ein End-p<sub>H</sub> von 4,9—4,5 (in Dextrose-Hefepepton-Bouillon) erreichte. Avery und Cullen haben dann diese Methode zur Unterscheidung menschlicher und vom Rinde stammender hämolytischer Streptokokken verwendet, wobei von 124 Stämmen menschlicher Herkunft 116 ein End-p<sub>H</sub> von 5—5,3, die übrigen 8 ein solches von 4,8—5,0 erreichten, während von 45 Stämmen des Rindes (darunter 26 aus Milch oder dem Euter, die übrigen aus Rahmkäse) 40 ein End-p<sub>H</sub> von 4,3—4,5 erreichten; von den übrigen 5, die ein End-p<sub>H</sub> 5—5,2 erzeugten, stammten 2 sicherlich vom Menschen. Für die Euterstreptokokken haben dann Ayers und Mudge in ihrem eingangs erwähnten Nährboden ein End-p<sub>H</sub> 4,5—4,6 festgestellt, wobei es gleichgültig war, ob Dextrose, Lactose oder Saccharose oder bei den Salicin spaltenden dieses Kohlenhydrat als gärfähige Substanz zugesetzt war. Im Gegensatz hierzu war das End-p<sub>H</sub> menschlicher Stämme des *Streptococcus pyogenes* 5,4—5,5. Wir haben diese Ergebnisse bestätigen können [Klimmer, Haupt und Roots (1927)].

In Bestätigung der bereits eingangs erwähnten Befunde von Nocard und Mollereau haben wir festgestellt, daß die Vermehrungsfähigkeit der Galtstreptokokken in Milchzuckerbouillon nach 3 Tagen erloschen ist (Klimmer, Haupt und Roots). Es ist nach diesen Untersuchungen ein Nährboden mit gärfähiger Substanz zur Fortzucht und Aufbewahrung von *Streptococcus agalactiae* nicht geeignet, da auf diesen Nährböden die Streptokokken nur kurze Zeit vermehrungsfähig werden.

Die Eigenschaft des *Streptococcus agalactiae*, bestimmte Kohlenhydrate anzugreifen und bestimmte andere nicht zu spalten, ist scheinbar konstant; sie kommt jedoch neben der genannten auch noch anderen Streptokokkenarten zu. Von besonderer Gleichmäßigkeit ist das aktive Verhalten gegen Lactose und Saccharose und das inaktive gegen Raffinose und Mannit gefunden worden. In derartigen vergärbare Substanzen enthaltenden Nährböden sistiert das Wachstum des Galtstreptokokkus bei einem  $p_H$  von etwa 4,5; dieses End- $p_H$  ist ebenfalls konstant. Diese Wasserstoffionenkonzentration wirkt nicht nur hemmend auf die Entwicklung des Galtstreptokokkus, sondern sogar abtötend.

#### f) Die Gasbildung und einige biologische weitere Eigentümlichkeiten der Galtstreptokokken.

Gasbildung auf künstlichen oder natürlichen Nährböden ist zunächst aus der Tatsache der Alphahämolyse zu schließen, die nach McLeod und Hagan auf der Erzeugung von  $H_2O_2$ , d. h. also wohl primär auf der Abspaltung von Wasserstoff, der dann erst den Luftsauerstoff bindet, beruht. Ayers und Mudge (1922) haben nach der von ihnen in Gemeinschaft mit Rupp (1921) ausgearbeiteten Methode festgestellt, daß die Galtstreptokokken — im Gegensatz zur Angabe Nenckis — aus Dextrose keine Kohlensäure bilden, daß sie aber aus bestimmten Peptonen Kohlensäure und Ammoniak abzuspalten vermögen. Schmale Rinnen, die sich an der Außenwandung der dem Reagensglase anliegenden Gerinnselsäule zeigen, sind von verschiedenen Autoren ebenfalls als Anzeichen einer Gasbildung beschrieben worden (Seelemann). Auch wir haben sie bisweilen beobachtet, aber wirkliche Gasblasen haben wir nicht gesehen. Die Bildung von Schwefelwasserstoff hat Gminder bei einigen seiner Stämme in Bouillon auftreten sehen (Nachweis mit eingehängtem Bleipapierstreifen). Nach Ayers und Johnson hingegen bildet der *Streptococcus agalactiae* in gewöhnlichem Fleischwasser-Pepton-Agar keinen Schwefelwasserstoff (Nachweis durch Schwärzung des dem Nährboden zugesetzten Bleiacetates). Hingegen sahen sie nach Zusatz von Natriumthiosulfat zu diesem Nährboden (nicht aber bei Zusatz von Natriumsulfit oder Ammoniumsulfat) Schwärzung bei Beimpfung mit *Streptococcus agalactiae* auftreten. Andere Streptokokken, darunter auch der *Streptococcus pyogenes* Rosenbach, vermochten ebenfalls  $H_2S$  abzuspalten. Auch die Abspaltung von  $H_2S$  aus Cystin oder kolloidalem Schwefel kommt mehreren Streptokokken zu.

Der Galtstreptokokkus vermag Gelatine nicht zu peptonisieren. Im allgemeinen ist das Wachstum auf diesem Nährboden und bei der für gewöhnliche Nährgelatine zulässigen Temperatur von 20—22° C außerordentlich gering. Wir haben Gelatinekulturen nebst unbeimpften Kontrollen längere Zeit im Brutschranke gehalten und konnten ein verhältnismäßig reichliches Wachstum erzielen; bei der Abkühlung erwiesen sich die Kulturröhrchen als ebenso fest wie die Kontrollröhrchen. Gminder gibt bei einigen seiner Stämme teilweise Verflüssigung an.

Wollmann, Urbain und Ostrowsky (1922) haben u. a. auch bei einem aus einer infektiösen Mammitis einer Kuh gezüchteten Streptokokkenstamm nachweisen können, daß er neben Natriumcaseinat und -albuminat auch genuines steriles Albumin in einer solchen Weise zu verändern vermag, daß *Bact. coli* daraus

Indol bilden konnte. Das Gerinnsel der Milchkultur wird nach unseren Beobachtungen in einer grobsinnlich wahrnehmbaren Form nicht vermindert; es dürfte sich also höchstens nur um eine ganz geringfügige Proteolyse handeln.

Eine Reduktionswirkung ist den Galtstreptokokken eigen. Diese geht bereits aus der  $\alpha$ -Hämolyse hervor, wenn man die erwähnte Erklärung von McLeod und Hagan als richtig annimmt. Für die Bildung von Wasserstoff-superoxyd ist die Bildung von H-Atomen Voraussetzung. Uns sind Untersuchungen über den direkten Nachweis von Wasserstoffsuperoxyd in Kulturen des Galtstreptokokkus, wie sie z. B. beim Pneumokokkus vorliegen, nicht bekannt geworden. Die Reduktionswirkung der Streptokokken hat man in recht verschiedener Weise nachzuweisen versucht. Die alte von Gordon empfohlene Neutralrot-Probe (Kultur in Neutralrotbouillon unter anaeroben Bedingungen) ist verlassen worden, weil sie sehr ungenau war. Dafür hat sich namentlich in letzter Zeit die Lackmusmilch erneut eingebürgert, die bereits von Esten (1909) als wertvoller Erkennungsnährboden des *Streptococcus lactis* empfohlen worden war. Später haben Sherman und Albus (1918), Ayers und Mudge (1922), Klimmer und Haupt (1926) und viele andere auf die bedeutsamen Unterschiede des Verhaltens der Galtstreptokokken und Milchsäurestreptokokken in Lackmusmilch hingewiesen. Hinsichtlich einiger irrigen Beschreibungen des Umschlages dieses Nährbodens durch diese beiden Streptokokkenarten (Rudolph, v. Sande) sei hier nur auf die Angaben von Klimmer, Haupt und Roots sowie von Gressel verwiesen.

Nach unseren (Klimmer und Haupt [1926], Klimmer, Haupt und Roots [1928]) Erfahrungen, die sich mit den Angaben von Sherman und Albus sowie Ayers und Mudge decken und inzwischen von Seelemann, Tiede, Diernhofer, Gressel und anderen bestätigt worden sind, zeigt der *Streptococcus agalactiae* folgendes Verhalten in Lackmusmilch: Die Milch wird gesäuert; erst nach der Säuerung und anschließenden Gerinnung wird der inzwischen nach rot umgeschlagene Lackmusfarbstoff reduziert. Die Zeit, in der diese Veränderungen an der Lackmusmilch ablaufen, können verschieden sein. Im allgemeinen ist nach 24 Stunden die ganze Milchsäule rot und in ein ziemlich festes gallertiges Gerinnsel verwandelt. Während die Rötung nach 24 Stunden stets beobachtet wurde, haben einzelne Stämme die Gerinnung erst nach 36, 48 oder 72 Stunden vollständig bewirkt, manche haben eine vollständige Gerinnung überhaupt nicht verursachen können. Die Reduktion des Lackmusfarbstoffes tritt stets erst nach der Rötung und nur im Gerinnsel vom Boden des Röhrchens beginnend, ein. Das Gerinnsel preßt eine geringe Menge Molken ab, die mitunter in Form eines ganz schmalen Saumes oberhalb des Gerinnsels und in Form von kleinen Rinnen an den Wandungen der Gerinnselsäule sichtbar werden kann. In den meisten Fällen ist ein Abpressen von Molken nicht zu erkennen; stets füllt die Gerinnselsäule das Kulturgefäß voll aus und haftet an der Wandung des Reagensglases, niemals schwimmt das Gerinnsel in Molke. Die geschilderte sehr einheitliche Veränderung der Lackmusmilch durch das Wachstum der Galtstreptokokken unterscheidet sich in prägnanter Weise von der durch den in der Milch ebenfalls vorkommenden und oft in der Kultur störend auftretenden *Streptococcus lactis* (Lister) Löhnis. Daß der Gattungstypus, der *Streptococcus pyogenes*, und viele andere Streptokokken sich jedoch in Lackmusmilch ebenso wie der *Streptococcus*

agalactiae verhalten, sei besonders hervorgehoben. Zu unseren Versuchen haben wir Milch mit einem Zusatz von 7 0/0 Lackmustinktur verwendet (nach Heim).

Sherman und Albus haben, ursprünglich in der Annahme, ebenfalls eine Probe auf Reduktasen auszuführen, Methylenblaulmilch als Nährboden verwendet und hierbei festgestellt, daß der *Streptococcus agalactiae* diesen Nährboden unverändert läßt, ihn weder entfärbt, noch zur Gerinnung bringt, während der *Streptococcus lactis* dies in kurzer Zeit vermag. Während Ayers, Johnson und Mudge diesen Nährboden nicht ganz so verläßlich fanden wie Lackmilch, haben wir ihn als eine sehr wertvolle Ergänzung der Prüfung unserer Reinkulturen befunden. Sobald in einer Methylenblaulmilchkultur von *Streptococcus agalactiae* eine wenn auch nur vorübergehende Reduktion auftrat, haben wir — mit einer einzigen Ausnahme — den betreffenden Stamm als nicht ganz rein oder die Methylenblaulmilch als nicht steril befunden. Bei der einzigen von uns gefundenen Ausnahme handelte es sich um einen Stamm, der bei der betreffenden Kuh stets wieder gefunden wurde und der sich überdies auch in anderer Hinsicht von der Art *agalactiae* unterschied. Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Nichtentfärbung der Methylenblaulmilch nicht etwa darum, daß das für Reduktasen so außerordentlich empfindliche Methylenblau nicht von der Reduktase des *Streptococcus agalactiae* reduziert werden kann, — darüber liegen unseres Wissens keine Untersuchungen vor — sondern daß das Methylenblau in der gewählten Konzentration (1:20 000) bereits die Entwicklung des Galtstreptokokkus hemmt und — wie besondere Prüfungen ergeben haben — innerhalb von 96 Stunden abtötet. Es ist also der Versuch mit Methylenblaulmilch eine Prüfung der Stämme auf ihre Empfindlichkeit gegen die desinfizierende Wirkung dieses Farbstoffes. Die Tatsache, daß wohl fast allen Bakterien reduzierende Eigenschaften zukommen und daß — soweit wir wissen — nur wenige eine gleich hohe Empfindlichkeit für die desinfizierende Wirkung dieses Farbstoffes haben, machen diesen Nährboden zur Prüfung der Reinheit von Streptokokkenstämmen mit hoher Empfindlichkeit gegen Methylenblau besonders geeignet. Es sei hervorgehoben, daß der menschliche *Streptococcus pyogenes* ebenfalls diese hohe Empfindlichkeit aufweist, also ebenfalls Methylenblaulmilch nicht zu entfärben vermag (Ayers und Mudge, Klimmer, Haupt und Roots), während z. B. *Streptococcus lactis* die Methylenblaulmilch in kurzer Zeit bis auf eine schmale Oberflächenschicht entfärbt und zur Gerinnung bringt.

Nebenher sei erwähnt, daß man zum Nachweise von Reduktasen nach Ayers, Johnson und Mudge auch Traubenzuckerbouillon mit Janusgrün oder Ammoniummolybdat als reduzierbare Substanzen verwenden kann. Beide Substanzen werden in der von den genannten gewählten Anordnung des Versuches durch *Streptococcus agalactiae* nicht, wohl aber durch *Streptococcus lactis* reduziert. Wir haben die Angaben von Ayers, Johnson und Mudge bei einer Nachprüfung bestätigen können, haben aber bei späteren Untersuchungen auf diese Proben verzichtet, da sie nicht mehr bieten als die erstgenannten.

Angesichts der Bedeutung der Milchnährböden für die angegebene Differenzierung seien einige Angaben über ihre Herstellung gemacht: Für alle Milchnährböden haben wir es empfehlenswert gefunden, frisch gemolkene Milch von

gesunden Kühen zu verwenden. Wenn solche nicht erreichbar ist, so ist möglichst gute Marktmilch zu nehmen und vor ihrer Verarbeitung möglichst genau auf den Lackmusneutralpunkt einzustellen. Ist die Milch beim Sterilisieren gebräunt worden, so ist der Neutralpunkt nicht genau eingestellt gewesen. Es sei ausdrücklich bemerkt, daß wir nicht selten bei Verwendung von Marktmilch auch durch die Erhitzung unter Druck eine Sterilisation der Milch nicht erreicht haben. Zu der neutralisierten Milch wird zur Bereitung von Lackmusmilch 7% Lackmustinktur zugesetzt; bei frisch ermolkenener Milch ist eine geringe rötliche Farbe ohne Bedeutung (CO<sub>2</sub>), während bei Marktmilch durch Zusatz von Natronlauge die eben auftretende graublaue Farbe einzustellen ist. Die Lackmusmilch wird auf Röhrchen abgefüllt und bei 110° C 15 Min. sterilisiert. In gleicher Weise haben wir stets lackmusneutrale Milch ohne Zusätze — zu je 10 ccm abgefüllt — sterilisiert. Diese wurde ohne Zusatz beimpft oder durch Beimischung von 1 ccm einer sterilen 0,05%igen Methylenblaulösung zu jedem Milchröhrchen (10 ccm) zu Methylenblaulösung verarbeitet; diese wird vor Verwendung einige Tage in den Brutschrank eingestellt. Mitunter ist am nächsten Tage eine teilweise Reduktion eingetreten, ohne daß Bakterienwachstum vorliegt; man muß dann das Röhrchen einmal durchmischen. Tritt beim weiteren Aufenthalt im Brutschranke Reduktion ein, so müssen die betreffenden Röhrchen als verunreinigt entfernt werden.

In neuerer Zeit ist die Fähigkeit bestimmter Streptokokken Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zu spalten zur Unterscheidung herangezogen worden (Ayers und Rupp). Die Galtstreptokokken besitzen dieses Vermögen in hohem Maße. Zum Nachweise haben wir nach den Angaben von Ayers und Rupp eine Bouillon (aus Fleisch hergestellt) mit einem Zusatz von 1% Pepton, 0,15% zweibasischem Kaliumphosphat, 0,2% Glukose und 1% Natriumhippurat als Nährboden verwendet. Nach 2—3 tägigem Wachstum in diesem Nährboden haben wir zu einem Teile der Kultur  $\frac{1}{2}$  Teil einer 50%igen Schwefelsäure gesetzt. Hierbei fällt Benzoesäure nach einigen Minuten als kristallinischer Niederschlag aus. Den direkten Nachweis, daß es sich um Benzoesäure handelt, kann man zunächst dadurch erbringen, daß man die Schwefelsäurekulturmischung mit Äther ausschüttelt, den überstehenden Äther abgießt und abdampft (im Rückstande ist Hippursäure und Benzoesäure), den Rückstand in Petroläther zu lösen versucht, die Lösung abgießt und erneut abdampft. Der hierbei verbleibende Rückstand ist Benzoesäure, die nun durch ihre ohne Verkohlungs erfolgende Sublimierbarkeit oder nach Aufnahme mit wenig Ammoniak und Abdampfung von dessen Überschuß durch den charakteristischen fleischfarbenen Niederschlag mit Eisenchlorid nachgewiesen werden kann. Zur rein technischen Durchführung sei darauf hingewiesen, daß natürlich von vornherein die Hippursäure frei von Benzoesäure sein muß; das von uns verwendete Präparat war anfangs ein Natrium hippuricum von Merck; späterhin haben wir folgende Lösung hergestellt: Acidum hippuricum crystallisatum Merck 9 g, Natrium hydroxydatum Merck 2,25 g, Aqua dest. ad 100 ccm (diese Lösung enthält 10 g Natrium hippuricum). Nach Fertigstellung einer Vorratsmenge des Nährbodens ist jeweils eine Untersuchung mit Ätherausschüttelung auf Benzoesäure vorzunehmen; hierbei haben sich die Merckschen Präparate als frei von Benzoesäure erwiesen. Im allgemeinen haben wir uns mit der Beobachtung der kräftigen kristallinischen Fällung von Benzoesäure begnügt, die

bei den Kulturen des *Streptococcus agalactiae* stets sehr reichlich war. Diese Fähigkeit der Spaltung von Hippursäure kommt den menschlichen Streptokokkenstämmen nicht zu, worauf noch zurückzukommen sein wird.

Die Indolbildung hat nur Gminder bei einem einzigen Stamme beobachtet, der kräftige Schwefelwasserstoffentwicklung und starke hämolytische Eigenschaften aufwies. Es ist anzunehmen, daß diese Kultur unrein war oder einer anderen Art angehört hat. Indol wird von dem *Streptococcus agalactiae* nicht gebildet.

Das Temperaturminimum, bei dem die Streptokokken gerade nicht mehr wachsen, ist außerordentlich verschieden und wird ebenfalls zur Unterscheidung herangezogen. Der Galtstreptokokkus, wie auch der pyogene Streptokokkus des Menschen, vermag sich bei 10° C nicht zu vermehren (Sherman und Albus, Ayers und Mudge, Klimmer und Haupt, Klimmer, Haupt und Roots). Bei einer Zimmertemperatur von etwa 20° C beginnt sich in Lackmuskmilch erst nach 3—4 Tagen das Wachstum durch beginnenden Umschlag des Nährbodens bemerkbar zu machen, mehrere Tage nach der Zeit also, zu der z. B. der *Streptococcus lactis* bereits deutliche Reduktion aufweist.

### g) Die Pathogenität der Galtstreptokokken.

Die Pathogenität des *Streptococcus agalactiae* für Versuchstiere ist umstritten. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, daß bei der Schwierigkeit der Trennung der Streptokokkenarten die Untersuchungen über die Pathogenität der aus dem scheinbar normalen Euter oder aus Fällen von Mastitis stammenden Streptokokken nicht beweisend für die Pathogenität der Art *Streptococcus agalactiae* ist, wie diese heute umgrenzt ist. Wie noch später zu erörtern sein wird, vermögen verschiedene Streptokokkenarten, die ihren normalen Aufenthalt im Menschen haben, gelegentlich eine Mastitis im tierischen Euter zu verursachen, die in keiner Weise von dem Galt der Kühe klinisch oder anatomisch zu unterscheiden ist.

Im folgenden sollen daher namentlich diejenigen Untersuchungen berücksichtigt werden, die nach der Artbeschreibung mit der größten Wahrscheinlichkeit als *Streptococcus agalactiae* anzusehen sind. Nocard und Mollereau (1887) haben bereits über die Pathogenität ihrer Stämme umfangreiche Untersuchungen angestellt, die oben angegeben sind. Guillebeau (1890) hat Versuche (Infektion von der Zitze aus) an zwei Ziegen mit streptokokkenhaltiger Milch durchgeführt; die eine Ziege zeigte Atrophie des Euters. Zschokke (1897, 1905) hat Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen nach Verimpfung von Galtstreptokokken nicht oder nur unbedeutend erkranken sehen; Hunde und Schweine blieben bei monatelanger Fütterung mit streptokokkenhaltiger Milch gesund. Von 40 Mäusen starben 9 und 2 bekamen Abscesse an der Impfstelle. Durch subcutane Injektionen konnten Ziege oder Rind, durch intravenöse eine Ziege nicht infiziert werden. Zwei Versuchskühe reagierten auf die Injektion von Streptokokken des Galttes in die Milchzisterne mit Erhöhung der Körpertemperatur innerhalb von 6 Stunden, die in den folgenden 12 Stunden wieder zurückging, mit Abnahme der Milchsekretion, die bereits nach 24 Stunden 50—80% ausmachte, und mit nach wenigen Stunden p. i. beginnendem Auftreten von Eiterkörperchen in der Milch. Über den weiteren Verlauf dieser von Zschokke ausgeführten künstlichen Infektionen wird unten noch zu sprechen

sein. Gminder (1912) fand 4 seiner 26 Mastitis-Streptokokkenstämme als mäusepathogen, von denen aber nur einer dem Typus agalactiae zu entsprechen scheint (s. unter Indol- und H<sub>2</sub>S-Bildung); eine ins Euter infizierte Ziege erkrankte an Streptokokkenmastitis. Salus (1912) fand zwei Stämme von Streptokokken der Rindermastitis virulent für Mäuse.

Carpenter (1925) fand bei intraperitonealer Verimpfung von Sekret aus euterkranken Vierteln 61 Proben mit alphahämolytischen und 4 Proben mit betahämolytischen Streptokokken vollkommen apathogen für Meerschweinchen.

Die folgenden Angaben von Davis sowie von Smith und Brown sind mit einer gewissen Einschränkung an dieser Stelle angeführt; wahrscheinlich gehört ein größerer Teil dieser Stämme der Art epidemicus an.

Davis (1912) hat auf intravenöse Injektion einer Agarkultur eines Stammes hämolytischer Streptokokken aus dem Kuheuter bei einem Kaninchen eine eitrige Arthritis des linken Knies und anschließende Septikämie, bei Meerschweinchen auf intraperitoneale Infektion gewöhnlich den Tod in 24 Stunden auftreten sehen (wohl *Streptococcus epidemicus*). Rosenow (1912) beschreibt Streptokokkenstämme aus Milch von 3 Kühen, die niemals irgendwelche Anzeichen einer Euterentzündung gehabt haben und Stämme von 2 Kühen, die mit chronischer Mastitis behaftet waren. Die drei erstgenannten Stämme erwiesen sich für Meerschweinchen pathogen; der eine Stamm war ein typischer Pneumokokkus. Die beiden anderen Stämme hingegen, die Rosenow als hämolysierend angibt, erwiesen sich nur nach sehr starken Infektionen pathogen für Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse. Smith und Brown (1915) fanden 4 betahämolytische, Salicin spaltende Streptokokken (3 der in Tab. S. 388 aufgeführten und 1 älteren Stamm) aus Eutern mastitis-kranker Kühe oder aus verdächtiger Milch als pathogen für Kaninchen, bei denen sie teilweise nur Temperatursteigerung und Gewichtsverlust während einiger Tage, mitunter auch eitrige Arthritis oder Tod verursachten. Davis (1916) fand unter 85 Stämmen hämolytischer Streptokokken aus Marktmilch 15 Stämme, die bei Kaninchen eine milde Arthritis verursachten. Klimmer und Haupt fanden nur 2 von 44 untersuchten von ihnen dem Galtstreptokokkus zugerechneten Stämmen pathogen für Mäuse. Beide Stämme waren aus derselben Probe einer Marktmilch gewonnen. Alle übrigen Stämme waren vollkommen apathogen für Mäuse. Aus den Angaben, auf die nochmals bei der Besprechung der Pathogenität des Galtstreptokokkus für den Menschen zurückzukommen sein wird, ist zunächst zu entnehmen, daß eine allgemeine Pathogenität für kleine oder größere Versuchstiere nur vereinzelt festgestellt worden ist, daß aber die krankmachende Wirkung für das Euter als erwiesen angesehen werden kann.

### 3. Das Vorkommen der Galtstreptokokken.

Der *Streptococcus agalactiae* scheint ein obligater Parasit zu sein, der außerhalb des empfänglichen Tierkörpers (des Rindes und vielleicht der Ziege) keine günstigen Lebensbedingungen dauernd zu finden scheint. Außerhalb des lebenden Organismus und seiner Ausscheidungen ist er bisher tatsächlich noch nicht festgestellt worden; dies will an sich nicht viel besagen, da unsere Erfahrungen über die in der freien Natur vorkommenden Streptokokken noch gering sind.

Immerhin liegt eine ganze Reihe von Untersuchungen über Bakterien unter besonderer Berücksichtigung der Streptokokken aus der Umgebung des Rindes vor, hinsichtlich deren hier nur auf die von Ayers und seinen Mitarbeitern durchgeführten verwiesen sei (vgl. saprophytische Streptokokken S. 430). Die in der Maulhöhle, im Kote oder auf der äußeren Haut der Kuh festgestellten Streptokokken unterscheiden sich sämtlich von dem *Streptococcus agalactiae* (s. u.). Die Tatsache, daß im Gegensatz zu den in der freien Natur vorkommenden Streptokokkenarten der *Streptococcus agalactiae* bei 10° C nicht zu wachsen vermag, weist auf eine Anpassung an den Aufenthalt im Warmblüter hin, dessen Innentemperatur das Temperaturoptimum des *Streptococcus agalactiae* darstellt. Auch die höheren Anforderungen an die Zusammensetzung der Nährsubstrate sind wohl durch eine Anpassung an den tierischen Organismus zu erklären.

Im Körper des Rindes ist der Galtstreptokokkus bisher vorwiegend nur im Euter und der Milch nachgewiesen worden. Bisweilen ist er auch in den supramammären Lymphknoten gefunden worden (Stark u. a.). In anderen Geweben des Rindes scheint der *Streptococcus agalactiae* keine günstigen Lebensbedingungen zu finden. Einen weitgehend ähnlichen Streptokokkus fanden zwar Klimmer, Haupt und Roots (1929) gelegentlich im Uterus tragender Kühe; bei der verhältnismäßig geringen Anzahl von Untersuchungen und der erst jungen Erfahrung über die Differenzierung der Streptokokken erscheint es aber verfrüht, aus dieser vereinzelt beobachtet anzunehmen, daß auch der Uterus dem *Streptococcus agalactiae* günstige Vermehrungsverhältnisse bietet oder daß ähnlich wie beim Bangschen Abortusbacillus das Euter vom erkrankten Uterus aus infiziert wird. Es sei auch auf eine Diskussionsbemerkung von Birch hingewiesen, die dieser im Anschluß an Carpenters (1925) Vortrag getan hat. Darnach hat er einen Streptokokkus des Alphanotypus, den Gilman aus der Nachgeburt einer abortierenden Kuh gewonnen hat, ins Euter einiger Kühe injiziert und dadurch eine zur Atrophie führende Mastitis hervorgerufen. Ein Kalb, das zu einem dieser Versuchstiere gehörte, saugte bisweilen auch an den Zitzen der Hinterviertel einer anderen Kuh. Diese Kuh bekam auf beiden Hintervierteln ebenfalls eine schwere Mastitis. Es war also ein aus dem Uterus stammender Streptokokkus imstande, durch natürliche Übertragung (Kalb) bei einer Kuh eine schwere zur Atrophie führende Euterentzündung hervorgerufen. Aus zahlreichen Versuchen der aktiven Immunisierung mit lebenden Streptokokken (s. u.) kann geschlossen werden, daß weder durch subcutane noch durch intravenöse Injektion im allgemeinen eine Infektion herbeigeführt werden kann. Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist deshalb anzunehmen, daß der *Streptococcus agalactiae* nur im Euter des Rindes (und der Ziege) seine Entwicklungsbedingungen findet, und daß er in jedem anderen Organe oder Gewebe, wenn er zufällig dahin gelangt oder absichtlich dahin verbracht wird, in kurzer Zeit zugrunde geht.

Innerhalb des Euters ist der Hauptsitz der Ansiedelung und Vermehrung das in den Hohlräumen der Ausführungsgänge und Alveolen vorhandene Sekret nebst seinen zelligen Beimengungen. Einbrüche der Streptokokken ins Stützgewebe sind nur vereinzelt zu beobachten; sie bewirken anscheinend keine erheblichen Veränderungen und siedeln sich hier nach dem verhältnismäßigen seltenen Vorkommen wohl nur vorübergehend an.

Angesichts dieser Tatsache erhebt sich die Frage, ob der *Streptococcus agalactiae* als Parasit oder als Commensale aufzufassen ist. An der Parasitennatur ist nicht zu zweifeln, da Schädigungen des Wirtes in einem großen Teile der Fälle mit dem Aufenthalt der Streptokokken im Eutersekret verknüpft sind. Zuweilen tritt der Galtstreptokokkus aber auch scheinbar als Commensale auf. Unsere gegenwärtigen Erfahrungen reichen noch nicht dazu aus, den Commensalismus sicher zu stellen, vielmehr deuten alle neueren Erfahrungen eher darauf hin, daß das Vorkommen dieses Streptokokkus im Euter der Kuh stets die Gefahr einschließt, daß der Commensalismus in Parasitismus im engeren Sinne übergeht. Es sei in diesem Zusammenhange nur kurz auf die hinsichtlich des Commensalismus des *Streptococcus agalactiae* nahezu erschöpfende Arbeit von Steck (1921) hingewiesen, in der namentlich auch die sehr umfangreiche Literatur über diese Frage erörtert ist. Steck beschreibt in dieser Arbeit den Fall der „Streptokokkenkuh Blümeli“, die mehrere Jahre nacheinander Streptokokken mit der Milch ausschied, ohne daß die Milch erhebliche qualitative oder quantitative Veränderungen aufwies, die also mehr einen Streptokokkenausscheider und -träger darstellte. Diese Kuh hat regelmäßig beim Trockenstellen ein von der Norm abweichendes Verhalten insofern gezeigt, als die Zahl der Leukocyten beträchtlich angewachsen ist und die Milch unter gleichzeitiger Steigerung der Streptokokkenzahl immer mehr das Aussehen einer typischen Galtmilch angenommen hat. Hiermit ging eine deutliche Schwellung und Induration des Euters, dessen sämtliche vier Viertel betroffen waren, einher. Andere Kühe, die keine Streptokokken beherbergten, zeigten derartige Erscheinungen beim Trockenstellen nicht. Bei der wirtschaftlich eingestellten Beurteilung der Krankheiten unserer Haustiere, ist es wohl möglich, daß ähnliche Beobachtungen wie bei der „Streptokokkenkuh Blümeli“ nicht so selten gemacht werden können, wie es gegenwärtig den Anschein hat.

Sicherlich ist die Infektiosität im engeren Sinne, d. h. die Fähigkeit, im lebenden Gewebe des Wirtsorganismus wachsen zu können, beim Galtstreptokokkus nur gering. Im Stützgewebe findet der *Streptococcus agalactiae* nur ganz selten und nur vorübergehend seine Lebensbedingungen; die einzigen Zellen, in denen der *Streptococcus agalactiae* ziemlich regelmäßig anzutreffen ist, sind die Leukocyten. Man findet ihn hier nicht selten aufgerollt, und zwar scheinen die kürzeren Formen besser phagocytierbar zu sein als die langen. Unentschieden muß es zunächst bleiben, ob alle Streptokokken restlos in den Leukocyten zerstört werden oder ob im Kampfe nicht auch bisweilen die Streptokokken als Sieger hervorgehen und dann natürlich am Orte des Absterbens des Leukocyten wieder frei werden und einen neuen Infektionsherd setzen können. Es erscheint nicht ganz ausgeschlossen, daß ähnlich wie bei anderen Krankheiten auch bei dem Galt die Leukocyten die Transportmittel für die lebenden Keime darstellen; ihr Vorkommen in den Lymphknoten (Stark) spricht jedenfalls deutlich dafür.

#### 4. Die Widerstandsfähigkeit des Galtstreptokokkus.

Die Widerstandsfähigkeit des Galtstreptokokkus gegen äußere Einwirkungen ist nicht sehr groß. Im Eutersekret stirbt er außerhalb des Euters in wenigen Tagen ab, wenn das Sekret noch genügend Milchzucker enthält,

um ein End-p<sub>H</sub> von etwa 4,5 zu erreichen. Die abtötende Wirkung ist der gebildeten Säure zuzuschreiben. Angaben darüber, wie lange sich Galtstreptokokken in halbtrockenen Milchflocken usw. lebend erhalten, sind uns nicht bekannt. In welchem Maße eine Verunreinigung des Stallfußbodens durch unvorsichtiges Melken der erkrankten Euterviertel in die Streu tatsächlich erfolgt, kann demnach einwandfrei nicht gesagt werden. Auch über die Lebensfähigkeit der Galtstreptokokken nach Benetzen der Handflächen mit Galtmilch liegen unseres Wissens Untersuchungen nicht vor. Gegen hohe Temperaturen ist der Galtstreptokokkus ziemlich widerstandsfähig. Bei der sogenannten Dauerpasteurisierung der Milch z. B. (30 Min. 63° C) wird er nicht regelmäßig vernichtet. Hingegen wird er in Kultur bei 55° in 10 Min., bei 60° in 5 Min. abgetötet (Heß und Borgeaud [1888] sowie eigene Beobachtungen usw.).

Seine Widerstandsfähigkeit gegen Desinfektionsmittel im Reagensglasversuch ist unseres Wissens bisher namentlich hinsichtlich einiger Acridinfarbstoffe und des Silbernitrat geprüft worden. Diernhofer (1927) hat als Testmaterial Galtstreptokokken in einem aus einer molkig-wässrigen Flüssigkeit mit (25%) flockigem Sediment bestehenden Eutersekret verwendet, das mit steriler Kuhmilch zu gleichen Teilen verdünnt und dem noch Streptokokkenkultur im Verhältnis 1:20 beigemischt war. Je 4 ccm dieses Material setzten er zu 10 ccm frisch bereiteter auf Körpertemperatur erwärmter Desinfektionslösung und prüfte dieses Gemisch nach verschieden langer Einwirkung der Desinfektionsmittel auf lebende Streptokokken in der Blutplatte. Als Desinfektionsmittel verwendete er Uberasan in der vorgeschriebenen Verdünnung (20:1000), Rivanol in 0,1-, 0,05- und 0,03%iger Lösung und Argemum nitricum in 0,02- und 0,01%iger Lösung, wobei ihm Aqua destillata als Kontrollflüssigkeit diente. Bis zu 48 Stunden wuchsen in den Kontrollen stets „sehr zahlreiche“ Kolonien von Streptokokken. Uberasan, Argemum nitricum (0,02%) und Rivanol (0,1- und 0,05%ig) bewirkten nach 1 Stunde noch keine merkliche, nach 3 Stunden deutliche und nach 6 Stunden sehr starke Verminderung, nach 8 Stunden vollständige Vernichtung der Streptokokken, während bei sonst gleichem Verhalten in 0,01%iger Argemum nitricum- und 0,03%iger Rivanollösung die Vernichtung erst nach 10 Stunden erfolgte.

Darnach waren die drei verwendeten Desinfektionsmittel in Verdünnungen (bezogen auf die Mischung mit dem Testmaterial) von 1:70 (Uberasan), 1:1400 bis 1:2800 (Rivanol) bzw. 1:7000 (Argemum nitricum) einander gleichwertig. Bei Verwendung von Milch als Testmaterial, die mit diesen Desinfektionsmitteln im Verhältnis 1:50 (Uberasan) bzw. 1:100 (Rivanol) bzw. 1:10 000 (Argemum nitricum) beschickt und mit 0,5 ccm Kultur beimpft war, erwiesen sich Rivanol und Uberasan als unwirksam, während Silbernitrat in 15 Stunden eine völlige Vernichtung der Streptokokken bewirkte. In einem weiteren Versuche hat dann Diernhofer noch bestimmt, bei welchem Mischungsverhältnisse von Milch und 2%iger Uberasanlösung noch eine restlose Vernichtung der Streptokokken (Infektionsdosis 0,5 ccm einer Bouillonkultur) erfolgt, und gefunden, daß dies bei einem Verhältnisse 1:19 und 1:9 innerhalb 1 Stunde, bei einem Verhältnisse 1:4 innerhalb von 8 und bei 1:2 innerhalb von 15 Stunden geschieht, bei einem Verhältnisse 1:1,5 und 1:1 aber innerhalb von 24 Stunden nicht mehr erfolgt. Die 2%ige Uberasanlösung war in diesem Gemisch der drei Flüssigkeiten (Uberasanlösung + Milch + Bouillonkultur) im Verhältnisse

1: 53, 1: 59, 1: 66, 1: 80, 1: 99, 1: 111 enthalten. Je größer die Milchmenge ist, um so mehr schwächt diese die desinfizierende Wirkung des Ubersasans ab.

Wir selbst (unveröffentlichte Versuche) haben Galtstreptokokken auf ihre Resistenz gegen Rivanol, Sinflavin und Trypaflavin untersucht, wobei wir uns der Hailerschen Batiststreifenmethode (s. Klimmer, Technik und Methodik der Bakteriologie usw. S. 285) bedienten. Hierbei fanden wir eine vollständige Abtötung der Streptokokken durch Trypaflavin 1: 1000 innerhalb von 5 Stunden und Hemmung durch Trypaflavin 1: 10 000 und durch Sinflavin 1: 1000 (jeweils nach fünfstündiger Einwirkung). Bei einstündiger Einwirkung von Trypaflavin 1: 1000 und bei fünfstündiger Einwirkung von Rivanol 1: 1000 wurde nur eine geringfügige Verzögerung des Auswachsens beobachtet. In allen Fällen wurde das Testmaterial durch dreimaliges Auswaschen von den anhaftenden Farbstoffen befreit. In weiteren Hemmungsversuchen wurde festgestellt, daß der *Streptococcus agalactiae* Milch mit Trypaflavin in einer Dichte von 1: 1000 bis 1: 100 000, mit Sinflavin 1: 1000 bis 1: 10 000 und mit Rivanol in einer Dichte von 1: 1000 innerhalb von 7 Tagen nicht zur Gerinnung bringt, und daß Rivanol 1: 10 000 die Gerinnung, die bei stärkeren Verdünnungen und bei den Kontrollen stets innerhalb von 24 Stunden erfolgt war, um 24 Stunden verzögert und Sinflavin (1: 100 000) nach 48 Stunden nur erst in der unteren Hälfte des Röhrchens eintreten läßt. Unter der gegebenen Versuchsanordnung ist demnach der Abtötungswert des Rivanols und Sinflavins für Galtstreptokokken in Milch unterhalb von 1: 1000 und des Trypaflavins 1: 1000 bei einer Beobachtungszeit von 5 Stunden gelegen. Als Hemmungswerte haben wir bei einer Beobachtungszeit von 7 Tagen für Rivanol 1: 1000, für Sinflavin 1: 10 000 und für Trypaflavin 1: 100 000 festgestellt. Nach diesen Ergebnissen hat sich Rivanol als verhältnismäßig am schwächsten, Trypaflavin als am stärksten erwiesen, während Sinflavin etwa in der Mitte zwischen beiden steht. Nach Heß und Borgeaud (1888) werden Galtstreptokokken durch Borsäure (4‰) in 30 Sek., durch Chlorwasser (0,25‰), Aseptol (3‰) oder Phenol (0,5‰) in 1 Min. abgetötet. Die Resistenz gegenüber den anderen Gruppen von Desinfektionsmitteln kann demnach als nicht sehr erheblich angesprochen werden.

### III. Die Streptokokkenmastitis.

#### 1. Die Eintrittspforte und Pathogenese.

Als Eintrittspforte des *Streptococcus agalactiae* ist bisher nur der Zitzenkanal oder die Zitze selbst in Versuchen erwiesen worden. Versuche von Nocard und Mollereau (s. oben) auf anderem Wege eine Infektion zu erreichen, sind gescheitert. Als natürliche Eintrittspforte für die Streptokokken wird gegenwärtig fast allgemein die Zitze angenommen. Eine Meinungs-differenz besteht jedoch darüber, ob die Infektion bei völlig intakter Zitze erfolgen kann oder ob für eine Infektion eine, wenn auch nur sehr geringe Verletzung der Zitze erforderlich ist. Die Versuche von Davis und Capps sprechen dafür, daß eine, wenn auch nur ganz geringe Verletzung der Zitzenspitze (Abschürfung bis gerade etwas Blut kommt) für das Haften der Infektion (Kultur des *Streptococcus epidemicus* in Milch) erforderlich sei. Bei den mittels Katheters durchgeführten Infektionen hatte hingegen Mathers ebenfalls sehr

gute Infektionsergebnisse, ohne daß eine bewußte Verletzung erfolgt wäre. Das Haften der Infektion bei Mathers Versuchen ist dadurch begünstigt gewesen, daß mit der Lackmusmilchkultur sehr große Mengen und zum Teil in feine Gerinnsel eingeschlossene Streptokokken injiziert wurden. Auch die umfangreichen Infektionsversuche Carpenters (1922) lassen erkennen, daß das Haften der Infektion von der Beschaffenheit des Infektionsmaterials weitgehend abhängig ist. Er konnte zwar mit dem Sekret von euterkranken Kühen ziemlich regelmäßig Galt verursachen, d. h. zur Atrophie führende Euterentzündungen hervorrufen, aber mit den Kulturen aus den gleichen Fällen gelang dieses ihm in der gleichen Regelmäßigkeit nicht. Die Injektionen ins Euter geschahen nach dem Melken durch eine kurze Melkkanüle, die nur bis hinter den Sphinkter reichte. Die Mengen waren sehr gering (0,5—5 ccm). Mit je 5 ccm Eutersekret A (nichthämolytische Streptokokken) verursachte er bei 2 älteren und einer jungen Kuh heftige Initialreaktion und anschließend Atrophie des Viertels, während eine trocken stehende Kuh jede Reaktion vermissen ließ. Diese Kuh reagierte auf die Injektion von 1 ccm eines gleichartigen Sekretes B mit einer nur 2 Tage anhaltenden ganz schwachen Reaktion (Leukocyten und Streptokokken), während eine junge Kuh auf 0,5 ccm mit einer starken Allgemeinreaktion und Atrophie des Viertels antwortete. Drei ältere Kühe wurden auf einem Viertel mit 1 ccm Kultur B infiziert; eine zeigte keine Reaktion, die beiden anderen vorübergehend nur etwas Eiter und schon nach 14 Tagen waren die Streptokokken und Leukocyten wieder verschwunden. Eine andere Kuh, die 1 ccm einer Kultur C aus einem gleichartigen Falle von Streptokokkenmastitis erhalten hatte, wies eine allgemeine Reaktion und Atrophie des Euters auf. Weniger auffälliger waren die Unterschiede bei den hämolytischen Galtstreptokokken. Diese zeigten sowohl im natürlichen Sekret als auch in Kulturen mäßig starke Virulenz. Eine Kalbe, die im 6. Monat der ersten Trächtigkeit war, also noch niemals Milch gegeben hatte, verhielt sich ebenso wie die oben erwähnte trocken stehende Kuh vollkommen refraktär gegen die künstliche Infektion.

Unter natürlichen Verhältnissen kommt eine Einführung von Material mit Streptokokken in den Zitzenkanal im allgemeinen nicht in Betracht. Die Melker werden vielmehr die Galterreger mit ihren infizierten Händen beim Melken in die äußere Haut der Zitze einreiben und an die Öffnung der Zitze bringen. Je nach der Art des Melkens (Strippen, Knebeln und Fäusteln) ist die Gefahr der Verletzung der äußeren Haut der Zitze größer oder geringer. Sobald aber eine nur geringe Abschürfung der Haut besteht, wird auch eine Infektion über diese stattfinden können, wobei vielfach die Leukocyten die Streptokokken aufnehmen und nach dem Lumen der Zitze oder der Zysterne verbringen. Andererseits kann aber sehr wohl auch das nach dem Melken an der Zitzenöffnung verbleibende Milchtröpfchen mit Galtstreptokokken infiziert werden und die Streptokokken können durch den Zitzenkanal in die Milchzysterne vordringen.

Der Erörterung über die weitere Verbreitung der Streptokokken von der Zitzenöffnung aus nach der Zysterne und von da aus weiter nach den Alveolen sei eine kurze Angabe über die Anatomie und den physiologischen Füllungszustand der Euterhöhlräume zu verschiedenen Phasen der Milchbildung und -entleerung vorausgeschickt. In der Zwischenmelkzeit

enthält die Milchzysterne keine nennenswerten Mengen Sekret. Die anatomische Erklärung hierfür ist das Vorhandensein eines großen hämostatischen Apparates in der Wandung von Zitze und Zysterne; hier befinden sich zahlreiche mit arterienähnlichen Wänden versehene und zahlreiche gut funktionierende Klappen besitzende Venen, die von der Zitzenspitze bis zum unteren Ende der Zysterne einen zylindrischen Körper bilden. Bei praller Füllung dieses Körpers werden die einwärts gelegenen Zitzen- und Zysternenwände bis zum vollständigen Verschwinden der Lichtung aneinandergedrängt. Dies wird noch dadurch begünstigt, daß sich in der ganzen Länge des Receptaculum lactis 4—6 hohe Falten der inneren Auskleidung (mit einschichtigem Zylinderepithel überzogenen Bindegewebsmembran) bilden, die bei Blutfülle des venösen Schwellkörpers sich nach innen vorwölben. Von der Zitzenöffnung bis zu den gröberen Ausführungskanälen der Drüse, die in das Receptaculum lactis einmünden, bestehen also in der Zwischenzeit zwischen den Melken enge Spalten, in denen sich nur eine geringe Menge Sekret befindet. Dieser Zustand wird bei Berührung der Zitzen, beim sog. Anrüsten und sonstigem melktechnischen Vorbereiten reflektorisch umgestellt; es wird der Schwellkörper von Blut entleert, die innere Auskleidung tritt auseinander und macht der einschießenden Milch Platz. Am Ende des Melkens füllt sich — wohl nur allmählich — der Schwellkörper wieder und preßt unter Umständen in dem Receptaculum lactis verbliebene Milchreste nach oben. Daß in den capillaren Spalten der sich berührenden Innenmembran der Zysterne eine auch nur sehr geringe Milchmenge bis hinauf nach den Einmündungen der großen Ausführungsgänge der Drüse gebracht werden kann, ist wohl anzunehmen.

Die Form des Receptaculum lactis ist teils ein gleichweiter zylindrischer Raum, teils trägt es in der Höhe der Zitzenbasis eine sanduhrförmige Verengung.

Die Milchgänge vermögen nach dem Gesagten in der Zwischenmelkzeit keine Sekretmengen nach der Milchzysterne abzugeben. Infolgedessen staut sich hier die in dieser Zeit abgesonderte Milch. Die Milchgänge sind ungleich weit, überall wechseln Verengungen und Erweiterungen mit einander ab, und zwar so, daß die sehr verschieden starken und verschieden geformten sinusartigen Erweiterungen von den verengerten Zu- und Abführungskanälchen meist scharf abgesetzt sind. Während die engen Kanälchen nun 1, 2 bis 3 mm weit sind, erlangen die Erweiterungen einen Durchmesser von 2—3 cm. In der Nähe der Milchzysterne befinden sich die stärksten sinusartigen Erweiterungen. Im leeren Zustande sind die Querschnitte der Milchgänge spaltförmig; ihre Wänden berühren sich. „Die zwischen den einzelnen Gängen aneinander stoßenden Wände verdünnen sich zu feinen Membranen, die als Klappen wirken können. In pathologischen Fällen kann es zu Verklebungen benachbarter Membranen kommen, wodurch einzelne Gänge mit ihren Verzweigungen funktionell vorübergehend oder bleibend ausgeschaltet werden“ (Rubeli).

Die Weiterverbreitung der Streptokokken vom Zitzenkanal oder der Milchzysterne aus nach den Alveolen zu, dürfte wohl vorwiegend passiv geschehen, wenn auch ein aktives Weiterwachsen im Nährboden Milch sicherlich stattfindet. Die Milch stellt einen ausgezeichneten Nährboden dar, in dem sich der Streptococcus agalactiae außerordentlich kräftig zu vermehren imstande ist. Man kann wohl annehmen, daß nach der Infektion, wenn sie unmittelbar am Ende des Melkactes erfolgt, eine Vermehrung der Streptokokken einsetzt

und bis zum folgenden Melken eine beträchtliche Höhe erreicht hat. Welche Rolle die für viele Bakterien festgestellte baktericide Wirkung des Eutersekretes spielt, ist unseres Wissens für den *Streptococcus agalactiae* nur von Jones kurz angegeben. Darnach hat frische Milch eine hemmende Wirkung auf die Vermehrung der Streptokokken für eine Dauer von etwa 4—8 Stunden; in dieser Zeit erfolgt eine Vermehrung von Streptokokken in frischer Milch nicht, während sie in gekochter Milch sofort einsetzt. Durch das nur zweimalige Melken mit Pausen von 10—14 Stunden wird diese hemmende Wirkung frischer Milch ausgesetzt. Auch in Blutserum der Kuh vermag der Mastitisstreptokokkus nach Jones nicht zu wachsen. Diese beiden sind die bekannten natürlichen Widerstände gegen eine uferlose Vermehrung der Streptokokken im Euter. Die Bactericidieversuche Stecks lassen nur erkennen, daß Milch infizierter Viertel infolge ihres erhöhten Leukocytengehaltes eine unspezifische höhere Bactericidie aufweist, als Milch nichtinfizierter Viertel. In den geringen Mengen Sekret, die in der Zwischenmelkzeit in der Zyste vorhanden sind, wird eine erhebliche Vermehrung einsetzen, die auch bereits zu einer Veränderung des Sekretes, namentlich zu einer Spaltung des darin enthaltenen Milchzuckers, unter Umständen bereits zu einer teilweisen Fällung oder wenigstens größeren Dispersion des Caseins führen dürfte. Es liegen unseres Wissens keine Versuche darüber vor, wie weit bei den wohl stets sehr geringen natürlichen Infektionsmengen die Streptokokken unmittelbar nach der Infektion alveolenwärts vorzudringen vermögen. Aber selbst unter der nach dem anatomisch-physiologischen Verhalten wahrscheinlichen Annahme, daß sie bis zur nächsten Melkzeit überhaupt nur die oberen Teile der Zyste erreichen, besteht die Wahrscheinlichkeit, daß sowohl bei dem Ausströmen der Milch der ersten Bildungsphase als auch der Milch der zweiten Bildungsphase, soweit man noch zwei Phasen anzunehmen berechtigt ist, einige grobkolloide Caseinteile oder Gerinnsel mit Streptokokken an der Wandung der Zyste oder des Strichkanales haften bleiben und damit eine Daueransiedlung in diesen Hohlräumen bewirken. Die Aufwärtsbewegung der Streptokokken kann durch die Druckunterschiede, die beim Niederlegen und Aufstehen der Kühe im Euter entstehen, begünstigt werden. Die günstigste Zeit hierfür würde wohl kurz nach dem Melken sein, wo die Milchkanäle leer, die Drüsenepithelien niedrig sind. In Schüben könnten die Streptokokken allmählich immer weiter alveolenwärts teils aktiv vorwärtswachsend, teils passiv mit dem Sekret vorwärtsgeschoben oder gesaugt fortschreiten. Wenn die Milchbildung kurz nach dem Melken wieder energisch einsetzt, so dürfte dem Hineinwachsen die größte Bedeutung zukommen. Mit dieser Annahme stimmen eine Reihe von klinischen Beobachtungen überein. Bei frischen Infektionen (Infektionsversuch von Davis und Capps) soll die Anfangsmilch, bei älteren das Gesamtgemelke, bei „geheilten“ Fällen (Dauerausscheidern) das Endgemelke vorwiegend infiziert sein. Die letztgenannte Beobachtung haben wir in einem Bestande, in dem früher gelber Galt geherrscht hat, regelmäßig gemacht, da sich hier nur Proben des Endgemelkes infiziert erwiesen, während im Anfangsgemelke Streptokokken nicht nachweisbar waren. Die beschriebene anfängliche Schwellung in dem der Zitze zu gelegenen Teile des Euters spricht ebenfalls für eine von der Zitze aufsteigende Infektion. Außer dem Hineinwachsen in den Nährboden, das Eutersekret, und der passiven Beförderung durch wechselnde Druckverhältnisse kommt noch eine passive Beförderung

der Streptokokken durch Leukocyten in Frage; den Umfang dieser Art der Verbreitung abzumessen, liegen ebenfalls bisher noch keine einwandfreien Grundlagen unseres Wissens vor. Für die Erkenntnis der Epizootiologie des gelben Galters erscheinen solche Versuche wertvoll. Daß die Leukocyten auch für das Haften der Streptokokken im Euter entgegen der Richtung des Milchstromes in Betracht kommen, — mit Streptokokken beladene Leukocyten vermögen sich an geringen Unebenheiten der Milchkanäle sehr wohl festzuhalten —, ist wohl sicher. Beim Bestehen größerer Gerinnsel ist natürlich das Haften der Infektion leicht erklärlich, da solche Gerinnsel den Abfluß der Milch überhaupt verhindern können. Das gute Haften der Infektion in den oben angeführten Versuchen Mathers mit Lackmusmilchkulturen ist vielleicht auf diese Weise zu erklären.

Mit dieser Infektionsmöglichkeit (von der Zitze aus) stehen eine Reihe epizootiologischer Erfahrungen in gutem Einklang. Bereits Nocard und Mollereau haben der Ansteckung über die Zitze die hauptsächlichste Bedeutung bei der Verbreitung des Galters zugesprochen. Schon ein einmaliges Melken durch einen Stallschweizer aus einem mit Galt verseuchten Bestande genügte, um die Infektion zu übertragen. Auch die älteren schweizerischen Tierärzte haben eine Reihe von Beobachtungen beigebracht, die deutlich auf die Infektion vom Zitzenkanal aus hinwiesen. Die vorbeugenden Maßnahmen beruhen ebenfalls auf der Anschauung, daß die Infektion vom Zitzenkanal aus erfolgt und haben in Bestätigung dieser Annahme meist gute, mitunter (Nocard und Mollereau) sogar überraschend gute Ergebnisse gehabt.

In neuester Zeit haben Schöttler, Sachweh, Schlichting, Stenström usw. die bereits früher von Guillebeau vorgebrachte Annahme diskutiert, daß, wie beim Abortus, so auch beim Galt der Verdauungskanal als Eintrittspforte in Frage kommt. Schlichting beobachtete nämlich in Galtbeständen Agalactie einzelner Viertel schon kurz nach dem ersten Abkalben. Stenström hat angeblich auch diesen Infektionsmodus im Versuch erwiesen. Eine Nachprüfung durch Götze (1928) ist jedoch negativ verlaufen. Er vermochte nicht, zwei Kühe auf dem Fütterungswege zu infizieren. Die Annahme von der enteralen Infektion wird namentlich damit zu stützen versucht, daß die unbeweglichen Galtstreptokokken nicht imstande sein sollen, von der Zitzen spitze aufwärts entgegen dem Milchstrome bis in die Endalveolen vorwärts schreiten zu können. Die Annahme der Fütterungsinfektion hat natürlich zur Voraussetzung, daß der Streptococcus agalactiae wie der Abortusbacillus imstande ist, die Schleimhaut des Darmtraktes zu durchdringen, mit dem Lymph- oder Blutstrom im Körper verbreitet zu werden und dann in ihm geeigneten Gewebe (Euter) haften zu bleiben und sich dort zu vermehren. Bisher sind diese Voraussetzungen für den Streptococcus agalactiae noch nicht bewiesen. Vielmehr stehen dieser Ansicht eine Reihe weiterer Tatsachen entgegen. Das Futter der Kühe dürfte bei normalen Stallverhältnissen nur sehr selten Gelegenheit haben mit größeren Mengen von Galtstreptokokken verunreinigt zu werden; das Fortschreiten des Galters ist deshalb nur unter ganz abnormen Stallverhältnissen, wenn z. B. die schlechte Milch von Galtkühen regelmäßig auf den Boden gemolken wird oder wenn gar solche Milch der Tränke für die Kühe in rohem Zustande beigegeben wird, auf die Aufnahme per os zurückführbar, wenn man nicht annehmen wollte, daß eine ganz geringe Menge von Streptokokken für die

Infektion per os ausreiche. Der Vergleich mit dem infektiösen Abortus der Rinder erscheint bei der stets vorhandenen Möglichkeit der Massenaufnahme von Abortusbacillen im infizierten Rinderbestande mit dem durch Abgänge während der Geburt infizierter Kühe beschmutzten Futter nicht berechtigt. Epizootiologische Beobachtungen, daß z. B. in einem Stalle nur die von einem Melker versorgten Kühe, die gleiche Anzahl von einem anderen versorgten aber gar nicht an Galt erkrankten, sprechen wohl weit mehr für eine Infektion von der Zitze aus als für eine per os.

Eine Inkubationszeit scheint bei künstlicher Infektion des Euters mit dem *Streptococcus agalactiae* überhaupt nicht zu bestehen. Es trat unmittelbar auf die Injektion die erste Reaktion des Organismus in Gestalt von Fieber auf (Zschoke u. a.), das schon in wenigen Stunden wieder verschwunden war. Der Einwand, daß hier zu große Gaben verabreicht worden sind, ist für die Inkubationszeit nicht zwingend, da bei echten Infektionskrankheiten mit bestimmter Inkubationszeit diese auch durch übermäßige Dosen nicht unter ein bestimmtes Maß verkürzt werden kann. Hingegen ist der Einwand vielleicht nicht ganz unberechtigt, daß das beobachtete Initialfieber gar nicht auf die Streptokokken, sondern auf den chemischen oder physikalischen Reiz der injizierten Kulturflüssigkeit zu beziehen ist. Unter natürlichen Verhältnissen wird man den Zeitpunkt der Infektion wohl nur ganz ausnahmsweise einwandfrei feststellen können. Bei dem Einschleichen der Infektion, das unter natürlichen Verhältnissen vorwiegend in Betracht kommt, sind irgendwelche Initialerscheinungen meist nicht zu beobachten.

## 2. Die Reaktion des Tieres auf die Infektion.

Die Reaktion des Euters auf die Infektion ist vielgestaltig und betrifft im großen und ganzen das Sekret, die Funktion der Epithelien und das erhöhte Auftreten von Leukocyten. Das Sekret wird wohl zuerst betroffen, d. h. es wird unmittelbar durch die Lebenstätigkeit der Streptokokken verändert. Der Milchzucker wird unter Säurebildung gespalten. Die gebildete Milchsäure bewirkt eine gröbere Dispersion und schließlich eine Ausflockung des Caseines. Verhältnismäßig frühzeitig tritt eine Erhöhung des Chlorgehaltes auf. Ob diese Änderung auf einer Funktionsstörung der sezernierenden Zellen oder einer erhöhten Durchlässigkeit des Epithels der Euterhohlräume für Blutplasma, das sich dem normalen Sekret beimengt, beruht, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Ebenso ungeklärt ist das Auftreten einer erhöhten Anzahl von Leukocyten; unseres Wissens liegen keine Untersuchungen vor, durch die versucht wurde, festzustellen, ob der Reiz für dieses Auftreten direkt von den Streptokokken ausgeht oder ob das in seiner Reaktion und Beschaffenheit veränderte Sekret oder ob beides zusammenwirkend die Ursache darstellt. Ein Versuch Stecks, der nach Injektion einer abgetöten Bouillonkultur von Streptokokken (Tabelle 6 Stecks) eine beträchtliche Erhöhung des Leukocytensedimentes beobachtete, ist hier nicht anzuführen, da mit den Streptokokken offenbar auch das Kulturmateriale injiziert wurde.

Die anatomischen Veränderungen, die im Euter im Anschluß an die Infektion mit Streptokokken auftreten, sind namentlich von Stark (1903) und von van der Linde (1906) genauer untersucht worden. Stark bezeichnet

die Streptokokkeneuterentzündung als eitrigen Katarrh des Kanalwerkes und der Alveolen der Milchdrüse, in deren Verlauf es gelegentlich zu geringfügigem Übergreifen auf das Bindegewebe kommen kann. Die „Schleimhaut“ der Milchzysterne und des Zitzenkanales trägt zumeist warzige Erhebungen, auf deren oberster Kuppe sich punktförmige Blutungen befinden. Das Euterparenchym ist marmoriert; die weißen Stränge des Interstitiums heben sich namentlich von den gelb bis gelbbraun gefärbten Querschnitten der Milchgänge merklich ab. Die Alveolen sind auffällig klein und das interstitielle Gewebe erscheint abnorm dick. Manche Lobuli sind hell, andere dunkel gefärbt. Die regionären Lymphknoten sind in 29 Fällen stark vergrößert und markig geschwollen, in zwei Fällen gering vergrößert und in einem Falle unverändert sowie ohne besonderen Safftreichtum. In einem Falle, in dem das linke Bauchviertel vor etwa zwei, das rechte Schenkelviertel vor etwa drei Monaten erkrankt war, sind die supramammären Lymphknoten der rechten Euterhälfte erheblich vergrößert, fast Mannsfaustgroß, die der linken Seite dagegen „erscheinen normal, von weicher Konsistenz“. Das Euter ist deutlich asymmetrisch; die gesunden Viertel sind stark entwickelt und gespannt (Milchstauung), die kranken stark atrophiert, besonders auffallend klein ist das rechte Schenkelviertel. Während die Farbe der Schnittfläche der gesunden Viertel gelblich hellrot ist, erscheint das jünger infizierte dunkler und das älter infizierte wiederum heller, dem normalen sehr ähnlich gefärbt. Bei den normalen Vierteln ist die Schleimhaut der Milchzysterne und des Zitzenkanales weiß, glatt und glänzend, bei den kranken Vierteln mit Warzen besetzt, die punktförmige bis zusammenlaufende Blutungen aufweisen. Die Milchkanäle sind im normalen Viertel weitlumig, mit wenig Milch gefüllt, bei dem jünger infizierten mit rahmigen gelben Pfröpfen und bei dem älter infizierten mit einer geringen Menge trüben wässerigen Sekretes gefüllt. Beim gesunden Viertel treten die Interstitien als dünne netzartige Züge hervor. Bei dem jünger infizierten Viertel ist das Interstitium vermehrt und stellenweise ödematös. Bei dem älter Infizierten endlich tritt das Interstitium deutlich hervor. Die Schnittfläche dieses Viertels zeichnet sich durch eine besondere Trockenheit aus.

Im mikroskopischen Bild fällt namentlich die abweichende Form und Größe der Alveolen auf. „Neben stark ausgedehnten Drüsenbläschen beobachtet man ganz zusammengefallene.“ Mitten im veränderten Parenchym ist das eine oder das andere Drüsenbläschen von normalem Aussehen und von gewöhnlicher Größe. Das Lumen der Alveolen ist bereits in einem frühen Stadium der Entzündung mit Leukocyten angefüllt. In einzelnen Fällen sind auch im Interstitium Leukocyten anzutreffen. Bei frischen Erkrankungen sind die Epithelien der Alveolen außerordentlich verschieden; es gibt alle Übergänge zwischen platt gedrückten fast nur noch aus dem Kern bestehenden Zellen und hohen zylindrischen Zellen mit körnigem Protoplasma. Das Epithel der Milchgänge zeigt ähnliche Veränderungen. Das Interstitium wird nur wenig von der Entzündung betroffen; neben stärkerer Injektion der Blutgefäße kommt es zu einer geringen zelligen Infiltration in der Nachbarschaft der Gefäße. Bei der chronischen Erkrankung treten die Alveolen als „leere Räume“ auf, sie enthalten kein katarrhalisches Exsudat; sie sind kleiner und ihr Epithel ist teilweise zu einem mittelhohen Cylinderepithel verändert, das neben dem Kern nur noch sehr wenig Protoplasma aufweist. Das Bindegewebe ist nicht zellig infiltriert. Man kann

an vielen Stellen, namentlich um die Milchgänge, eine deutliche Verbreiterung feststellen. Die Streptokokken liegen in dem Inhalte der Alveolen und der Milchgänge, sehr oft von Leukocyten oder Epithelzellen aufgenommen. Da auch gelegentlich mit Streptokokken beladene Leukocyten zwischen und unter den Epithelien zu finden sind, so kann man vermuten, daß auf diese Weise Streptokokken verschleppt werden. Die größeren Milchkanäle und die oberen Abschnitte der Zyste weisen eine enorme Erweiterung der dort befindlichen Capillaren und einen außerordentlichen Zellreichtum in dem dortigen Maschenwerke des Bindegewebes auf. Aus dem gleichen zellreichen und von vielen Capillaren durchsetzten Gewebe bestehen auch die erwähnten polypösen Wucherungen der Schleimhaut von Zyste und Strichkanal. Das Oberflächenepithel ist stets mehr oder weniger abgelöst. Die zwischen den fast gestielten Zotten usw. gelegenen Spalten sind mit Gerinnseln ausgefüllt. Ähnlich, aber erheblich stärker, sind die Veränderungen in der Zitzenschleimhaut, in der deutlich gestielte Papillen auftreten, die aus fibrillärem Bindegewebe bestehen; die tiefen kryptenähnlichen Spalten zwischen den Warzen sind mit Casein, Epithelien, Leukocyten und Streptokokken mitunter so ausgefüllt, daß die Neubildungen kaum erkannt werden können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die anatomischen Veränderungen der Streptokokkenmastitis sich unter dem Bilde einer eitrigen katarrhalischen Entzündung der Milchgänge und der Drüsenalveolen darstellen. In den größeren Ausführungsgängen der Drüse, namentlich aber auch in der Schleimhaut des Zitzenkanales treten als Zeichen einer chronischen, ziemlich heftigen Galaktophoritis warzige bis papillomatöse Gebilde in Form von Hyperplasien der Schleimhaut mit Wucherung und Erweiterung der Capillaren auf (Frei). Der akute eitrige Katarrh des Epithels der feineren Gänge und Alveolen geht allmählich in einen dem Ruhestadium der Drüse gleichen Zustand über, von dem es sich nur durch eine geringfügig stärkere Ausbildung des Interstitiums unterscheidet. Vor Erreichung der vollständigen Agalaktie eines Viertels gibt es stets zwischen den ergriffenen Teilen der Drüse einige Abschnitte, die vollkommen normal erscheinen.

Hinsichtlich der klinischen Erscheinungen des gelben Galters kann in vieler Hinsicht auf die einleitend wiedergegebenen klinischen Berichte der schweizerischen Tierärzte verwiesen werden. Von neueren klinischen Umgrenzungen des gelben Galters sei diejenige Diernhofers erwähnt. Nach Diernhofer ist „der gelbe Galt eine zu allmählicher Rückbildung der Alveolen und damit zu allmählichem Versiegen der Milchsekretion führende chronische katarrhalische Affektion der Euterepithelien, hervorgerufen durch Streptokokken einer besonderen Art, welche an das Leben im Euter besonders gut angepaßt sind und verhältnismäßig geringe Reaktionsvorgänge auslösen, so daß sie sich dauernd in relativ großer Zahl in den milchführenden Räumen des Euters halten können“. Als klinische Kennzeichen des gelben Galters sind hervorzuheben: die Produkte der katarrhalischen Entzündung, die der Milch beigemischt, dieser ein offensichtlich verändertes Aussehen verleihen; die sich zumeist bereits frühzeitig einstellende Verminderung der Milchmenge und die allmählich auftretende Atrophie des Euters. Soweit diese Erscheinungen am Euter oder am Sekret des Euters nicht offensichtlich sind, kann eine klinische Diagnose „Galt“ nicht ohne weiteres gestellt werden. Namentlich können vorüber-

gehende Eutererkrankungen infolge von Infektionen mit anderen Streptokokkenarten im Anfange ein dem Anfangsstadium des Galtess weitgehend ähnliches Bild aufweisen. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß akute Erscheinungen nicht für Galt sprechen, wenschon solche auch bei Galt gelegentlich beobachtet werden. Der hauptsächlichliche Unterschied des Galtess von den durch andere Streptokokken verursachten Euterentzündungen besteht in dem Verlaufe; während bei Galt eine spontane Heilung innerhalb einer Lactationsperiode im allgemeinen nicht vorkommt, pflegen die Infektionen mit anderen (vulgären) Streptokokken im allgemeinen in einigen Wochen auszuheilen. Zufällig ins Euter des Rindes gelangte menschenpathogene Streptokokkenarten können mitunter dasselbe klinische Bild wie der *Streptococcus agalactiae* verursachen (Infektionsversuch von Mathers). Eine frühzeitige Erkennung des gelben Galtess ist auf Grund klinischer Merkmale nicht möglich. Daß die klinischen Untersuchungsergebnisse durch die Ergebnisse einer kritischen Beurteilung des Verlaufes der Seuche im Bestande wertvoll ergänzt werden können, ist selbstverständlich; in einem mit Galt verseuchten Bestande wird man mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit geringe Anfangserscheinungen bereits auf „Galt“ beziehen können.

### 3. Die Erkennung des gelben Galtess.

Die klinischen Merkmale können beim gelben Galtess anfänglich vollkommen fehlen; soweit sie vorhanden sind, betreffen sie das Eutergewebe, in dem eine gewisse sehr leicht zu übersehende Verhärtung des der Zitze nahe gelegenen Teiles einzutreten pflegt, und das Sekret, dessen Menge zumeist nur langsam geringer wird und dessen Beschaffenheit sich allmählich und anfangs nur geringfügig verändert. In diesem Stadium ist im allgemeinen die Anzahl der Leukozyten bereits beträchtlich vermehrt, es treten kleine Gerinnsel auf und der Salzgehalt ist bereits erhöht, die Zuckermenge vermindert; diese Änderung des Salz- und Zuckergehaltes hat auch vielfach eine Änderung der Reaktion (Wasserstoffionenkonzentration) zur Folge. Während bei den akuten durch Staphylokokken, Colibakterien usw. verursachten Mastitiden zumeist eine schwere Störung des Allgemeinbefindens und äußerlich erkennbare Anzeichen der Entzündung (Schmerzhaftigkeit, vermehrte Wärme und meist erhebliche Schwellung) des Euters von Anfang an bestehen, fehlen solche bei dem Galtess zumeist vollständig oder treten nur sehr gering und ganz vorübergehend auf. Der vermehrte Zellgehalt des Sekretes, Salzgehalts- und Reaktionsabweichungen sind bei allen Mastitiden, ohne Unterschied der Ätiologie, zu beobachten; es ist also der Nachweis dieser letztgenannten Eigenschaften des Sekretes nur ein allgemeiner Hinweis auf eine bestehende Mastitis, nicht aber ein besonderer Hinweis auf Galt. Für den Kliniker empfiehlt es sich, an Hand von sog. Stallproben den Nachweis dieser Sekretabweichungen, und zwar jeweils am Sekrete eines Viertels zu erbringen. Der Geschmack der Milch wird durch eine Kostprobe ermittelt; stark salziger Geschmack weist auf erhöhten Kochsalzgehalt und damit auf Euterentzündung hin. Richter hat auf Grund der Geschmacksprobe Galtfälle frühzeitig zu erkennen vermocht; eine auf dieser Probe beruhende Abtrennung jeweils verdächtig werdender Kühe, vermochte den Galtess erheblich einzuschränken (Richter und Demmel). Bischoff legt der Geschmacksprobe eine große Bedeutung zur Diagnostik der Euterentzündung bei. Er vermochte

bereits die Erhöhung des Salzgehaltes zu schmecken, die einem Gehalte von 0,13 g Chlor in 100 g Milch entsprach. Gegen die Geschmacksprobe bestehen erhebliche hygienische Bedenken (s. menschenpathogene Streptokokken S. 432). Durch Betrachten einer in die hohle Hand (besser auf eine Schiefertafel, schwarze Glasschale, Reagensglas usw.) gemolkenen Probe, können Farbabweichungen, Veränderungen der Dichte und feine Gerinnsel der Milch festgestellt werden. Zur Beurteilung gehört eine große Erfahrung.

Von größerer Bedeutung sind die Nachweise des erhöhten Zellgehaltes und der Abweichungen der Reaktion. Der erhöhte Zellgehalt kann genau nur in einer Zählkammer oder mit einer ähnlichen Methode einwandfrei zahlenmäßig festgestellt werden (ausführliche Literatur und Kritik des Nachweises von Eiterzellen in der Milch s. u. a. bei Harris). Eine ziemliche Genauigkeit kommt der Trommsdorfschen Methode zu, bei der aus der Höhe und Farbe des Bodensatzes in den mit einer Capillare endenden Zentrifugenröhrchen ganz allgemein auf „Eiter“ geschlossen wird. Eine ähnliche Methode ist die Ernstsche Probe, bei der man Milch in unten spitz endenden Gläsern spontan absetzen läßt und aus der Farbe und relativen Menge des Bodensatzes ebenfalls auf Eiter und Gerinnsel schließen kann. Die sog. Stallproben zur Feststellung erhöhten Zellgehaltes der Milch fußen auf dem hohen Katalasegehalt solcher eitrigen Milch unmittelbar nach dem Melken; es wird hoher Katalasegehalt gleich hohem Leukocytengehalt gesetzt. Da man wohl stets Colostrummilch, die ebenfalls hohen Katalasegehalt aufweist, auf Grund des Vorberichtes ausschalten kann, so werden nur Fälle von blutiger Milch, die nicht mit einer Mastitis verbunden sind, zu Irrtümern Anlaß geben. Die einfachste Form dieser Probe ist die nach Jakobsen: Zu einer schaumfrei in ein Reagensglas (12:1 cm) bis zu  $\frac{3}{4}$  der Höhe gemolkenen Strichprobe setzt man sofort 2—3 ccm einer 3—6%igen Wasserstoffsuroxydlösung hinzu und vermischt diese durch wiederholtes, langsames Umkippen des mit dem Finger verschlossenen Reagensglases. Nach Abheben des das Reagensglas verschließenden Fingers auftretendes Schäumen zeigt hohen Katalasegehalt an. Natürlich kann man in gleicher Weise auch den Lobeckschen oder irgendeinen anderen Katalaser benutzen, der genauere Verhältniszahlen zwischen Milchmenge und Gasmenge erkennen läßt, als das Jakobsonsche Verfahren.

Zum Nachweise der Reaktion der Milch sind verschiedene Indicatoren in die Praxis eingeführt worden. Von älteren Proben seien hier die Höybergsche Rosolsäureprobe, die alkalische Milch erkennen läßt, nur erwähnt. Später ist auch die Morressche Alizarolprobe hierzu verwendet worden, die ursprünglich nur zum Nachweis des Säuregrades eingeführt worden war und die den Farbumschlag des Alizarins — infolge verschiedener Reaktion — mit der Alkoholprobe (Caseinfällung durch 68%igen Alkohol) verbindet. Beide Methoden sind in jedem Milchuntersuchungsbuche beschrieben (s. u. a. Klimmer<sup>1</sup>). In neuerer Zeit sind die neueren Farbindicatoren, die zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration dienen, in steigendem Maße verwendet worden. So haben Conn und Mitarbeiter in einem Berichte über Standardmethoden folgende leicht erkennbare Säuregrade der Milch angegeben:

<sup>1</sup> Klimmer: Tierärztl. Milchkontrolle, Berlin 1929.

|                  |                             |                  |  |
|------------------|-----------------------------|------------------|--|
| Neutral          | = p <sub>H</sub> 6,2—6,8;   | Bromkresolpurpur | blau bis graugrün (frisch ermolkene norm. Milch) |
| schwach sauer    | } = p <sub>H</sub> 5,2—6,0; | „                | graugrün bis grüngelb (heller als norm. Milch)   |
| mittel sauer     |                             |                  |  |
| stark sauer      | } = p <sub>H</sub> 4,7—5,0; | „                | gelb, Milch nicht geronnen                       |
| sehr stark sauer |                             |                  |  |
|                  | } = p <sub>H</sub> 3,2—4,6; | Bromphenolblau   | blau oder grün, Milch geronnen                   |
|                  |                             |                  |  |

sehr stark sauer = p<sub>H</sub> unter 3,0 Bromphenolblau gelb.

Beide Indicatoren sollen in 0,04%iger alkoholischer Lösung verwendet werden.

L. Sheather hat dann später eine ganze Vergleichsreihe von Milch verschiedener Acidität und Alkalität in der Weise herzustellen empfohlen, daß zu abgerahmter frisch ermolkener Milch, die mit Bromkresolpurpur (0,04% wässrig) als Indicator (9:1) versetzt und zu je 5 ccm auf Röhrchen abgefüllt ist, je 0,1, 0,2 usw. bis 0,5 ccm  $\frac{n}{10}$  Salzsäure bzw.  $\frac{n}{10}$  Kalilauge zugesetzt wird. Auf diese Weise erhält man eine Reihe von 11 Röhrchen (1 normale, je 5 verschieden saure bzw. alkalische Milch enthaltend), die verschiedene Farben des Indicators Bromkresolpurpur von violettblau (alkalisch) über graublau (neutral) nach gelb (sauer) aufweisen. Durch Zusatz von 10% einer 1%igen Lösung von Thymol in absolutem Alkohol wird die Milch vor dem Verderben geschützt. Die zu untersuchende Milch ist vor dem Zusatze von 0,5 ccm Bromkresolpurpur (0,04%ige wässrige Lösung, durch ein Krystall Thymol haltbar gemacht) zu 4,5 ccm zu entrahmen. Nach Goldings Angaben werden die gefundenen Grade mit 2A, 4A usw. bis 10A (saure Seite) bzw. 2B bis 10B (alkalische Seite) bzw. 0 (neutral) bezeichnet. Sheather fand die Methode der Reaktionsbestimmung des Sekretes zur Diagnostik der Euterkrankheiten (vorwiegend Streptokokkenmastitis) für nicht geeignet. In neuester Zeit hat Röder das Dromthymolblau wohl in etwas alkalischer alkoholischer Lösung als „Thybromol“ durch die Firma Gerber in Leipzig in den Handel gebracht und empfiehlt es als Frühdiagnostikum für Euterentzündungen. Hierzu werden von allen melkenden Strichen zu Beginn des Melkens je 5 ccm Milch in getrennte Röhrchen gemolken, mit je 1 ccm Thybromol versetzt und umgeschüttelt. Bei gesundem Euter sind alle Röhrchen gleichmäßig gelblichgrün gefärbt, während bei Vorliegen von Euterentzündungen ein oder das andere Röhrchen nach blau (alkalische Seite) oder nach gelb (saure Seite) verfärbt ist. Röder schaltet durch diese Maßnahme zunächst individuelle Schwankungen aus; er nimmt an, daß Unterschiede der Strichgemelke bei demselben Tiere nur durch Störungen in dem betreffenden Viertel zu erklären seien, sowie daß solche Störungen sich regelmäßig in Form von Abweichungen in der Reaktion bemerkbar machen. Während die erstgenannte Annahme als im allgemeinen zutreffend anerkannt werden kann, ist von vornherein wohl die zweite Annahme nur bedingt richtig. Die zu Anfang der Mastitis vielfach alkalische Reaktion wird zunächst neutral und dann — bei schwereren Störungen — erst sauer. Die zahlreichen Nachprüfungen, die die Rödersche Methode erfahren hat, hat diese Vermutung bestätigt. Nach eingehenden Untersuchungen von Prange, Gloy und Bischoff sowie Ziegler und Müller-Lonsky kommt der Thybromolprobe nur der Wert einer sehr bedingten Vorprobe zu, die etwa mit 16% Nichtübereinstimmungen mit der bakteriologischen Untersuchung und mit etwa 50% Fehl-

resultaten in der Richtung zu rechnen hat, daß Galtfälle mit positivem Streptokokkenbefund übersehen werden. Als Frühdiagnostikum hat sie mit dieser Feststellung den Wert verloren. Sie kann aber in der Hand des erfahrenen Tierarztes einen Verdacht in bestimmte Richtung lenken und Hinweise geben, welche Proben in erster Linie weiterhin zu untersuchen sein werden.

Als bequemes Merkmal der Milchveränderung infolge entzündlicher Vorgänge im Euter ist in neuerer Zeit immer wieder auf den vermehrten Salz-(Chlor-)Gehalt solcher Milch hingewiesen worden. Nachdem die von der Firma Funke empfohlene Chlorofunkmethode eine vorwiegend ungünstige Beurteilung gefunden hatte (Fleischhauer u. a.), hat dann späterhin Bischoff eine Variante der Methode nach Drost als technische Methode zur Laboratoriumsuntersuchung von Milch auf ihren Chlorgehalt empfohlen. Hinsichtlich der Methodik sei hier auf die ausführlichen Angaben von Bischoff verwiesen, der sie namentlich zur Voruntersuchung von Milchproben empfiehlt, da sie unabhängig von etwaigen nachträglichen Einwirkungen von säuernden oder peptonisierenden Bakterien auf die Untersuchungsproben mit ziemlicher Sicherheit die verdächtigen und dann weiter zu untersuchenden Proben kennzeichnet. Die Bestimmung des Chlorgehaltes hat wohl also den gleichen Wert wie die Thybromolprobe, hat aber vor dieser den Vorzug, daß sie auch noch an den ins Laboratorium eingesandten unter Umständen bereits zersetzten Proben vorgenommen werden kann. Pröscholdt (1928) fand bakteriologisch positive Milchproben zu 78% mit hohem Katalasegehalt, 69% mit hohen Trommsdorfwerten, 48% mit erhöhter Chlormenge und 38,5% mit veränderter Reaktion. Die im Sekret erkrankter Viertel auftretenden Zellelemente unterscheiden sich im großen und ganzen nicht von den Zellen, die in der normalen Milch enthalten sind. Auf die bedeutend abweichenden Mengenverhältnisse haben wir bereits hingewiesen. Neben einzelnen Zellen aus dem Plattenepithel des Zitzenkanals kommen Zellen aus dem Wandbelage der Milchzysterne sowie aus den sezernierenden Drüsenanteilen, Leukocyten und Lymphocyten sowie Erythrocyten in Betracht. Hinsichtlich aller Einzelheiten sei auf Ernsts mit Abbildungen belegte instruktive Beschreibung verwiesen. Es ist unseres Wissens bisher nicht möglich durch eine Zellanalyse der pathologischen Milch mit Sicherheit auf eine Streptokokkeninfektion schließen zu können. Versuche, die in dieser Hinsicht mit dem Ziele gemacht worden sind, Milch tuberkulöser Euter mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit durch eine Zellanalyse zu erkennen, bedürfen noch einer Nachprüfung. Hingegen kann die Gegenwart erheblicher Mengen zelliger Elemente den Verdacht auf eine bestehende Euterkrankheit erregen, wie dies aus der Verwendung der Trommsdorfschen oder Ernstschen Sedimentierprobe hervorgeht.

Alle geschilderten, bisher bekannten, indirekten frühdiagnostischen Methoden machen die ätiologische Untersuchung nicht überflüssig. Die Diagnose „Streptokokkenmastitis“ kann nur durch den Nachweis der Erreger selbst gestellt werden. Natürlicherweise ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß in einem Bestande, in dem die Streptokokkenmastitis enzootisch herrscht, neu auftretende, auf Grund einer der indirekten Methoden in Frage kommende Verdachtsfälle von Mastitis als auf gleicher ätiologischer Grundlage beruhend angenommen werden können, wie ja auch bei genügender Erfahrung das Melkpersonal sehr wohl imstande sein dürfte, im Laufe der Zeit in solchen Beständen Fälle zu erkennen,

welche die ersten Erscheinungen zeigen. Für die einwandfreie Vorhersage und die genaue epizootiologische Kontrolle ist jedoch im Einzelfalle der Nachweis des Erregers erforderlich, der auch stets allein die sicherste und zeitigste Diagnose gestattet.

Fortgeschrittene Fälle sind klinisch verhältnismäßig leicht zu erkennen. Es kommt ziemlich regelmäßig zur Atrophie und Verhärtung des betroffenen Viertels; die Krankheit endet oft in einer vollständigen Verödung. Vorher nimmt das Sekret die bereits geschilderte griesige, später krümelige Beschaffenheit, eine gelbliche bis graue bis ockergelbe Farbe an. Das Sekret ist dann so erheblich verändert, daß es ohne weiteres als krankhaft erkannt wird. Bereits geringere Beimengungen von Eiter, Gerinnseln usw. werden in der Sedimentierprobe von Ernst bequem erkannt. Veraltete Fälle sind an von außen durchfühlbaren Schwielen und Verhärtungen der Zitzenwand zu erkennen. Selbst diese auffällige Veränderungen gestatten jedoch einen sicheren Schluß auf die Ätiologie der Erkrankung nicht.

Die Feststellung der Streptokokken geschieht nach den Regeln der bakteriologischen Technik auf Grund der oben angeführten Merkmale. Der bakterioskopische Nachweis gestattet bei Vorliegen der charakteristischen von Ernst angegebenen Formen die Diagnose „Streptokokkenmastitis“, die biologische Untersuchung den Nachweis der Streptokokkenart, also unter Umständen den Nachweis „Agalactiae-Infektion“, „Epidemicus-Infektion“, „Pyogenes-Infektion“ usw., was für die sanitäre Beurteilung namentlich bei Verdacht einer aus Milchgenuß hergeleiteten Tonsillitis usw. von Bedeutung sein kann.

Der bakterioskopische Nachweis geschieht durch Färbung eines Ausstrichpräparates aus dem Zentrifugenbodensatz mit Hilfe der Gramschen Methode oder mit Methylenblau, wobei die Staketenformen, paarweise Anordnung usw. als charakteristisch für aus dem Euter stammende Streptokokken anzusehen sind. Der kulturelle Nachweis ist nach unseren Erfahrungen am bequemsten in folgender Weise durchführbar: Auf der Saccharose-Alkalialbuminat-Bromkresolpurpur-Agarplatte wird eine geringe Menge des Bodensatzes ausgestrichen; durch weiteres Ausstreichen desselben Spatels auf zwei weiteren Platten wird eine entsprechende Verdünnung erreicht. Von diesen Platten werden Kolonien, die das charakteristische Aussehen der Streptokokkenkolonien aufweisen ( $\frac{1}{2}$ —3 mm Durchmesser, dunkelgoldgelbe bis bräunliche Farbe, umgebender Nährboden undurchsichtig und gelb, Oberfläche der Kolonien stumpf bis mattglänzend, fest bis bröckelig, daher in toto wegschiebbar), werden auf ein kleines Röhrchen mit Raffinose-Alkalialbuminat-Bromkresolpurpuragar unter dem binokularen Mikroskope unter strenger Vermeidung der Berührung benachbarter Kolonien abgestochen. Nach 24stündiger Bebrütung werden diejenigen Stämme weiter untersucht, die Raffinose nicht gespalten haben; die Raffinosevergärer sind nach den bisherigen Befunden unverdächtig, Erreger von erheblichen Mastitiden zu sein (weder *Streptococcus agalactiae*, noch *pyogenes*, noch *epidemicus* spalten Raffinose).

Von der Reinkultur auf Raffinoseagar ausgehend, werden die verdächtigen Stämme auf Lackmusmilch, Methylenblaulmilch, Lactosebouillon und Hippuratbrühe verbracht; die pathogenen Streptokokken, soweit wir dies heute ermessen können, lassen übereinstimmend Methylenblaulmilch unverändert, röten Lackmusmilch und bringen sie innerhalb von 1—3 Tagen zur Gerinnung, wobei

Reduktion im Gerinnsel vom Boden des Röhrchens beginnend allmählich bis etwa zur Mitte der Gerinnselsäule steigen kann, und wachsen in Lactosebouillon in Form feiner Flocken, die an der Wandung oder am Boden des Kulturgefäßes sitzen. Die ursprünglich als vom Rinde stammend anzusehenden Streptokokken spalten die Hippursäure in der Hippuratbrühe innerhalb von zwei Tagen in so erheblichem Maße, daß bei Zusatz der halben Menge 50%iger Schwefelsäure Benzoesäure krystallinisch ausfällt. Die vermutlich vom Menschen stammenden Streptokokkenarten vermögen Hippursäure nicht zu spalten. Von dieser Regel haben wir bisher eine einzige Ausnahme bei einem Rinde gefunden, bei dem der wiederholt zu verschiedenen Zeiten gewonnene Stamm stets vorübergehend Methylenblau Milch reduzierte (Stamm D 218, Klimmer, Haupt und Roots; er wies eine größere Empfindlichkeit gegen Säure auf). Zur weiteren Unterscheidung sind namentlich bei Verdacht auf menschliche Stämme noch die Gegenwart einer Kapsel, das Verhalten in der Brownschen Blutplatte, das End-p<sub>H</sub> in Dextrosebouillon und unter Umständen der Mäuseimpfversuch heranzuziehen; zur Unterscheidung von saprophytischen Streptokokken ist der Kulturversuch bei 10° C von Bedeutung (s. Anhang a und b).

Die Sicherheit der bakterioskopischen und kulturellen Untersuchung, namentlich hinsichtlich einer möglichst frühzeitigen Diagnose, ist bei der letztgenannten Methode erheblich größer als bei der erstgenannten. Nach unseren Ergebnissen (Klimmer, Haupt und Roots) ist hierüber folgendes zu sagen: Von 203 untersuchten Milchproben enthielten 130 Streptokokken, die Saccharose spalteten, 73 keine Saccharose spaltenden Bakterien. Alle Merkmale des *Streptococcus agalactiae* wiesen die aus 109 Milchproben gewonnenen Streptokokken auf, 9 weitere gehörten der oben bereits erwähnten Art von der Mastitiskuh D 218 an, 2 waren der Art *Streptococcus lactis* und die restlichen 10 verschiedenen nicht näher bezeichneten Arten zuzurechnen. Von den 109 Milchproben mit *Streptococcus agalactiae* waren 39 ohne weiteres auf Grund der Ernstschen Formen als mit Galtstreptokokken behaftet anzusehen, 37 weitere nach dem Vorkommen diphtheroider Stäbchenformen verdächtig, der Rest von 33 jedoch vollkommen unverdächtig, Galtstreptokokken zu enthalten. Unter alleiniger Verwendung der mikroskopischen Untersuchung hätten wir also nur 35,8% der Milchproben als sicher mit Galt infiziert, und nur weitere 33,9% als verdächtig bezeichnen können, während die restlichen 30,3% der untersuchten Milchproben, die tatsächlich Galtstreptokokken enthielten, als völlig unverdächtig beurteilt worden wären. Daß auch nicht umgekehrt die bakterioskopische Untersuchung bessere Ergebnisse hat als die kulturelle, geht daraus hervor, daß von den 73 kulturell negativen Milchproben (keine Saccharose spaltende Kolonien aufgegangen) keine einzige typische Formen und nur eine verdächtige Formen bei der bakterioskopischen Untersuchung erkennen ließ. Unter 111 bakterioskopisch unverdächtigen Milchproben wurden mit dem Kulturverfahren 33 festgestellt, die den *Streptococcus agalactiae* enthielten. Aus unseren Beobachtungen geht aber überdies die große Sicherheit hervor, mit der man aus dem Vorkommen von typischen Formen (Ernst) auf das Vorliegen einer Streptokokkenmastitis schließen kann; von 45 bakterioskopisch positiven Milchproben enthielten 39 Galtstreptokokken, die restlichen 6 stammten von der Kuh D 218. Selbst der hohe Wert der verdächtigen Formen ist aus den Ergebnissen zu entnehmen, da unter insgesamt 47 verdächtigen Proben

37 Galtstreptokokken enthielten. Hingegen lassen die bakterioskopisch negativen Befunde die außerordentliche Überlegenheit der kulturellen über die bakterioskopische Methode deutlich erkennen. Auch Pröscholdt (1928) fand mit der kulturellen Untersuchung mindestens noch einmal so viel Fälle als mit der mikroskopischen allein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß

1. die klinische Untersuchung durch die Geschmacksprobe, die Melkprobe, die Katalaseprobe und die Sedimentierprobe nach Ernst und

2. die Laboratoriumsuntersuchung durch die Trommsdorfsche Eiterprobe und die Chlorbestimmung nach Drost unterstützt werden kann,

3. die ätiologische Diagnose Streptokokkenmastitis in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle mit ziemlicher Sicherheit durch die bakterioskopische Untersuchung, in den restlichen Fällen aber nur durch die kulturelle Untersuchung und

4. die Unterscheidung der Art der verursachenden Streptokokken nur durch ein genaues Studium der biologischen Eigenschaften der gefundenen Stämme gesichert werden kann.

#### 4. Der Verlauf der Galtinfektion beim einzelnen Tiere

führt oft zum Milchversiegen, zur Agalactie. In vielen Fällen jedoch hat die Infektion keinerlei Folgen, abgesehen vielleicht von der bei der Kuh Blümeli von Steck ausführlich beschriebenen Abweichung beim Trockenstellen. Die agalaktisch gewordenen Drüsen oder Drüsenteile können in der nächsten Lactationsperiode wiederum normales Sekret geben. Spontane Heilungen über die Trockenperiode hinweg kommen also vor, während solche innerhalb derselben Lactationsperiode selten sind. Daß für die Beurteilung der Heilung nur der negative Kulturversuch ausschlaggebend sein kann, sei angesichts verschiedener Mitteilungen über Heilung auf Grund rein klinischer oder mikroskopischer Sekretuntersuchung ausdrücklich hervorgehoben.

Die Krankheitsentstehung ist bereits in den vorherigen Absätzen gelegentlich kurz gestreift. Bei den nur seltenen Einbrüchen von Streptokokken in das Interstitium und in die Epithelzellen (Stark) und bei dem überwiegenden Vorkommen in dem das Lumen der Alveolen und Ausführungsgänge erfüllenden Sekrete kann man an einer direkten Wirkung der Streptokokken auf das Eutergewebe selbst unter Berücksichtigung des chronischen Verlaufes wohl zweifeln. Inwieweit Giftstoffe des Streptokokkus eine Rolle spielen, kann nicht gesagt werden, weil derartige Stoffe einwandfrei bisher beim Streptococcus agalactiae nicht nachgewiesen sind. Bedenkt man weiter, daß bei zahlreichen Versuchen durch Infusionen von möglichst reizlosen Desinfizientien immer wieder festgestellt worden ist, daß die Euterepithelien selbst auf sehr geringe chemische Reize mit katarrhalischen Entzündungen antworten, so ist wohl daran zu denken, daß die durch die Streptokokken veränderte Milch des Euters entweder allein oder unter Mitwirkung von unbekanntem in die Milch abgegebenen Stoffwechselprodukten des Streptokokkus die Ursache der Funktionsänderung der Epithelien oder der anatomischen Veränderungen der Ausführungsgänge darstellt. Die langsame Entstehung der Veränderungen, das Parallelgehen von Streptokokken- und Leukocytenzahl mit den Veränderungen der Milch und der Epithelien gibt einen einwandfreien Hinweis nicht, welcher der beiden vermuteten

Reize die Krankheitserscheinungen verursacht. Wir neigen der Meinung zu, daß der Reiz, den die veränderte Milch ausübt, sicherlich bei der Entstehung der Krankheit erheblich mitbeteiligt ist. Für diese Annahme spricht unseres Erachtens das Fehlen einer Inkubationszeit bei starker Infektion, die geringen anatomischen Befunde, die Unfähigkeit des *Streptococcus agalactiae* in irgendwelchem Gewebe — einschließlich den Euterepithelien — sich längere Zeit halten zu können. Nur in der Milch findet der *Streptococcus agalactiae* dauernd seine Lebensbedingungen; das trockenstehende Euter von Kühen, das unentwickelte von Kalben scheint refraktär gegen die Infektion zu sein [Carpenter (1922)]. Von Interesse ist das Verhalten der Streptokokken im trocken gestellten Euter, in dem an Stelle des normalen Eutersekretes der Milch, eine wesentlich anders geartete Flüssigkeit tritt. Hier findet der *Streptococcus agalactiae* offensichtlich keine günstigen Lebensbedingungen. Seine Anzahl geht erheblich zurück und es ist eine bekannte Tatsache, daß in der Trockenzeit Selbstheilungen erfolgen können (Leipert). Die vielfach angenommene Gegenwirkung von Leukocyten und Streptokokken (Zschokke, Steck u. a.) in der Hinsicht, daß das Anwachsen der Streptokokkenzahl eine Erhöhung der Leukocytenzahl zur Folge habe, und daß die Streptokokken- und Leukocytenzunahme von einer Streptokokken- und Leukocytenabnahme abgelöst werde usw. schließt die Annahme einer direkten Mitwirkung der Streptokokken beim Zu- und Abnehmen der Leukocytenzahlen nicht ohne weiteres in sich, da selbstverständlich viele Streptokokken auch eine erheblich veränderte Milch bedingen und wenige Streptokokken eine nur geringe Milchveränderung bewirken können. Die Frage der eigentlichen direkten Ursache der Veränderungen des Euters im Verlaufe des gelben Galtes, sowie die Frage, warum eine Agalactie, die derjenigen der normalen Agalactie nach einer Lactationsperiode sehr ähnlich ist, überhaupt eintritt, erscheint uns noch nicht einwandfrei geklärt und bedarf noch der Untersuchung im Versuche.

Bereits oben ist kurz die Gegenwirkung des Euterepithels und der allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus gegen die durch die Streptokokken unmittelbar oder mittelbar bedingten Reize angedeutet. Es ist noch die Frage zu erörtern, in welchem Maße eine Immunität anzunehmen ist. Handelt es sich beim Galt nur um ein Leben der Streptokokken im Sekrete des Euters und besteht die Schädigung nur in der Einwirkung des veränderten Sekretes auf die Euterepithelien, so kann selbstverständlich von einer Immunität nicht die Rede sein. Soweit gegen die Infektion und ihre Folgen gerichtete Abwehrvorrichtungen in Funktion treten, fallen sie dann unter den Begriff der unspezifischen Resistenzerhöhung. Alle Untersuchungen über Allergie oder Immunität beim unbehandelten gelben Galte sind in den Versuchen, die Beckel und Detlefsen in unserem Institute anstellten, ergebnislos verlaufen; auch Agglutinine konnten Dohme und Wagner in unserem Institut nicht in einer spezifischen Steigerung gegenüber den Normalwerten feststellen. Über künstliche Immunisierung liegen eine Reihe außerordentlich widersprechender Ergebnisse vor (s. u.). Auch hierbei konnte bisher eine humorale Immunität oder eine Allergie noch nicht einwandfrei nachgewiesen werden. Untersuchungen über die nach unseren Kenntnissen vielleicht am meisten zu vermutenden Opsonine und Bakteriotropine liegen bisher noch nicht vor. Aus mehrfachen Beobachtungen verschiedener Autoren geht mit hoher Wahrscheinlichkeit

hervor, daß den Leukocyten bei der Vernichtung der Streptokokken im Eutersekret eine erhebliche Rolle zukommt. Es ist bereits oben auf das abwechselnde Anwachsen und Abklingen der Streptokokken und Leukocyten hingewiesen worden. Es sei hier als Beispiel auf eine Angabe Zschokkes verwiesen, der zwei Kühen in verschiedene Viertel verschiedene Stämme teils vielgliedriger, teils weniggliedriger Streptokokken injizierte und den weiteren Verlauf beobachtete. Ziemlich regelmäßig stieg innerhalb von 6 Stunden p. inf. die Temperatur auf 39,7—41,2°, ging aber in den folgenden 12 Stunden wieder zur Norm zurück; schon nach 24 Stunden war die Milchmenge bedeutend reduziert und eitrig Bodensatz trat regelmäßig bereits wenige Stunden nach der Infektion im Sekrete auf. Bei beiden Tieren hatte demnach die Infektion gehaftet. Die nebenher bestehenden akuten Erscheinungen (erhöhte Wärme, Schwellung) verloren sich in wenigen Tagen bei beiden Kühen. Das Tier, das anfänglich größere Milchreduktion und stärkeres Fieber aufgewiesen hatte, ließ bereits am zweiten Tage nach der Infektion zahlreiche phagocytierte Streptokokken erkennen und der Fall „heilte“ in 10—16 Tagen in allen Vierteln ohne weiteres aus. Das andere Tier ließ irgendwelche Phagocytose dauernd vermissen, das Sekret wurde in allen Vierteln schleimig-eitrig und es zeigte sich keine Tendenz zur Besserung. Zschokke nimmt an, daß die Reaktionsfähigkeit des tierischen Organismus maßgebend ist dafür, ob der einzelne Galtfall „ausheilt“ oder nicht, während der Streptokokkus (seine Virulenz usw.) hierfür weniger bedeutungsvoll zu sein scheine. Bei der einen Kuh waren die Phagocyten imstande, Streptokokken des gelben Galtes ohne Rücksicht auf den Stamm in allen Vierteln in sich aufzunehmen, während die Leukocyten der anderen Kuh in keinem der vier Viertel irgendeinen Stamm Streptokokken zu phagocytieren vermochten. Man könnte annehmen, daß diese offenbar vom Wirtsorganismus abhängige Eigenschaft eine Auswirkung der Immunität ist, wenn ihre Spezifität nachweisbar wäre. Wenn man also bei der Streptokokkenmastitis eine Immunität überhaupt annehmen will, so scheint sie sich nach den Befunden Zschokkes und anderer Autoren tatsächlich durch die Begünstigung einer erheblichen Phagocytose auszuwirken; da sie auf allen vier Vierteln ohne Rücksicht auf den zur Infektion dienenden Stamm wirksam war, so ist auch eine im Organismus des betreffenden Wirtes allgemein vorhandene Tendenz der Leukocyten für die Phagocytose dieser Streptokokken anzunehmen; derartige die Phagocytose begünstigende Immunkörper sind die Opsonine und die Bakteriotropine. Einer solchen allgemeinen Annahme stehen jedoch Untersuchungsergebnisse Stecks entgegen, der vielfach bei demselben Tiere in verschiedenen Vierteln unregelmäßige nicht gleichsinnige Schwankungen der Streptokokken- und Leukocytenzahlen gefunden hat, so daß eine den Gesamtorganismus betreffende spezifische Widerstandsfähigkeit bei diesen Fällen — es handelt sich vorwiegend um Streptokokkenträger ohne ersichtliche Erscheinungen — nicht in Betracht zu kommen scheint. Dies wird durch weitere Ergebnisse Stecks, nach denen z. B. die Größe der unspezifischen Hemmung des *Bacterium prodigiosum* durch das Sekret streptokokkeninfizierter Euterviertel als ein der Leukocytenzahl gleichwertiges Maß des Reizeffektes dienen kann, belegt. Nach den Angaben von Steck, auf dessen umfangreiche und sehr interessante Untersuchungen hier nicht im einzelnen eingegangen werden kann, ist der Zustand des Streptokokkenträgers etwa mit dem Zustand der sog. labilen Infektions-

immunität zu vergleichen, wie wir sie namentlich bei Protozoenerkrankungen annehmen, wobei jedoch jedes Euterviertel für sich unabhängig von den anderen Vierteln ist. Bei der Resistenz des Euters gegen Galt handelt es sich nach Steck nicht um eine echte spezifische Immunität, sondern um eine unspezifische Resistenz, deren Größe vollkommen parallel der Leukocytenzahl geht. Die Streptokokkenträger beharren in diesem labilen Gleichgewichtszustande, der nach Steck einen hohen Grad von Stabilität haben soll, während die Entstehung des gelben Galtes durch eine Hemmung der Bildung von Reaktionsprodukten durch eine zu geringe Reaktionsfähigkeit des betreffenden Rindes und eine Heilung durch eine verstärkte Bildung solcher Produkte zu erklären sein würde.

Die Annahme einer Infektionsresistenz im streptokokkentragenden Euter steht mit der Tatsache in Einklang, daß mangelhaftes Ausmelken, Aussetzen einer Melkzeit oder irgendwelche andere das Euter treffende Schädigungen den labilen Gleichgewichtszustand zu erschüttern vermögen, d. h. das Streptokokkenträgertum in gelben Galt überführen können. Steck selbst hebt allerdings bei Anerkennung zahlreicher Schwankungen die individuell ziemlich erhebliche Stabilität dieses Gleichgewichtszustandes hervor. Gegen das Bestehen einer an das Plasma gebundenen Immunität spricht bis zu einem gewissen Grade auch die Empfänglichkeit eines Euterviertels bei bereits bestehender Infektion auf einem anderen Viertel des gleichen Tieres ohne Rücksicht auf das Stadium der Erkrankung.

Soweit wir uns zur Zeit ein Bild über die Verhältnisse der gegenseitigen Beeinflussung von Mikro- und Makroorganismus bei ihrem Zusammentreffen im Euter machen können, scheinen vorwiegend unspezifische örtliche Resistenz des Euters und eine noch unbekannt dem Individuum eigene Widerstandsfähigkeit der nur wenig aktiven Aggressivität des Streptokokkus gegenüberzustehen. Diese Verhältnisse bedürfen aber ebenso wie die Gesamtfrage der Krankheitsentstehung des gelben Galtes einer weiteren Klärung durch den Versuch.

### 5. Der gelbe Galt als Seuche.

Bereits die älteren schweizerischen Tierärzte haben den gelben Galt sporadisch und seuchenhaft auftreten sehen und Guillebeau unterschied hiernach sogar zwei verschiedene Erreger. Da wir für den gelben Galt eine ätiologische Begriffsbestimmung annehmen, so kann eine derartige Unterscheidung in zwei verschiedene Krankheiten heute nicht mehr in Frage kommen; hingegen müssen wir heute von einem sporadischen und enzootischen Auftreten des gelben Galtes sprechen. Der Grund, warum in manchen Beständen der gelbe Galt sporadisch, in anderen enzootisch auftritt, ist unseres Erachtens nicht im Erreger, sondern in anderen die Ansiedlung im Euter und die Verbreitung von Tier zu Tier begünstigenden Umständen zu suchen. Unter der Pathogenese des gelben Galtes (S. 413 ff.) ist auf die Wechselbeziehung der Streptokokken zu seinem Wirte bereits Bezug genommen worden. Daß überdies auch besondere Veranlagungen im Bau des Euters in Betracht kommen können — Steck weist z. B. auf die oben bereits erwähnten Verengerungen und Erweiterungen der Milchkanäle (Rubeli) hin, die sicherlich ein Haften der Infektion begünstigen können — ist nicht von der Hand zu weisen. Darunter dürften jedoch kaum die sog. „hartmelken“ Tiere fallen, die nach Angaben schweizerischer Tierärzte sich nicht in erhöhtem

Verhältnisse unter den mit Galt befallenen Tieren befanden. Sicherlich haben wohl alle, die sich mit Galt des näheren befaßt haben, in stark verseuchten Beständen stets einige — auch ältere — Kühe gefunden, die sich trotz jahrelanger Gefährdung stets frei von jeder Infektion gehalten haben, also auch nie Streptokokkenträger geworden sind. Wir haben solche Fälle oft beobachten können. Die Annahme, daß das Euterkanalsystem dieser Tiere in besonderem Maße gleichmäßig weit sei und keine erheblichen Verengerungen trage, die ein Haften der Streptokokken begünstigen, würde für solche Fälle eine gute Erklärung bieten. Man könnte sogar daran denken, daß vielleicht derartige Eigenschaften vererblich seien und daß man versuchen könnte, durch Auswahl eine Generation weniger empfänglicher Rinder heranzuziehen, wie Götze (1928) auf diesen Punkt inzwischen besonders hingewiesen hat. Die starken Windungen, die das Kanalsystem des Euters bei seiner Entstehung, namentlich während der ersten Trächtigkeit erhält, werden bei den hohen Milchleistungen, auf die unsere Tiere gezüchtet worden sind, wohl ins Abnorme gesteigert sein und in besonders hohem Maße derartige Verengerungen und Erweiterungen aufweisen. Hiermit steht in Übereinstimmung, daß namentlich Tiere mit den höchsten Milchleistungen besonders empfänglich sind. Jedenfalls ist es gar nicht von der Hand zu weisen, daß anatomische Mißverhältnisse, vielleicht herangebildet durch einseitige Leistungsauslese, eine individuelle oder rassige Veranlagung zur Erkrankung an gelbem Galt geschaffen haben, wenn uns auch Untersuchungen über die Verbreitung des gelben Galtes in besonders hochgezüchteten Milchlinien nicht bekannt sind. Für den gelben Galt als Seuche würde sich eine solche hohe, anatomisch begründete Empfänglichkeit in einem Bestande von Milchleistungskühen wohl auswirken können.

Begünstigend auf das Haften der Infektion wirken wahrscheinlich außer der individuellen angeborenen Veranlagung (Kühe mit hoher Milchleistung) noch äußere Einflüsse. Zu diesen sind zu rechnen Traumen, die in Gestalt von unebenem Stallpflaster, Stößen, Verletzungen der Zitze usw. entweder eine Bewegung des Eutersekretes entgegen dem Milchstrome, Sekretstauungen oder die Erstinfektion zu begünstigen geeignet erscheinen. Hierzu sind auch Infektionskrankheiten zu rechnen, die mit einer meist vorübergehenden Milchstauung zu verlaufen pflegen. Die Aphthenseuche der Rinder (Maul- und Klauen-seuche) ist in dieser Hinsicht besonders beschuldigt worden. Aber auch alle anderen fieberhaften Erkrankungen der Rinder bedingen zumeist eine vorübergehende Sekretionsstörung, die auf das Entstehen des gelben Galtes begünstigend wirkt. Hingegen scheint nach Carpenters (1925) Untersuchungen der Abortusbacilleninfektion des Euters eine begünstigende Wirkung nicht zuzukommen. Unter 61 Milchproben, von durch alpha-hämolytische Streptokokken verursachten Mastitiden, enthielten nur zwei Abortusbacillen (Meerschweinchenversuch). Pröscholdt äußert eine entgegengesetzte Ansicht ohne Begründung.

Einer besonderen Besprechung bedarf der Einfluß, den das Melken auf das Entstehen des gelben Galtes auszuüben imstande ist. Auch hier bestätigt die Erfahrung die begünstigende Wirkung der Sekretstauung im Euter. Kühe mit hohen Milchleistungen werden vielfach auf Grund der Erfahrung dreimal täglich gemolken und werden besonders guten Melkern anvertraut, die vor allen Dingen vollständig auszumelken verstehen. Sekretstauungen infolge ungenügenden oder vollständig unterbleibenden Ausmelkens verursachen, wie es

die Versuche Stecks mit der Streptokokkenkuh Blümeli zeigen, bei Streptokokkenträgern mit Gewißheit einen Anfall von gelbem Galt, wie andererseits Kühe im Anfangsstadium des gelben Galtess vielfach durch systematisches öfteres Ausmelken von der Infektion befreit werden können (s. u. Bekämpfung). Seuchenhaftes Vorkommen von gelbem Galt kann, wenn genügende Infektionsgelegenheiten geboten werden, durch ungenügendes Ausmelken — nur zweimaliges Melken von Tieren mit hoher Leistung, oder durch überhaupt unvollständiges Melken — leicht zu sehr schweren Verlusten führen. In infizierten Beständen kann im Anschluß an eine fieberhafte Allgemeinerkrankung (Aphthenseuche) eine plötzliche Steigerung der Krankheitsfälle auftreten.

Die hauptsächlichste Voraussetzung eines massenhaften Vorkommens von gelbem Galt ist jedoch unter allen Umständen die Verschleppung des Infektionsstoffes. In den Bestand eingeschleppt wird der Erreger des gelben Galtess wohl vorzüglich durch den Zukauf einer Kuh, die Streptokokken im Euter beherbergt, sei es daß Galt im Anfangsstadium besteht, sei es daß irgendwelche Erscheinungen der Krankheit fehlen. Wiederholt haben wir bei als garantiert frei von Galt gekauften Kühen, unmittelbar nach dem Kaufe durch die Kultur und vielfach nur wenige Tage später auch mikroskopisch Galtstreptokokken feststellen können. Es ist demnach die Einschleppungsgefahr als außerordentlich hoch anzuschlagen. Die Weiterverbreitung im Bestande ist unter der Annahme der allein als wahrscheinlich geltenden Eintrittspforte über den Zitzenkanal wohl hauptsächlich von dem Grade der Melkhygiene abhängig, die in dem betreffenden Bestande geübt wird. Nach unseren bisherigen Kenntnissen kommt der Übertragung durch die Hand des Melkers die allergrößte Bedeutung zu. In vielen Beständen wird die Benetzung der Hände durch das sog. „Anspritzen“ durchgeführt, d. h. die ersten Striche werden in die Hände gemolken, die mit dieser Milch angefeuchtet werden. Obwohl genauere Untersuchungen über die Lebensfähigkeit des *Streptococcus agalactiae* in der Hand des Melkers nicht vorliegen, lehrt die Erfahrung, daß das Anfeuchten der Hände mit Milch die Verbreitung des gelben Galtess besonders begünstigt. Aber selbst bei Verwendung eines einwandfreien Einfettungsmittels (neutrale Vaseline, Lanolinalbe usw.) ist eine gewisse Benetzung der Hände mit Milch beim Melken nicht immer zu vermeiden, so daß bei bestehenden Infektionen des Euters mit Streptokokken die Weiterverschleppung vom infizierten Tier auf gesunde immer noch möglich ist, wenn nicht besondere Vorkehrungen getroffen werden (Reihenfolge der Kühe, Desinfektionsmaßnahmen). Neben dieser hauptsächlichlichen Verbreitungsart kommt wohl der Infektion des Euters vom Boden aus nur eine untergeordnete Rolle zu, da das Melken kranken Sekretes in die Streu wohl kaum noch geübt wird. In den Beständen, wo dies noch getan wird, kann auch diese Unsitte zur Verbreitung des gelben Galtess beitragen. Daß in erheblichem Umfange beim Liegen der Kühe Sekret spontan abfließt und die Einstreu und den Stallboden verunreinigt, dürfte nur dort in Betracht kommen, wo Tiere mit höchsten Milchleistungen in großen Zwischenzeiten gemolken werden. Hingegen ist rohes Melken (Strippen, Knebeln), durch das Verletzungen und Wunden der äußeren Haut oder der inneren Auskleidung der Zitze verursacht werden, nicht selten der äußere Anlaß zur Verbreitung der Streptokokkenmastitis. Es ist unbedingt von einer guten Melkhygiene zu verlangen, daß Verletzungen dieser Art vermieden werden.

Ob einer Übertragung auf anderem Wege als über die Zitze eine Bedeutung zukommt, ob insbesondere die Infektion per os, wie sie Guillebeau zuerst, neuerdings u. a. Sachweh usw. angenommen hat, eine Rolle spielt, kann z. Zt. nicht endgültig ausgeschlossen werden, wenschon diese Infektionspforte sehr unwahrscheinlich ist.

Gehäuftes Auftreten des gelben Galtcs wird demnach begünstigt:

1. durch fehlerhaftes Vorgehen beim Melken (Benetzen der Hand mit Milch, mangelnde Desinfektion der Hände, ungenügendes Ausmelken, zu große Melkzwischenpausen bei Kühen mit hoher Milchleistung, rohes Melken, sowie Strippen und Knebeln usw., wodurch äußere und innere Verletzungen gesetzt werden usw.),

2. durch die Milchsekretion und Sekretentleerung störende Einflüsse außer ungenügendem Ausmelken (fieberhafte Erkrankungen der Milchtiere, mechanische Einwirkungen auf das Euter, Verengerungen und Erweiterungen der Euterführungsgänge usw.),

3. durch geringe Reaktionsfähigkeit des Eutergewebes (oder des Gesamtorganismus?).

## 6. Hygienische Maßnahmen gegen den gelben Galt.

Aus den obigen Angaben sind im großen und ganzen die Vorbeugemaßnahmen gegen den gelben Galt zu entnehmen. Sie bestehen zunächst in größter Vorsicht bei der Einstellung neuer Kühe in den Bestand. Nach unseren heutigen Kenntnissen ist unbedingt zu verlangen, daß in galtfreie Bestände nur solche Rinder eingeführt werden sollten, die auf Grund einer genauen bakteriologischen Untersuchung (mittels Kultur) als frei von Galtinfektion befunden worden sind. Zur Verhinderung der weiteren Verbreitung im Bestande ist zunächst eine einwandfreie Melkhygiene durchzuführen (Verwendung von Vaseline usw. zum Einfetten der Hände, Desinfektion der Hände zwischen dem Melken von zwei Kühen, sachgemäßes, schonendes Melken, verdorbenes Sekret in besonderes Gefäß melken und unschädlich beseitigen). Einschieben eines dritten Melkens bei Tieren mit sehr hohen Milchmengen gleichmäßige Verteilung der Melkzeiten auf die 24 Stunden des Tages (s. Rast, S. 358), stets volles Ausmelken aller Kühe außer beim Trockenstellen, das während einer längeren Zeit allmählich zu geschehen hat, vermögen den Prozentsatz der Krankheitsfälle herabzusetzen. Weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, ob auch durch Zuchtauslese eine resistenterere Rasse von Rindern gezüchtet werden kann.

Auf hygienischen Methoden beruhende Tilgungsmaßnahmen des gelben Galtcs haben sich auf eine systematische, in bestimmten Zwischenräumen durchzuführende bakteriologische Untersuchung der Eutersekrete aller Kühe des Bestandes, getrennte Aufstellung der offenbar kranken und der Streptokokkenträger, sowie der gesunden Tiere zu erstrecken. Es sind die einzelnen Abteilungen entweder von verschiedenen Melkern zu versorgen oder es sind wenigstens bei jedem Melken zuerst die gesunden Rinder, anschließend die Streptokokkenträger und endlich zuletzt die kranken Tiere zu melken. Hierbei ist eine möglichste Vergrößerung der gesunden Abteilung anzustreben. Selbstverständlich ist darauf zu achten, daß die Melkhygiene einwandfrei ist. Im einzelnen würde etwa so vorzugehen sein, daß nach der erstmaligen Trennung

in drei Abteilungen, die am ärgsten betroffenen und wirtschaftlich wenig wertvollen Galttiere aus dem Bestande entfernt werden. Bei trächtigen Tieren bedarf es zu dieser Entscheidung einer Aufrechnung, ob das zu erwartende Kalb die Kosten des Futters bis zur Geburt etwa zu tragen imstande ist. Hierbei ist vielleicht noch in Rechnung zu setzen, daß eine gewisse Aussicht besteht, daß die früher galtkrank gewesene Kuh nach der Trockenperiode gesund sein kann. Wie groß diese Möglichkeit ist, läßt sich allgemein nicht sagen, da es von der Dauer der Trockenperiode und vielen uns bisher unbekanntem Umständen abhängig zu sein scheint; im allgemeinen haben wir gefunden, daß eine lange Trockenperiode die Ausheilung begünstigt. Bisweilen haben wir aber auch Kühe gesehen, die trotz langer Trockenperiode nach dem Kalben keinen Tropfen Milch, sondern nur eine geringe Menge streptokokkenhaltigen Sekretes gaben. Die gesunde Abteilung ist in regelmäßigen Zwischenräumen von etwa 3 Monaten bakteriologisch auf Streptokokken zu untersuchen, wobei es nach unserer Erfahrung ausreichend ist, das Gemelke von 4—5 Kühen zusammen zu untersuchen. Die Gemelke frischmilchender Kühe sind möglichst bald (etwa 5 Tage nach der Geburt) einer bakteriologischen Untersuchung zu unterziehen, nachdem sie die Tage vorher gesondert unter Vermeidung irgendwelcher Infektionsgefahr von den infizierten Tieren her gemolken worden waren. Wird die Milch frei von Streptokokken befunden, so ist die Kuh der gesunden Abteilung beizugesellen. Durch diese Maßnahme werden alle Tiere, die während der Trockenperiode gesundet sind, einer erneuten Ansteckung in der neuen Milchperiode entzogen.

Über das Ergebnis eines derartigen Versuches, den wir zur Zeit laufen haben, können wir bisher nur sagen, daß die gesunde Abteilung in der Versuchszeit von etwa 9 Monaten bereits angewachsen ist; ein Endergebnis liegt noch nicht vor; wir enthalten uns vorläufig irgendeines Werturteiles über dieses Verfahren. Bedenkt man aber, daß Richter durch wöchentlich durchgeführte Geschmacksproben und anschließende Entfernung der verdächtigen Tiere ein Weitergreifen des Galtes verhindern konnte, so ist es wohl anzunehmen, daß unser Versuch erfolgreich sein wird.

## 7. Immunisierungsversuche.

Unter der Annahme, daß es eine spezifische Immunität gegen Galt gebe, hat man versucht auch mit spezifischen Impfungen gegen diese Infektionskrankheit vorzugehen. Im großen und ganzen spricht vieles mehr gegen eine solche Annahme als für sie. Es sei in diesem Zusammenhange nur nochmals darauf hingewiesen, daß die Infektion auf einem Viertel nicht gegen eine solche der anderen schützt, daß in den verschiedenen ergriffenen Vierteln eine ganz verschiedene Neigung zum Abklingen oder Anschwellen der Krankheit bestehen kann und daß nur wenige Beobachtungen für das Bestehen einer dem Gesamtorganismus eigenen Tendenz zur Abheilung (Zschokke; vielleicht auch Heiltendenz über Trockenperiode) zu sprechen scheinen.

Bekämpfungsverfahren mit Impfungen sind seit langer Zeit bereits von verschiedener Seite versucht worden. Man hat sowohl therapeutisch als auch prophylaktisch gegen den gelben Galt geimpft; leider sind die Ergebnisse im allgemeinen nicht in einer solchen Weise nachgeprüft worden, daß sie unseren

heutigen Anforderungen entsprechen. Namentlich hat man sich zumeist begnügt, das Verschwinden der klinischen Symptome und eine Besserung der wirtschaftlichen Nutzung der geimpften Tiere als Erfolg zu buchen, ohne durch bakteriologische Untersuchung den Erfolg der spezifischen Wirkung auf die Streptokokken nachzuprüfen. Es erübrigt sich deshalb im großen und ganzen auf die verschiedenen Berichte über die Impfungen gegen Galt einzugehen. Die Methoden sind etwas voneinander abweichend. Als einfachste Methode ist wohl eine der Pyoimpfung der Franzosen angepaßte Methode zu bezeichnen, bei der das der Kuh entnommene eitriges Sekret unmittelbar dem Tiere subcutan injiziert wird (Huynen, Frühwald). Die Erfolge sind angeblich gut. Für die praktische Durchführung dürfte es erforderlich sein, streng darauf zu achten, daß nicht versehentlich eine Mastitis anderer Ätiologie als Streptokokkeninfektion in dieser Weise behandelt wird; nur der *Streptococcus agalactiae* ist unbedenklich subcutan einzuspritzen. Die Staphylokokken, *Pyogenesbacillen*, Colibakterien usw. verursachen dagegen subcutane Eiterungen, unter Umständen auch weitere Komplikationen. Diese Pyoimpfung hat sicherlich den Vorzug, die Möglichkeiten einer Doppelwirkung in sich zu schließen. Es wird möglicherweise eine Antikörperbildung gegen den Erreger selbst als auch gegen die Leukocyten (Leukocytolyse?) und eine unspezifische Resistenzhöhung (Caseinwirkung) bewirkt. Die Pyoimpfung ist u. a. von Götze nachgeprüft worden. Götze (1928) verwendet zu seinen Versuchen das Sekret der erkrankten Kuh, das er einige (6—8) Stunden der Einwirkung von Yatren (2%) oder Formalin (0,1%) ausgesetzt hat und injiziert mindestens dreimal in Abständen von 14 Tagen subcutan am Halse. Es ist ihm nicht gelungen, eine Heilung herbeizuführen, eine Besserung des Sekretes war feststellbar.

Mit reinem Kulturmaterial ist wohl zuerst von Payne und von Reid eine Immunisierung versucht worden. Später hat Wild in unserem Institute in gleicher Richtung einige Versuche mit abgetöteten Streptokokken angestellt. Die Heilerfolge waren in zwei Beständen (7 bzw. 2 kranke Kühe), wo gleichzeitig gute Melkhygiene und öfteres Ausmelken durchgeführt wurde, gut, in einem weiteren Bestande bei 9 Tieren mittelmäßig (5 geheilt). Die Schutzimpfversuche hatten versagt; von 8 einmal geimpften sind später 4, von 19 je dreimal geimpften 11 in der Folge erkrankt. Die Kontrolle geschah mit der Trommsdorfschen Leukocytenprobe verbunden mit dem bakterioskopischen Nachweise der Streptokokken; Kontrolltiere fehlen. In der neueren Zeit hat Carpenter (1922) vergeblich versucht seine zu Infektionsversuchen benützten Rinder durch subcutane Injektionen von toten Erregern gegen die Infektion zu schützen oder bestehende Infektionen günstig zu beeinflussen. Bei diesen Versuchen hatte er aber gefunden, daß entgegen dem Verhalten von Staphylokokken, Colibakterien und *Bacterium pyogenes* aus Mastitiden, die subcutan injiziert Eiterungen verursachten, die Euterstreptokokken subcutan reaktionslos vertragen wurden. Diese Tatsache hat Carpenter dann bei seinen weiteren Impfungen verwertet, indem er hierbei lebende Streptokokken des Alphasubtypes subcutan injizierte. In zwei Beständen wurden insgesamt 123 Kühe prophylaktisch mit 2, 5 und 8 ccm einer dünnen Aufschwemmung von lebenden Galtstreptokokken wiederholt in Abständen von zwei Tagen subcutan vorbehandelt; während 228 Kühe unbehandelt blieben. Nach der Impfung erkrankten 34 (15%) von den Kontrollen und 12 (10%) von den geimpften Tieren. Der Ausgang der Mastitiden war bei den

Tieren des einen Bestandes, die keiner weiteren Heilbehandlung unterworfen wurden, folgender: von den 5 geimpften Tieren zeigten 4 vollständige Heilung, bei einem blieb 1 Viertel verödet; von den 8 Kontrolltieren zeigten 4 je ein verödetes Viertel, 2 vollständig verödete Euter, 1 war geheilt und 1 war in Heilung begriffen. Im anderen Bestande wurden die erkrankten Tiere zum Teil einer Heilimpfung unterzogen: von den schutzgeimpften sind 4 ohne Heilimpfung geheilt, 2 sind heilgeimpft und hinsichtlich des Ausganges fraglich, 1 hat in der neuen Lactationsperiode ein atrophisches Viertel aufgewiesen, von den zuvor nicht schutzgeimpften Kühen sind 10 mit lebenden Streptokokken heilgeimpft und gesundet, von weiteren 12 anders behandelten sind 6 geheilt worden, von den übrigen ist aus dem Berichte nichts zu ersehen. Etwa 6 Monate nach der Impfung waren von je 20 geimpften bzw. ungeimpften 16 bzw. 9 Streptokokkenträger; da vorher eine Untersuchung der Rinder auf Kokkentragertum nicht stattgefunden hatte, kann aus diesem Ergebnisse ein Schluß auf eine Schädigung infolge der Impfung nicht gezogen werden. Kühe mit Milchhöchstleistungen, die Streptokokkenträger waren und regelmäßig am Ende der Trächtigkeit eine erhebliche Mastitis „physiologischer Art“ aufwiesen, sind anfangs mit abgetöteten, später mit lebenden Streptokokken der betreffenden Art geimpft worden. Irgendwelche Schädigungen bei der folgenden Geburt sind nicht beobachtet worden. Es wurde volle Wirkung erzielt; die Mastitiden sind nicht wieder aufgetreten. Ein Vergleich der Behandlungsweise mastitiskranker Kühe einerseits mit Impfungen, andererseits mit Bähungen und Arzneimitteln spricht deutlich zugunsten der Impfungen. In einem Bestande wurden 83,3, in einem anderen 78,6% durch Impfungen geheilt, während bei anderen Heilmethoden nur 15,6 bzw. 35,7% Heilerfolge zu verzeichnen waren.

In eigenen bisher unveröffentlichten Versuchen, die sich etwa in gleicher Richtung bewegten, konnten wir derartig günstige Ergebnisse nicht erreichen. In dem einen Bestande, in dem wir ein Drittel der Kühe mit lebenden, ein Drittel mit abgetöteten Streptokokken vorbehandelt hatten und das letzte Drittel zur Kontrolle unbehandelt ließen, kamen in der Folge klinische Fälle von Galt überhaupt nicht mehr vor. Wir hatten hier gleichzeitig eine strenge Melkhygiene angeordnet, die auch tatsächlich durchgeführt wurde. In einem anderen Bestande, in dem wir ebenso vorgegangen waren, wo aber die Maßnahmen der Melkhygiene überhaupt nicht durchgeführt wurden, war das Ergebnis der prophylaktischen Impfungen nach 9 Monaten folgendes:

| Anzahl der Rinder<br>(davon vor der<br>Impfung infiziert) | Impfung  | Befund 9 Monaten später      |                               |
|---|--|------------------------------|-------------------------------|
|   |  | krank<br>(vorher infizierte) | gesund<br>(vorher infizierte) |
| 22 (11)   | Kontrolle ungeimpft<br>mit lebenden<br>Streptokokken | 4 (1)                        | 18 (10)                       |
| 23 (12)   |  | 10 (4)                       | 13 (8)                        |
| 22 (12)   | abgetötete Streptokokken                             | 7 (3)                        | 15 (9)                        |

Das Bakteriologische und Seruminstitut in Landsberg hat lange Zeit zur Heilbehandlung Streptokokkenserum und zur Schutzimpfung Impfstoffe, die wahrscheinlich abgetötete Streptokokken enthielten, hergestellt. Durch eine

Umfrage hat dann Stieckdorn festzustellen versucht, welches Impfverfahren die besten Ergebnisse aufzuweisen hatte. In 17 Beständen waren stallspezifische Vaccinen verwendet worden. In 2 Beständen waren die Impfungen ergebnislos gewesen; in den übrigen 15 Fällen gelang es, die Seuche zum Stillstand zu bringen und in einigen Fällen auch eine Heilwirkung zu entfalten. Eine genauere Kontrolle der geimpften Tiere scheint nicht stattgefunden zu haben; Angaben über gleichzeitig erfolgte oder unterbliebene Melkhygiene fehlen.

Über auffallend günstige Erfolge berichtet Lentz ohne Angabe von Einzelheiten: „Durch subcutane Einverleibung der nach unserem Verfahren hergestellten stallspezifischen Streptokokkenvaccine gelingt es ohne besondere lokale Behandlung die fortschreitende Entzündung der Mastitis schnell zum Stillstand zu bringen und die Krankheit zu heilen. Ebenso gelingt es durch prophylaktische Impfung gegen die Streptokokkenmastitis, Kühe gegen die Infektion zu schützen.“ Vielfach führt eine einmalige Injektion, sonst eine zweimalige in Abständen von 14 Tagen durchgeführte Injektion zur Heilung (s. a. Nachtrag!).

Süpfle und Hofmann berichteten über die vorläufigen Ergebnisse von Impfungen gegen Mastitiden der Rinder. Nach Feststellung und Reinzüchtung der Art der bei den Mastitiden eines Bestandes vorkommenden Erreger haben sie stallspezifische Impfstoffe hergestellt und verimpft. Darunter befanden sich auch eine Reihe von Beständen in denen Streptokokkenmastitis herrschte. Genauere Angaben machen sie für einen solchen Bestand: Von 18 galtkranken Kühen wurden 10 geimpft, 8 blieben unbehandelt; nach 4 Wochen waren 6 der behandelten (bakterioskopisch) frei von Streptokokken, alle 8 unbehandelten waren noch infiziert. Von 24 bakterioskopisch unverdächtigen Kühen waren 6 prophylaktisch behandelt worden, von ihnen erkrankte in 4 Wochen keins; von den 18 nicht vorbehandelten erkrankte eins. Von den nunmehr vorhandenen 13 kranken Tieren wurden 12 geimpft, die alle genesen, während die ungeimpft gebliebene Kuh krank blieb. In den Beständen, in denen die Impfungen durchgeführt wurden, wurde auf „die Beachtung der unerläßlichen Vorsichtsmaßregeln durch das Melkpersonal gewirkt“. Die Impfungen wurden in Abständen von je 8—10 Tagen mit 3, 5 und 10 cem Impfstoff durchgeführt.

Kiessig (1928) berichtet kurz über noch unabgeschlossene Versuche, die Streptokokkenmastitis durch Impfungen zu heilen und mahnt, auf diese Methode nicht allzu große Hoffnungen zu setzen. Vielleicht bestehe eine gewisse Aussicht, mit prophylaktischen Impfungen mehr zu erreichen.

Schumann<sup>1</sup> ist der Ansicht, daß die Vaccineimpfung gute Ergebnisse gezeitigt habe.

Turner hat in einem wertvollen Rinderbestande der frei von Tuberkulose und Abortus war, enzootisch eine Streptokokkenmastitis auftreten sehen, deren Erreger als vielgliedrig und anhämolysch (auch nicht mit grüner Verfärbung wachsend) beschrieben wird. Mit einem Impfstoff aus abgetöteten Streptokokken (aus Bouillonkultur) wurden die Kühe während der Trockenperiode sechsmal in Abständen von je drei Tagen (mit 5 cem oder 10 Milliarden Streptokokken) geimpft. Von 37 geimpften und seither neumelken gewordenen erkrankten 4, von denen 3 durch nachfolgende Heilimpfungen mit demselben Impfstoff geheilt

<sup>1</sup> Schumann: Diskussionsbemerkung. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1928, 692.

werden konnten. Von 153 ungeimpften Rindern erkrankten in derselben Zeit 20 Tiere, von denen 17 durch eine Heilimpfung geheilt wurden. In der Diskussion bestätigte Ferguson die gute Wirkung von stallspezifischen Impfstoffen, während Jones feststellte, daß bisher noch niemand die Euterinfektion durch Impfungen verhindert hat.

Diernhofer (1929) hat ohne Erfolg bei galtkranken Tieren Heilversuche durch Infusion von Antivirus (nach Besredka) durchgeführt. Auch abgetötete Kulturen vermochten eine über die Infusionswirkung von neutralen Flüssigkeiten hinausgehende Wirkung im kranken Euter nicht zu entfalten.

Als Endergebnis der bisherigen Mitteilungen kann nur festgestellt werden, daß neben Erfolgen, die scheinbar eine restlose Lösung der Prophylaxe und Therapie einschließen, auch vollkommene Mißerfolge berichtet werden. Uns erscheint namentlich ein sehr großer Teil der sehr guten Erfolge nicht genügend belegt. Es seien an dieser Stelle nur die scharfen Kritiken erwähnt, die gegen die Berichte über verschiedene chemische Behandlungsmethoden des gelben Galt es vorgebracht worden sind (Seelemann, Diernhofer u. a.); man kann sie auf einen großen Teil der auffällig glänzenden Erfolgsberichte mit Impfungen vielleicht auch anwenden. Wir sind nicht der Ansicht, daß wir auf Grund unserer Untersuchungen berechtigt seien, eine Möglichkeit der Immunisierung gegen den gelben Galt einfach abzuleugnen; wir glauben aber, nach unseren Ergebnissen gegenüber scheinbaren, d. h. nicht ausführlich belegten Erfolgen vorsichtig sein zu sollen.

### 8. Chemotherapeutische Versuche.

Chemotherapeutisch haben bereits Nocard und Mollereau mit Borsäurelösungen den gelben Galt günstig zu beeinflussen gesucht. Sie haben anfangs gute, später wechselnde Ergebnisse gehabt. Auf die verschiedenen sonst versuchten Chemikalien zur Behandlung des gelben Galt es durch Infusionen in das Euter sei hier nur insoweit eingegangen, als es sich um die Acridinfarbstoffe handelt, da hinsichtlich der älteren Versuche umfangreiche Zusammenstellungen bereits niedergelegt sind (s. u. a. Schnorf, Steck, Diernhofer). Die erste größere Arbeit stammt von Schnorf (1925), der seine Erfahrung mit verschiedenen Farbstoffen bei intravenöser Anwendung gegen die Aphthenseuche der Rinder gesammelt hatte. Hierbei wurde Trypaflavin in Gaben von 1—2:100, Brillantphosphin in Gaben von 2:100 bis 3:200 und Septacrol in Gaben von 50—150 ccm je Tier gegeben. Günstige Nebenwirkung (geringere Mortalität an Maul- und Klauenseuche, geringere Erkrankungsfälle an Mastitis und Abortus, traten namentlich mit Brillantphosphin auf. Unter 50 mit Trypaflavin gespritzten Kühen sah er einmal eine typische Gehirnebolie mit tödlichem Ausgang, was ihn von weiteren Injektionen dieses Farbstoffes abhielt. Er hat weiter festgestellt, daß Brillantphosphin nach intravenöser Injektion mit der Milch ausgeschieden wird und zwar, wenn die Injektion kurz vor dem Melken geschieht, in ziemlich erheblichem Maße. Zehn als unheilbar gegoltene, seit mehreren Monaten an gelbem Galt erkrankte Kühe hat er durch jeweils 4—5 derartige Injektionen von je 2—3 g Brillantphosphin kurz vor dem Melken geheilt. Später hat er diese Methode durch Infusion einer  $\frac{1}{2}$ —1‰igen Lösung in das Euter unterstützt, und ist dann später zu dieser Behandlung allein übergegangen. Er hatte vorher festgestellt, daß eine Stunde nach der Infusion von 800 ccm

einer 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igen Lösung das ganze Euter bis hinauf zu den Euterlymphknoten stark ödematös und vollkommen gelb gefärbt war. Er hat also bewiesen, daß der von der Zitzenöffnung aus infundierte Farbstoff bis in die obersten Teile des Euters gelangen kann. In weiteren Versuchen hat er dann noch festgestellt, daß Septacrol nicht sehr günstig wirkte und daß Methylenblau in einer Dosis 2:300 intravenös gut vertragen und in der Milch und dem Harn ausgeschieden wird, aber ohne Einfluß auf die Euterentzündung ist; auch bei Infusion einer Methylenblaulösung 1:1000 ins Euter konnte eine Besserung nicht erzielt werden. Mit Rivanol 1:1000 konnte bei zwei Tieren durch Infusion ins Euter Heilung, verbunden mit starkem Milchrückgang, erreicht werden. Bei zwei anderen gleich behandelten Tieren war 8 Tage das Sekret stark blutig und mit gerinnbarem Serumeiweiß versetzt; die Milchsekretion ging auf ein bedeutungsloses Minimum zurück. Endlich hat er in einem „Uberasan“ genannten Präparate ein Acridinderivat gefunden, das nach seinen Ergebnissen den Anforderungen insofern entspricht, als es ohne Schädigung vertragen wurde und eine genügende heilende Wirkung aufwies. Das Uberasan kommt in Ampullen von 20 ccm gelöst in den Handel und soll in einem Liter abgekochtem Wasser verdünnt in das erkrankte Euterviertel infundiert werden, nachdem das Viertel vorher sorgfältig ausgemolken war. Die Einwirkungszeit ist bei leichten Fällen  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  Stunde, bei schwereren 4—6 und bei besonders hartnäckigen Fällen bis zu 12 Stunden. Als besonders wichtig betont Schnorf das gründliche und öftere Ausmelken nach der Einwirkung des Uberasans, das am ersten Tage stündlich geschehen soll (s. u. 9.). Nach 5—6 Tagen soll unter Umständen die Infusion wiederholt werden. Schnorf hebt hervor, daß Uberasan nur während einer Melkzeit die Milchmenge verringere, während Kochsalzinfusionen einen stärkeren, die Milchmenge herabsetzenden Einfluß ausübe. Besonders unangenehm hat in dieser Hinsicht eine Rivanolösung 1:1000 gewirkt. Schnorf ist der Ansicht, daß die Wirkung derartiger Infusionen nicht nur eine desinfizierende, sondern darüber hinaus, eine die Abwehrkräfte des Organismus steigernde sei. Bereits vor Schnorf hat R. Bugge (1923) mit einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igen Lösung von Rivanol in 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>iger Kochsalzlösung einen Fall von Streptokokkenmastitis zur Heilung gebracht. Reinhard hat in Harms Lehrbuch der Tierärztlichen Geburtshilfe (1924) ebenfalls 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>ige Eukupin-, Vuzin- oder Rivanolösungen angegeben.

In der folgenden Zeit hat sich eine außerordentlich starke Versuchstätigkeit in der Richtung der direkten chemotherapeutischen Beeinflussung des gelben Galtess durch Acridinfarbstoffe entwickelt. Unter anderem sei auf die umfangreiche und gründliche Zusammenstellung von Diernhofer (1927) hingewiesen, der die Literatur bis etwa zu dem Jahre 1927 ausführlich erörtert. Diernhofer selbst hat bei einem Fall ein überraschend gutes, bei einem zweiten Fall ein vollkommen negatives Ergebnis mit Uberasan gehabt. Seine Desinfektionsversuche im Reagensglas sind bereits oben erwähnt. Hier sei nochmals hervorgehoben, daß die Milch scheinbar ungünstig auf die abtötende Kraft der Acridinfarbstoffe einwirke. In weiteren Versuchen stellte er fest, daß physiologische Kochsalzlösung in Mengen von einem Liter rasch von der Drüse resorbiert wird. Jedenfalls konnte die Menge der infundierten Kochsalzlösung selbst bei sofortigem Versuch des Wiederausmelkens nicht wieder gewonnen werden. Bald nach der Infusion tritt eine Anschwellung der Drüsenläppchen und später eine seröse Infiltration des Interstitiums ein. Infusionen von

destilliertem Wasser und einer ganzen Reihe weiterer Flüssigkeiten verursachten eine gleiche aber weniger heftige Reizung, stark verdünnte Höllesteinlösungen bedingten eine starke Schädigung des Epithels der milchführenden Räume, Blutungen und lang dauernden nicht mehr völlig behebbaren Milchrückgang. Eine Infusion mit 0,7<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iger wässriger Rivanollösung ist mit einer etwas schwereren Schädigung und einem etwas länger dauernden Sekret-rückgang verbunden als eine mit Wasser. Diernhofer bestätigte, daß das Rivanol das ganze Parenchym des injizierten Viertels durchtränkt; in seiner neuesten Veröffentlichung teilt er jedoch mit, daß einzelne Teile des erkrankten Euters von Rivanol nicht erreicht werden (1929). Uberasan wirkte weitgehend ähnlich wie Rivanol, die Sekretmenge sank in einem Falle dauernd von 1150 auf 800 ccm. Bei galkranken Rindern hatte die Infusion von Wasser einen starken Streptokokkenrückgang zur Folge. Silbernitrat rief im galkranken Viertel gleiche Schädigung der Epithelien wie im gesunden hervor. Durch Infusion von 0,7<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iger Rivanollösung (Einwirkungszeit 3 Stunden) und durch anschließendes stündliches Melken einen Tag lang wurde ein Fall vollkommen geheilt (Kultur negativ), jedoch wurde die Milchmenge von 4 auf 2 Liter vermindert. 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iges und 0,25<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iges Rivanol vermochten je einen Fall zu heilen. Ein weiterer Fall, der mit 0,25<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iger Rivanollösung und ein Fall, der mit 0,1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iger Rivanollösung behandelt wurde, zeigten nur vorübergehend eine Besserung des Sekretes und nur in erstgenanntem Falle ein vorübergehendes Verschwinden der Streptokokken. Mit Uberasan konnten in zwei Fällen die Streptokokken gänzlich, in zwei anderen Fällen vorübergehend zum Schwinden gebracht werden. In allen Fällen, die mit Rivanol oder Uberasan behandelt wurden, ist ein größtenteils sehr erheblicher Milchrückgang festgestellt worden. Mit ähnlich schwankenden Ergebnissen hat Diernhofer (1929) Rivanol (0,66<sup>0</sup>/<sub>100</sub>) und Methylviolett (0,066<sup>0</sup>/<sub>100</sub>) in Mischung, 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iges Brilliantphosphin, Parenchymatol (100 : 1000) infundiert. Diernhofer hat weiterhin gefunden, daß dichtere Lösungen der Acridinfarbstoffe in geringen Flüssigkeitsmengen nicht das gleiche ergeben haben, wie dieselben Mengen in viel Lösungsmittel; das Ergebnis ist bei den dichteren Lösungen auffällig schlechter. Er ist der Ansicht, daß die Flüssigkeitsmenge bei der Wirkung eine nicht unbedeutende Rolle spielt; neuerdings (1929) neigt er mehr der Ansicht zu, daß große Mengen dünner Lösungen den Vorteil haben, die Desinfektionswirkung in die oberen Teile der Drüse zu tragen. Unterläßt man das stündliche Ausmelken und melkt täglich nur zweimal, so zeigt sich — ebenso wie bei Infektionsversuchen an gesunden mit Uberasan infundierten Vierteln — eine Verminderung der natürlichen Resistenz der Viertel gegen die Streptokokken. Nebenher hebt Diernhofer hervor, daß die therapeutischen Konzentrationen des Rivanols und Uberasans sehr nahe der toxischen Dichte liegen.

In der Folge haben viele Autoren mit verschiedenen Acridinfarbstoffen die Streptokokkenmastitis zu beeinflussen versucht. Ohne auf die Einzelheiten einzugehen, sei insgesamt der gegenwärtige Stand dieser Frage kurz angegeben.

Das Uberasan hat teils eine sehr günstige, teils eine weniger günstige Beurteilung erfahren. So hatten Götze, Glättli, Ehrlich günstige, Diernhofer widersprechende, Bejers und Rudolf ziemlich ungünstige Erfahrungen gemacht. Seine verhältnismäßige Reizlosigkeit gegenüber dem Euterepithel wird von den meisten Autoren anerkannt. Rivanol in 0,5—1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> iger Lösung wird von Bugge,

Götze, Hallenborg, Schlichting, und wie bereits erwähnt, auch von Schnorf hinsichtlich der bactericiden Wirkung im Euter gut beurteilt, während Bejers keine günstigen Erfahrungen zu berichten weiß. Richter und Demmel berichten aus der neuesten Zeit ausführlich über gut kontrollierte Versuche mit beiden Farbstoffen. Sie heben hervor, daß eine 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>ige Rivanollösung in größeren Mengen einer 1<sup>0</sup>/<sub>10</sub>igen vorzuziehen ist. Hinsichtlich der Einzelheiten des therapeutischen Vorgehens (Menge, Einwirkungszeit, Art des Melkens nach der Einwirkungszeit usw.) sei auf die angeführte Arbeit verwiesen. Der besondere Vorteil der weniger dichten Lösung ist der, daß eine individuelle Bemessung der Einwirkungsdauer in Wegfall kommen kann. Als Nebenwirkung der Rivanoltherapie haben auch Richter und Demmel in Übereinstimmung mit allen anderen Autoren, namentlich nach wiederholten Infusionen, eine Verminderung der Milchleistung beobachtet. Im Ausstrichpräparat sind 4 Stunden nach der Infusion von Rivanol oder Uberasan die Kettenverbände der Streptokokken bereits etwas gelöst, scheinbar abgebrochen, und von ungleichmäßiger Färbbarkeit. Nach 8 Stunden ist der Keimgehalt stark vermindert; nach 16 Stunden gelingt der Nachweis nur sehr schwer und nach 24 Stunden sind die Ketten verschwunden. „In vielen Fällen treten die Streptokokken aber nach 36 bis 48 Stunden wieder im Eutersekret auf und vermögen in hartnäckigen Fällen auch durch 3—5 malige Infusionen nicht dauernd beseitigt zu werden.“ Die Milchbeschaffenheit nähert sich mit fortschreitender Entkeimung mehr und mehr der Norm. Im allgemeinen bleibt das Sekret etwa zwei Tage nach der Infusion gelblich gefärbt. Die letzten Untersuchungen erstrecken sich auf 116 kranke Euterviertel bei 55 Kühen. Uberasan wirkte bei 4 frischmelkenden und einer trockenstehenden Kuh heilend, während 3 weitere Fälle ungeheilt blieben. Von 7 mit Rivanol behandelten Kühen konnten 5 zur Heilung gebracht werden. Götze (1928) verwendet eine 0,25<sup>0</sup>/<sub>100</sub>ige Rivanollösung (1—3 l für jedes Viertel) oder eine 0,5<sup>0</sup>/<sub>10</sub>ige Yatrenlösung (diese bei trocken zu stellenden Tieren) zur Euterinfusion.

Zwecks Haltbargestaltung des Rivanols hat die Firma Atarost ein Rivanolderivat hergestellt, dessen Lösungen haltbar sind. Dieses als Parenchymatol in den Handel gebrachte Präparat haben zunächst Schulz und Lange, später auch Schlichting, sowie eine Reihe anderer Autoren in besonderen Versuchen ausprobiert. Es wird subcutan an dem Euter, ins Parenchym des Euters oder durch den Zitzenkanal in die Milchgänge injiziert bzw. infundiert. Die Ergebnisse waren nach den Untersuchungen von Schulz und Lange im großen und ganzen befriedigend. Auch Lidström berichtet über günstige Ergebnisse, hingegen haben Bejers, Forthmann, sowie Richter und Demmel weniger günstige Ergebnisse gehabt. Die letztgenannten warnen insbesondere vor der subcutanen und intravenösen Injektion. Bei leichteren Fällen hingegen sind mit Parenchymatol A im allgemeinen befriedigende Erfolge erreicht worden. Im Vergleich zu Rivanol und Uberasan hat es sich Richter und Demmel als unterlegen erwiesen.

In neuester Zeit haben Dahmen, Meier u. a. das von Räth und Binz empfohlene Selektan für die Streptokokkenmastitis angewandt. Meier sah auf einmalige intraparenchymatöse Injektion von Selektan 22 Fälle, auf zweimalige 2 weitere, auf dreimalige 3 weitere und auf viermalige 1 weiteren Fall von Streptokokkenmastitis in Heilung übergehen, während bei zweien eine völlige

Heilung nicht zu erzielen war. Seelemann hat später bei 11 Kühen mit 18 infizierten und 18 verdächtigen Eutervierteln das Selektan intraparenchymatös und durch Infusion angewandt und das Ergebnis durch genaue Kontrolle nach der ein- bis mehrmaligen Behandlung festgestellt. Hinsichtlich der Einzelheiten sei auf das Original verwiesen. 8 Tage nach der letzten Selektanbehandlung waren Mastitisstreptokokken noch in ebensoviel Eutervierteln nachweisbar wie vor der Behandlung. Das Ergebnis der beiden nachfolgenden Milchuntersuchungen ist noch ungünstiger ausgefallen. Mitunter trat Blut in der Milch auf. Die verhältnismäßige Reizlosigkeit des Selektans hebt Seelemann hervor. Richter und Demmel haben bei drei leichteren Mastitiden frischmelkender Kühe durch Selektanbehandlung das Sekret streptokokkenfrei (mikroskopisch!) bekommen. In ihren Versuchen war die Lactation erheblicher als bei Rivanol gestört. In drei schwereren Fällen war es ohne Wirkung.

Als Gesamtergebnis der Versuche, mit chemischen Mitteln die Streptokokkenmastitis günstig zu beeinflussen, kann wohl gesagt werden, daß eine solche Beeinflussung bei Infusionen ins Euter gelingt, daß aber im großen und ganzen durch diese Behandlung gleichzeitig ein wirtschaftlich nicht unerheblicher Verlust durch den mit diesen Infusionen verbundenen Milchrückgang eintritt. Angesichts dieser unangenehmen Nebenwirkung der Infusionen wäre wohl daran zu denken, auf die ursprünglichen Versuche Schnorfs zurückzugreifen und zu versuchen, durch intravenöse Injektionen von Desinfektionsmitteln, die durch das Euter ausgeschieden werden, an die Streptokokken im Euter heranzukommen. Ein derartiges Mittel müßte intravenös in solchen Dosen vertragen werden, daß bei der Ausscheidung durch das Euter genügende Konzentrationen erreicht werden, um eine streptokokkozide Wirkung im Euter entfalten zu können. Außer den oben bereits angegebenen Acridinfarbstoffen (Rivanol, Trypaflavin, Uberasan, Brillantphosphin, sowie Methylenblau) ist uns aus der Arbeit von Burke und Rodier noch Acriflavine als vielleicht in Betracht kommend bekannt. Nach der Wirkung des Trypaflavins im Reagensglasversuche sind vielleicht mit ihm günstige Ergebnisse zu erzielen. Es sei hinsichtlich der Chemotherapie auch auf die ausführliche kritische Zusammenstellung Diernhofers (1929) verwiesen.

## 9. Andere Heilverfahren.

Neben den spezifischen und chemotherapeutischen Versuchen einer Beeinflussung des gelben Galtes hat lange Zeit das Rusterholzsche Verfahren, das in einer täglich fünfmaligen Kaltwasserbehandlung mit nachfolgendem Ausmelken besteht, als bestes gegolten. In der neueren Zeit hat man erkannt, daß im Gegensatz zu der ursprünglichen Annahme von Rusterholz die Wirksamkeit nicht auf der Kälte, sondern auf dem Ausmelken beruht. Es sei hier nur auf die Angaben von Leipert, Schöchli, Schnyder, Rudolf und Diernhofer (1929) verwiesen, die das Verfahren des Ausmelkens ohne Kälte erfolgreich angewandt haben. Wir würden damit das Verfahren wohl kaum noch mit dem Namen Rusterholz, sondern wohl mit mehr Recht mit den Namen Brennwald und Rast zu verbinden haben (vgl. S. 357/358). Richter und Demmel konnten mit diesem Verfahren einen Fall mit Streptokokken und drei mit zweifelhafter bakterioskopischer Diagnose keimfrei

machen, während ein weiterer Fall mit Streptokokken unbeeinflusst blieb. Wir selbst haben in einigen Versuchen durch zweistündig wiederholtes, einen ganzen Tag durchgeführtes Ausmelken, erhebliche Besserungen und in zwei Fällen nach zweimaliger Wiederholung eines derartigen vollen Melktages sogar vollständiges Verschwinden der Streptokokken erreicht. Außer den bereits erwähnten Angaben hat in der allerneuesten Zeit Diernhofer (1929) darüber berichtet. Er betont, daß die Methode an die Zuverlässigkeit der Tierpfleger große Anforderungen stellt und daß sie, energisch durchgeführt, in einem Galtbestand erhebliche wirtschaftliche Vorteile bringt, daß aber im Einzelfalle von vornherein nicht zu sagen ist, ob das Euter streptokokkenfrei wird oder nicht. Rein theoretisch glaubt Diernhofer mit einer rein mechanischen Erklärung für die Wirkung auskommen zu können.

Die günstigen Ergebnisse der Euterinfusionen mit desinfizierenden Mitteln, die stets mit einem energischen und wiederholten Ausmelken kombiniert sind, können zu einem gewissen Anteile wohl auf das Ausmelken bezogen werden (Hartig [1927]); bei den chemotherapeutischen Infusionen ist das Melkverfahren „keine Hilfsmaßnahme, sondern die Hauptsache“ (Diernhofer 1929).

Welche große Schwierigkeiten einer therapeutischen Beeinflussung des gelben Galtens entgegenstehen, geht aus beifolgendem Berichte hervor, in dem gleichzeitig chemotherapeutisch und immunisatorisch vorgegangen wurde.

Bei einer Kuh mit einer heftigen durch einen alphahämolytischen Streptokokkus verursachten Mastitis vermochten Udall, Gibbons und Bardwell durch intravenöse Gaben von 50, 120, 70 und 80 ccm Acriflavin an 4 Tagen (1:500), durch intramammäre Gaben von Uberasan (20:1000) an zwei Tagen in die drei affizierten Viertel, und durch zweimalige subcutane Injektion von autogener Vaccine (Aufschwemmung lebender Streptokokken) in Gaben von 2 bzw. 4 ccm, sowie allgemeine örtliche Behandlung eine nahezu normale Milch mit einigen Gerinnseln auf zwei der erkrankten Viertel zu erreichen.

Die Therapie der Streptokokkenmastitis ist nach dem Gesagten gegenüber der früheren Zeit, in der die therapeutischen Maßnahmen in Bähungen und der Anwendung anderer hyperämisierenden Mittel bestanden, offenbar fortgeschritten. Waren früher mit den üblichen Verfahren im allgemeinen Heilerfolge nicht zu erreichen (Richter und Demmel), so liegen heute doch wenigstens insofern bessere Ergebnisse vor, daß es in einem gewissen Prozentsatze der Fälle gelingt, tatsächliche Heilungen durch Infusionen von Desinfektionsmitteln zu erreichen. Daß hierbei noch ein bisweilen nicht unerheblicher Milchrückgang in Kauf genommen werden muß und daß die Behandlung selbst zeitraubend und bei Verwendung mancher Mittel nicht ganz ungefährlich ist, ist jedoch als ein nicht unerheblicher Nachteil dieser chemotherapeutischen Methoden zu bezeichnen. Die bereits im Jahre 1848 von Brennwald, besonders aber 1854 von Adam Rast hervorgehobene therapeutische Wirkung des energischen und öfteren Ausmelkens hat sich bis in die neueste Zeit als das sicherste und ohne Beeinträchtigung der Milchleistung durchführbare Heilverfahren bewährt. Ob der Wert der Milchleistung, die in einem hohen Prozentsatze der Fälle wiedererreicht werden kann, dem Werte der aufgewendeten Arbeit bei diesem Ausmelkverfahren entspricht, ist von Fall zu Fall zu entscheiden. Unseres Erachtens dürfte es sehr oft der Fall sein. Die Frage der Möglichkeit einer aktiven

Immunisierung gegen die Streptokokkenmastitis ist zur Zeit noch eine offene Frage. Die in der Trockenperiode natürlicherweise bestehende Tendenz zur Ausheilung kann vielleicht als die Folge einer Immunität aufgefaßt werden und würde dann durch eine in die Trockenzeit fallende Impfung spezifischer Art wertvoll unterstützt werden können.

Im Kampfe gegen die Streptokokkenmastitis werden wir aber für alle Zukunft namentlich vorbeugende Maßnahmen in den Vordergrund des Interesses rücken müssen. Durch hygienische Maßnahmen ist anzustreben, in verseuchten Beständen allmählich die gesunden, d. h. die streptokokkenfreien Kühe auf Kosten der infizierten zu vermehren (Schutz der über die Trockenperiode von Streptokokken befreiten vor einer Reinfektion) und in gesunden Beständen eine Einschleppung zu verhindern.

### Anhang.

Anhangsweise sei kurz auf die Bakteriologie einiger Streptokokken eingegangen, die in den Faeces, auf der Mundschleimhaut der Rinder und in der Milch nach dem Ermelken sowie in Sekreten euterkranker Tiere vorzukommen pflegen und nicht dem Streptococcus agalactiae zuzurechnen sind. Die Frage der Übertragbarkeit von Streptokokken aus erkrankten Rindereutern auf den Menschen soll an Hand bakteriologisch und epidemio- und epizootologisch gekläarter Fälle kurz erörtert werden.

#### a) Saprophytische Streptokokken, die bei Milchuntersuchungen aufzutreten pflegen.

Das bakteriologische Verhalten anderer Streptokokken, die in der Milch vorkommen und zu Verwechslungen mit den Galtstreptokokken Anlaß geben können, ist für die spezifische Diagnostik des gelben Galtes von Bedeutung und sei deshalb kurz hier beigefügt. Zunächst sei kurz erwähnt, daß das Aussehen der Kolonien des Streptococcus lactis auf den gewöhnlichen festen Nährböden sich vom Streptococcus agalactiae bis zu einem gewissen Grade unterscheidet.

|                                   | Methylenblau Milch |           | Lackmusmilch |           |           |                                 |           |
|-----------------------------------|--------------------|-----------|--------------|-----------|-----------|---------------------------------|-----------|
|                                   | Reduktion          | Gerinnung | 37°          |           |           |                                 | 10°       |
|                                   |                    |           | Rot          | Gerinnung | Reduktion | Erst rot, später teilweise red. |           |
| Str. agalactiae . . . .           | —                  | —         | +            | +         | —         | +                               | —         |
| Str. lactis . . . . .             | +                  | +         | —            | +         | +         | —                               | red. +    |
| Str. Kefir <sup>1</sup> . . . . . | —                  | —         | +            | selten    | —         | —                               | rötlich + |
| Str. bovis A . . . . .            | + bis —            | —         | Sp.          | —         | —         | —                               | —         |
| Str. bovis B . . . . .            | desgl.             | —         | desgl.       | —         | —         | —                               | —         |
| Str. acidominiums                 | —                  | —         | —            | —         | —         | —                               | —         |

<sup>1</sup> Bildet in Peptonlackmusmilch und in Trypsinmilch Gas.

Die Kolonien des *Streptococcus lactis* sind kleiner, glatter, durchsichtiger als die des *Streptococcus agalactiae*. Diese Unterscheidungsmerkmale sind unsicher; als sicher ist jedoch das biologische Verhalten anzusehen.

Der *Streptococcus lactis* (Lister) Löhnis zeichnet sich nach unseren Erfahrungen (Klimmer und Haupt, dort auch Literatur) durch folgende Eigenschaften vor dem *Streptococcus agalactiae* aus: Er vermag bei 10° C zu wachsen; Lackmusmilch wird innerhalb von 18—24 Stunden bei 37° C reduziert, woran in der Folge eine Reoxydation des Lackmusfarbstoffes von der Oberfläche aus beginnend nach unten fortschreitet; die Milch wird schnell (innerhalb von 18—48 Stunden) gesäuert und zur Gerinnung gebracht (Lackmusfarbstoff schlägt nach rot um, wegen Reduktion nur im obersten Teile des Röhrchens sichtbar). Methylenblaulackmilch wird entfärbt und zur Gerinnung gebracht (die Konzentration des Farbstoffes 1:20000 vermag die Entwicklung des Milchsäurestreptokokkus nicht zu hemmen). Milchzuckerbouillon wird durch ihn getrübt (nach 24 Stunden), später (nach 48 Stunden) erfolgt Aufhellung der Bouillon. Ein wechselndes Verhalten weist der *Streptococcus lactis* gegenüber Hippurat (teils Spaltung zumeist geringen Grades, teils keine) und in der Blutplatte (Alpha- oder Gamma-typus) auf. Saccharose wird nach unseren Beobachtungen von etwa 14% der Stämme vergoren (Klimmer, Haupt und Roots), Raffinose vergärende hat nur Ayers, Johnson und Mudge gefunden (3 unter 109). Das Verhalten gegen Salicin ist wechselnd. Das End-p<sub>H</sub> in Lactosebouillon beträgt 4,3—4,6.

Der *Streptococcus Kefir* Migula 1900 hat als hauptsächliches Unterscheidungsmerkmal von anderen Streptokokken die Fähigkeit, aus Milchzucker große Mengen von Kohlensäure zu produzieren. Dies ist namentlich in mit Trypsin verdauter Milch (Evans) oder in gut gepufferter Milchzuckerbouillon bei Verwendung der von Eldredge und Rogers eingeführten Spezialgär-röhrchen nachweisbar (Sherman). Im übrigen ähnelt sein biologisches Verhalten weitgehend dem des *Streptococcus bovis* Jensen 1919, von dem er jedoch außer der bereits erwähnten Gasbildung noch durch die Unfähigkeit, Salicin zu spalten, ausgezeichnet ist. Beiden gemeinsam ist die Vergärung von Raffinose (Unterschied von *Streptococcus lactis*, *agalactiae*, *acidominimus*) und die Bildung

| Lactosebouillon |                |                             |             | End-p <sub>H</sub> | Na-Hippurat-spaltung               | Hämolyse | Saccharose | Salicin | Raffinose | Inulin |
|-----------------|----------------|-----------------------------|-------------|--------------------|------------------------------------|----------|------------|---------|-----------|--------|
| Dauernd trübe   | Flockig — klar | Erst trübe, dann Aufhellung |             |                    |                                    |          |            |         |           |        |
| —               | +              | —                           | 4,5         | +++                | α, γ <sup>G</sup> , β <sup>1</sup> | +        | ±          | —       | —         |        |
| —               | —              | +                           | 4,3 bis 4,6 | + bis +++          | α, γ <sup>G</sup>                  | ±        | ±          | —       | —         |        |
| .               | .              | .                           | 4,6         | —                  | α, γ <sup>G</sup>                  | +        | —          | +       | —         |        |
| .               | .              | .                           | 4,5         | —                  | feine, hämol.                      | +        | +          | +       | —         |        |
| .               | .              | .                           | 4,6         | —                  | Zone, nicht frei von Erythr.       | +        | +          | +       | +         |        |
| .               | .              | .                           | 6,1 bis 6,4 | +                  | α                                  | +        | ±          | —       | —         |        |

<sup>1</sup> Amerikanische Autoren.

nur geringer Mengen von Säure aus Milch (leichte bis deutliche Rötung, aber keine Gerinnung in Lackmusalbumin). Das End-p<sub>H</sub> in Milchzuckerbouillon ist bei beiden etwa 4,6. Die Hämolyse geschieht bei Streptococcus Kefir nach dem Alpha- oder Gammatypus, bei Streptococcus bovis in Gestalt einer sehr feinen hämolytischen Zone, die nicht frei von roten Blutkörperchen ist. Bei Streptococcus bovis unterscheidet man zwei Varianten A und B, nach der Unfähigkeit oder Fähigkeit Inulin zu spalten (Ayers, Johnson und Mudge).

Endlich kommt nach Untersuchungen von Ayers und seinen verschiedenen Mitarbeitern einem Streptococcus acidominimus eine größere Bedeutung in der Milch zu. Dieser Streptokokkus zeichnet sich durch ein hohes End-p<sub>H</sub> in Milchzuckerbouillon (6,1—6,4) aus. Er vergärt Saccharose und teilweise Salicin, nicht aber Raffinose oder Inulin. Im übrigen ist er, wie aus beifolgender Tabelle hervorgeht, nicht erheblich biologisch aktiv.

Ayers und seine Mitarbeiter fanden in den Faeces des Rindes überwiegend den Streptococcus bovis (A und B) und nur vereinzelt den Streptococcus acidominimus, in den hinteren Teilen der Mundhöhle den Streptococcus bovis B, an beiden Stellen aber niemals den Streptococcus Kefir, lactis oder agalactiae; in ganz schwach saurerer Marktmilch (Geschmack noch nicht sauer) war vorherrschend der Streptococcus Kefir, nebenher der Streptococcus lactis vorhanden; in etwas stärker, aber immer noch schwach saurerer Milch, überwog Streptococcus lactis geringgradig den Streptococcus Kefir; in deutlich saurerer Milch kam fast ausschließlich der Streptococcus lactis vor. Das Verhältnis von Streptococcus lactis zum Streptococcus Kefir war in Milchproben mit einem Säuregehalt von 0,18—0,25% 28:68, von 0,3—0,49% Säure 13:9 und von 0,6% Säure oder mehr 83:6, wobei aus vielen Marktmilchproben wahllos gleiche Mengen von Streptokokkenkolonien abgestochen und näher untersucht worden waren. Zur Erklärung dafür, daß weder Streptococcus acidominimus noch Streptococcus bovis in der sauren Milch gefunden wurde, nehmen die Autoren an, daß sich Streptococcus Kefir in der frischen Milch sehr stark zu vermehren vermag, während die beiden erstgenannten Arten dies nicht vermögen.

#### b) Die Übertragbarkeit der Euterstreptokokken auf den Menschen.

Es ist bekannt, daß eine ganze Reihe von Meinungsäußerungen bekannter und mit der Materie vertrauter Forscher dahingehen, daß die Milch galkranker Kühe als gesundheitsschädlich für den Menschen anzusehen sind. Darüber hinaus liegen auch Angaben vor, die den Erreger des gelben Galtes als für den Menschen pathogen bezeichnen. Auf diese Ansichten soll hier nicht eingegangen werden, da diese Angaben im Höchsthalle mit einigen epidemiologischen Beobachtungen belegt sind, ohne daß damit eine epizootiologische (den beschuldigten Krankheitsfall einer einzelnen Kuh betreffende) und namentlich eine bakteriologische Untersuchung der dabei beteiligten Streptokokkenart verbunden gewesen ist. Hingegen soll im folgenden auf diejenigen Fälle eingegangen werden, die eine einwandfreie Klärung, namentlich in bakteriologischer Hinsicht erfahren haben.

Unter der Bezeichnung sore throat oder septic sore throat oder endlich tonsillitis (Halsschmerzen, septische Halsentzündung, Mandelentzündung) sind in England seit langem kleinere oder größere Epidemien beschrieben worden,

die auf den Genuß von Milch oder Molkereiprodukten aus einer gemeinsamen Bezugsquelle zurückgeführt worden sind. Die ältere Literatur ist ausführlich von Savage und von Winslow dargestellt.

Besondere Bedeutung haben zwei Epidemien gleicher Art erlangt, die im Mai 1911 in Boston, Brookline und Cambridge (Massachusetts, U.S.A.) und um Weihnachten 1911 in Chicago und Batavia (Illinois U.S.A.) aufgetreten sind. In beiden Fällen hat man versucht diese Epidemien hinsichtlich ihrer Beziehungen zur angenommenen gemeinsamen Milchquelle restlos zu klären. An den Untersuchungen haben sich eine große Anzahl von Beamten der zuständigen Gesundheitsämter und bedeutenden Gelehrten beteiligt.

Der Schilderung der Boston-Brookline-Manchesterepidemie legen wir den ausführlichen Bericht von Winslow zugrunde, wobei wir nur auf die wichtigsten Punkte eingehen. Winslow ist erst nach Abklingen der Epidemie zugezogen worden und hat auf Grund der vorliegenden Berichte und nachträglich vorgenommenen örtlichen und persönlichen Erhebungen sein Urteil dahin gefällt, daß die Epidemie auf den Genuß von Milch aus der Deerfootmolkerei, und zwar aus einer der beiden dieser Gesellschaft gehörigen Anlagen zurückzuführen ist. Die Krankheit der betroffenen Personen begann mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens (Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen), die Rachenschleimhaut war hochrot, Mandelvereiterung und Membranbildung waren nicht selten; als besonders schwere Komplikationen traten Abscesse der Halslymphknoten, bei älteren Patienten Rheumatismus, Erysipel, Nephritis, Pleuropneumonie und in den schlimmsten Fällen Peritonitis und schwere Sepsis auf. Die Epidemie trat explosiv am 8. Mai auf, erreichte am 14. Mai ihren Höhepunkt und war am 22. beendet. Trotz der örtlichen Entfernung zwischen den drei hauptsächlich betroffenen Ortschaften mußte nach dieser Feststellung eine gemeinsame Quelle angenommen werden; eine Kontaktinfektion würde einen wesentlich langsameren Verlauf bedingt haben. Todesfälle traten nur bei älteren Patienten auf. Von der Epidemie betroffen wurden die von der genannten Molkereiabteilung belieferten Haushaltungen; 90% der nach den Angaben von Ärzten an der Tonsillitis erkrankt gewesenen Personen haben von dieser Molkereiabteilung bezogene Milch genossen. Außer nach den drei genannten Orten ist von der gleichen Molkereiabteilung noch Milch nach Marlboro und Southboro (Sitz der fraglichen Molkereiabteilung) geliefert worden. In diesen beiden Orten, wie auch in dem benachbarten Orte Hudson, bestand bereits seit März eine etwas bösartige Halsentzündungsepidemie, die sich wie gewöhnlich langsam verbreitete; nur in den beiden erstgenannten Orten, in die Milch der fraglichen Molkerei gelangte, kam es ab 8. Mai zu einem erheblichen Anstieg der Fälle, während in Hudson, wohin keine solche Milch geliefert wurde, der Verlauf weiterhin schleppend war. In Brookline und Cambridge sind von je vier mit der fraglichen Milch belieferten Familien je eine erkrankt. Bei den die Molkerei beliefernden Kühen konnte Mastitis nicht festgestellt werden, auch war ein Fall von Halsentzündung bei dem Personal, das mit der Milch in Berührung gekommen sein kann, nicht festzustellen. Es ist anzunehmen, daß von den Fällen von Halsentzündung, die zur fraglichen Zeit bei Molkereibeamten bestanden haben oder von einem nicht erkrankten Keimträger aus, die Milch infiziert worden ist. An der Milch als gemeinsame Infektionsquelle ist jedenfalls auf Grund des umfangreichen beigebrachten epidemiologischen

Beweismaterialies Winslows nicht zu zweifeln. Auf die Eigenschaften der bei dieser Epidemie gefundenen Streptokokken soll später eingegangen werden.

Die als Bataviaepidemie bekannte Epidemie von Halsentzündung in Illinois sei nach den Angaben von Capps und Miller (1912) und von Capps und Davis (1914) geschildert. In den Weihnachtstagen 1911 und zu Neujahr 1912 traten in Chicago und in Batavia (Ill.) eine sehr große Anzahl (etwa 10000) von Fällen bösartiger Halsentzündung auf, während in weiteren 70 Regierungsbezirken von Illinois keine besondere Anhäufungen bestanden. In Chicago wurden u. a. folgende Feststellungen gemacht: Von 173 genau verfolgten Patienten mit typischer schwerer Erkrankung hatten 147 (85%) zur fraglichen Zeit Milch einer Molkerei X genossen, die ihren Sitz in der Nähe von Batavia hatte. Verfolgte man von dieser Molkerei ausgehend den Weg, den die Milch genommen hatte, so wurde durch Erhebungen in drei Distrikten festgestellt, daß in den mit Milch der Molkerei X belieferten Haushaltungen eine sehr große Anzahl von Fällen vorgekommen ist; es waren dies 14mal soviel Fälle wie in den vergleichsweise ebenfalls untersuchten Haushaltungen der gleichen Bezirke von Chicago, die Milch anderer Herkunft in der fraglichen Zeit genossen hatten. Zur Grundlage dieser Berechnung dienten 252 Haushaltungen mit X-Milch, von denen 51%, und 332 Haushaltungen mit anderer Milch, von denen 7,2% Fälle von Mandelentzündung aufwiesen. Auf je eine der Haushaltungen, die der Umfrage zugrunde gelegt worden waren, kamen 1,1 bzw. 0,084 Fälle von Mandelentzündung. In den fraglichen Distrikten Chicagos wurden etwa 11—12% der Haushaltungen mit X-Milch versorgt. Angesichts der genauen gesundheitlichen Kontrolle, der das Pflegepersonal der Krankenhäuser unterstellt ist, boten deren Krankheitsregister eine besonders sichere Grundlage; von insgesamt 153 mit X-Milch belieferten in 2 Krankenhäusern tätigen Pflegern erkrankten 80 (52%), von insgesamt 721 in mit anderer Milch belieferten Krankenhäusern tätigen Pflegern hingegen nur 35 (4,8%). Ein Teil der Pfleger je eines mit X-Milch und mit anderer Milch belieferten Hospitales hatten gemeinsame Schlafräume (in einer Pflegerschule), nahmen aber die Mahlzeiten stets in dem betreffenden Hospitale ein, dem sie zugeteilt waren; von den 23 Pflegern des mit X-Milch belieferten Hospitales erkrankten 10, von den 20 mit anderer Milch belieferten kein einziger. Die Kinderabteilung des anderen, mit X-Milch belieferten Krankenhauses blieb vollkommen von der Mandelentzündung verschont, da die X-Milch dieser Abteilung roh angeliefert und erst im Krankenhaus pasteurisiert wurde, während alle anderen Abteilungen sie pasteurisiert bezogen und in diesem Zustande verbrauchten. In Batavia, in dessen Nähe die fragliche Molkerei X ihren Sitz hatte, kamen in den mit X-Milch belieferten Haushaltungen 3,6mal soviel Fälle vor, wie in den mit anderer Milch belieferten.

Auf je 100 Haushaltungen entfielen bei Verwendung von:

|                    | X-Milch | Anderer Milch |           |
|--------------------|---------|---------------|-----------|
|                    |         | auf Flaschen  | in Kannen |
| in Chicago . . . . | 113     | 8,4           | —         |
| in Batavia . . . . | 156     | 37            | 17        |

Fälle von Mandelentzündung. Es bestand also in Batavia an sich eine offenbar von der Milch unabhängige Mandelentzündung, die wohl etwa mit der Zahl 17 gekennzeichnet ist, da die auf Kannen abgefüllte Milch in keiner Beziehung zur Molkerei X stand. Hingegen war bei der Flaschenmilch anderer Lieferanten als X durch einen regen Austausch von Milchflaschen, die nicht entkeimt wurden, eine Verbindung mit dieser Hauptquelle der Infektion vorhanden. Der immerhin noch große Abstand der X-Milch deckt sich jedoch mit den Beobachtungen in Chicago. Durch Erhebungen in den Milch liefernden Beständen der Molkerei X wurde festgestellt, daß in der fraglichen Zeit (Dezember 1911) eine auffällige große Zahl von Mastitiden der Rinder bestanden hat und daß gleichzeitig sehr viele Erkrankungen an Mandelentzündung in den Familien der Tierhalter vorgekommen sind. So konnte z. B. Davis in einem Gehöfte aus einem Euterabscesse einer Kuh und aus einem Falle von Tonsillitis bei einem jungen Mädchen zwei Streptokokkenstämme züchten, die sich kulturell und in ihrer Pathogenität für Kaninchen und Meerschweinchen vollkommen gleich verhielten. In einem anderen Bestande wurden gleichzeitig Mastitis bei 11 Kühen und Tonsillitis aller drei Melker festgestellt. Hier wurde auf Befragen erklärt, daß diese Milch je nach ihrem Aussehen, der Verkaufsmilch beigemolken oder weggegossen wurde. Die in die Molkerei X angelieferte Milch war also sicherlich reichlich mit Streptokokken versetzt, wobei es wahrscheinlich ist, daß die Kühe, von an Tonsillitis erkrankten Melkern infiziert, die Hauptquelle dargestellt haben. Diese Milch ist nun nachweislich (automatische Aufzeichnungen des Momentpasteurierungsapparates) ungenügend erhitzt worden, und zwar sind die größten Mängel des Apparates am 17., 19. und 30. Dezember aufgetreten. Unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Verbrauch und der zwischen 3 und 5 (bis 7) Tagen betragenden Inkubationsfrist der Tonsillitis ist anzunehmen, daß dieser Mangel der Pasteurisanlage das ausschlaggebende Moment für den Zeitpunkt der maximalen Erkrankungsziffern gewesen ist. Auf die bakteriologischen Untersuchungen dieser Epidemie soll ebenfalls später noch eingegangen werden.

Eine weitere Epidemie bösartiger Mandelentzündung trat in der letzten Woche des April 1913 in der Stadt Cortland und dem 2 Meilen entfernten Dorf Homer (New York) auf (C. E. North, B. White und O. T. Avery), nachdem in den vorhergehenden beiden Monaten und im Anfange April nur ein paar vereinzelte Fälle vorgekommen waren. Es wurde bald festgestellt, daß die Zunahme der Fälle namentlich die Konsumenten der Milch einer bestimmten Molkerei betraf. Von insgesamt 669 Fällen betrafen 480 (72%) Personen, in deren Haushalt Milch dieser Molkerei verwendet wurde, obwohl diese Molkerei nur 7% der gesamten in beiden Orten verbrauchten Milch lieferte. Letal endeten 14 Fälle infolge von Komplikationen (Peritonitis, Pneumonie usw.). In benachbarten Ortschaften ist eine Anhäufung von Tonsillitisfällen nicht beobachtet worden; die fragliche Molkerei lieferte dorthin keine Milch. In der Molkerei X wurden zwei Kühe mit Euterentzündung festgestellt und separiert, worauf ein schneller Abfall weiterer Fälle von Tonsillitis erfolgte, so daß die Epidemie bereits am 10. Mai wieder als erloschen gelten konnte. Durch einen besonderen Milchklärungsapparat wurde der Bodensatz der Milch dieser beiden Kühe als bedeutend vermehrt gefunden. Bakterioskopisch wurden Streptokokken, vielfach phagozytiert, gefunden. Die biologischen Eigenschaften der Erreger sollen

im Zusammenhang besprochen werden. Es sei jedoch bereits hier bemerkt, daß die Methodik der Gewinnung von Reinkulturen über eine Anreicherungskultur von Serumbouillon sehr ungünstig erscheint, zumal in dem Milchbodensatz ungeheure Mengen Streptokokken vorhanden waren, die bei der Art der Gewinnung wohl ziemlich sicher nicht restlos dem Euter entstammt haben dürften.

Capps und Davis (1914) haben einen Fall, in dem auf einem Gute, neben einer Mastitis des Rindes gleichzeitig eine Reihe von Fällen von Mandelentzündung bei den Bewohnern des Hofes vorgekommen waren, ausfindig gemacht und von hier ausgehend versucht, einen entsprechenden Seuchenherd von Tonsillitis bei den städtischen Verbrauchern der Milch dieses Gehöftes aufzufinden. Drei von 15 Kühen hatten Mastitis, und neun der 12 Bewohner des Gehöftes, die alle Milch oder Rahm roh genossen, hatten zu der gleichen Zeit Mandelentzündung. Die Milch wurde mit der Milch zweier unverdächtigter Bestände in einer Molkerei in Oak Park vermischt und in der gleichen Stadt ohne Pasteurisierung verkauft. In 100 von dieser Molkerei belieferten Haushaltungen wurden 28 Fälle, in 100 weiteren von einer anderen Molkerei mit pasteurisierter Milch belieferten Haushaltungen 6 Fälle von Mandelentzündung festgestellt.

Eine ganze Reihe solcher kleinerer Endemien von Mandelentzündung haben auch Th. Smith und H. Brown zu erklären versucht. Bei ihren Untersuchungen haben sie stets direkt von dem Materiale, seien es Mandelabstriche oder Milchproben über die Blutplatte Reinkulturen gewonnen. Ihre Untersuchungen erstreckten sich in erster Linie auf einen Vergleich der bei den Menschen mit Tonsillitis gefundenen Streptokokken mit den bei den als Milchlieferanten in Frage kommenden Kühen gefundenen Streptokokken. Übereinstimmende Streptokokken wurden bei einem Ausbruche einer endemischen Tonsillitis („B“) einwandfrei festgestellt, während bei der Epidemie „A“ irgendein Zusammenhang zwischen den Erregern der Mastitis bei den verdächtigen Milchkühen und den Fällen von Tonsillitis des Menschen nicht festgestellt werden konnte; die aus beiden Krankheiten gewonnenen Reinkulturen verhielten sich vollständig verschieden. Die restlichen untersuchten 5 Endemien konnten mangels geeigneten Materiales nicht geklärt werden.

Die Angaben über die als Baltimoreepidemie bekannte Tonsillitis waren uns im Original nicht zugänglich. Eine einwandfreie bakteriologische Klärung hat dieser Fall nicht gefunden, obwohl Frost mit ziemlicher Sicherheit auf Grund der epidemiologischen Befunde die Herkunft der Epidemie von der Milch, und zwar von euterkranken Kühen annimmt.

Vor kurzem ist ein ausführlicher Bericht über eine in einem kleinen Orte in Massachusetts beobachtete Tonsillitisepidemie veröffentlicht worden, dessen epidemiologischer Teil von Lombard und dessen bakteriologischer Teil von Robinson und Beckler getragen wird. In einer Ortschaft K sind in der ersten Woche des Juli 1928 eine erhebliche Anzahl von Fällen schwerer Mandelentzündung aufgetreten; innerhalb von etwa 3 Wochen erkrankten 925—975 Personen (22,1%) der Einwohnerschaft (etwa 4000), von der 39 (0,96%) starben. Die Epidemie wurde zunächst auf die Milch eines bestimmten Milchhändlers zurückgeführt, dann auf einen der 8 Bestände, von denen dieser Milchhändler bezog und endlich auf eine bestimmte Kuh dieses Bestandes, die eine Euterentzündung des rechten Bauchviertels aufwies. Da die hygienischen Verhältnisse bei dem betreffenden

Milchhändler nicht die allerbesten waren, so ist es wohl möglich gewesen, daß die gesamte Milch dieses Händlers von der Milch dieser Kuh mit Streptokokken infiziert wurde. Jedenfalls waren unter den genau untersuchten Fällen 565 regelmäßige, und 158 gelegentliche Kunden des betreffenden Milchhändlers, während nur 53 Erkrankte ausschließlich von anderen Milchhändlern Milch bezogen haben. Durch energische Maßnahmen der Gesundheitsbehörden wurde die Epidemie schnell eingedämmt, durch die Untersuchungen der Tierärzte die fragliche Kuh schnell ermittelt, so daß die Seuche in kurzer Zeit zum Stillstand gebracht wurde. Die Entfernung der Kuh und der Zwang der Pasteurisation oder des Abkochens aller Handelsmilch waren die hauptsächlichsten Maßnahmen gegen die Epidemie; zu ihnen gesellten sich noch Verkehrsbeschränkungen. Die bakteriologischen Untersuchungen von Robinson und Beckler ergaben, daß alle 5 betahämolytischen Stämme von Streptokokken aus der Milch der fraglichen Kuh mit der überwiegenden Mehrzahl der aus Tonsillitisfällen gewonnenen Streptokokkenstämme identisch waren und dem Typus des *Streptococcus epidemicus* zuzurechnen sind. Sie verhielten sich ebenso wie vergleichsweise herangezogene aus den Epidemien von Chicago und Boston stammende Streptokokken des gleichen Types. Robinson und Beckler charakterisieren den *Streptococcus epidemicus* in folgender Weise: Betahämolytischer Streptokokkus, der auf Blutagar feuchte, mitunter unregelmäßige Kolonien bildet; virulent für Mäuse; spaltet Glucose, Lactose, Saccharose und Salicin, jedoch nicht Inulin; unlöslich in Galle; End-p<sub>H</sub> nicht unter 5,0; Kapsel mit der Tuschemethode nachweisbar. Er spaltet Hippurat nicht. Wachstum in Serumbouillon trübe. Für den Hippuratspaltungsnachweis wird ein besonderes Verfahren angegeben. Zum Nachweis der Kapsel wird ein Lebendpräparat mit Tusche oder ein Trockenpräparat mit Tusche unter Nachfärbung mit Methylenblau angegeben. Zu diesem Zwecke wird ein Tropfen Kultur, zu dem ein Tropfen Tusche getan war, mit einem Stück Zigarettenpapier ausgezogen und nach dem Trocknen mit Methylenblau gefärbt. Die Methode nach Hiß ergab keine Färbung der Kapsel. Die Verfasser betonen, daß die septische Mandelentzündung eine ebenso gut charakterisierte Infektionskrankheit sei, wie die Diphtherie oder der Typhus.

Auf die zahlreichen Einzelarbeiten über die Bakteriologie der bei derartigen Epidemien gefundenen Streptokokken kann hier nicht eingegangen werden. Die erste zusammenfassende Arbeit ist von Smith und Brown, eine neuere bis zu einem gewissen Grade abschließende von Brown, Frost und Shaw veröffentlicht worden. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, wird heute auf Grund der umfangreichen Untersuchungen zusammenfassend gesagt werden können, daß Epidemien von Tonsillitis mit Sicherheit auf den *Streptococcus epidemicus* Davis 1912 zurückgeführt werden konnten und daß dieser Streptokokkus bei Rindern Euterentzündungen verursachen kann. Dieser Streptokokkus ist jedoch von dem *Streptococcus agalactiae* verschieden. Es ist anzunehmen, daß der *Streptococcus epidemicus* ein ursprünglich für Menschen pathogener Keim ist, der gelegentlich auf das Euter des Rindes übertragen wird und dort eine schleichende Mastitis hervorruft; die Milch derartiger Tiere enthält Unmassen von Streptokokken und vermag, mit anderer Milch vermennt, die ganze Lieferung zu infizieren. Bei Rohgenuß oder Genuß ungenügend pasteurisierter Milch kommt es dann zu explosionsartiger Anhäufung von Fällen von Tonsillitis

bei einem hohen Prozentsatze der Verbraucher dieser Milch, während die Verbraucher von Milch anderer Herkunft, in den gleichen Stadtteilen usw. nur den stets auftretenden normalen Prozentsatz von Tonsillitidfällen aufweisen. Im allgemeinen ist die Epidemicustonsillitis eine bösartige zu Komplikationen neigende Form der Mandelentzündung.

Der *Streptococcus epidemicus* zeichnet sich durch folgende biologischen Eigenschaften aus, an deren Ausarbeitung sich namentlich Brown sowie Ayers mit verschiedenen Mitarbeitern (Johnson, Davis, Cullen, Rupp) beteiligt haben. Innerhalb der Gruppe von Streptokokken, die Brown, Frost und Shaw nach ihrer Herkunft als menschenpathogen betrachten, zeichnet sich der *Streptococcus epidemicus* durch Kapselbildung aus, die allen anderen Vertretern dieser Gruppe fehlt (nachweisbar namentlich in frischen Tuschepräparaten). Im übrigen verhält sich der *Streptococcus epidemicus* vollständig identisch mit dem Typus *Streptococcus pyogenes*: Er weist starke Hämolyse auf (Betatypus Brown), ist (in der Stärke wechselnd) pathogen für Mäuse, vermag Hippursäure nicht zu spalten und bildet aus Glucose, Saccharose, Lactose und Salicin, nicht aber aus Mannit-Säure und erreicht in Glucosebouillon ein End-p<sub>H</sub> von höchstens 5,0. Hingegen unterscheidet sich der *Streptococcus infrequens* von ihm und dem *Streptococcus pyogenes* durch die Vergärung von Mannit, der *Streptococcus anginosus* durch das Fehlen der Salicinvergärung und die mangelnde Pathogenität für Mäuse. Zur Feststellung des *Streptococcus epidemicus* geben Brown, Frost und Shaw eine genaue Technik an:

1. Infektion von Blutagarplatten mit der verdächtigen Milch; aufgehende Keime werden:

a) feuchte Oberflächenkolonien auf Kapselbildung untersucht,

b) betahämolytische Tiefenkolonien auf Serumbouillon (unter Umständen gleichzeitig auf Hippuratbrühe und Glucosebouillon) übertragen.

2. Von der Serumbouillonkultur ausgehend werden (nach 24stündiger Bebrütung) folgende Proben durchgeführt:

a) Probe auf Hämolyse: 0,5 ccm Bouillonkultur und 0,5 ccm einer 5%igen Aufschwemmung von Kaninchenerythrocyten bei 37° C; wenn in 2 Stunden keine oder nur geringe Hämolyse erfolgt, so können weitere Proben unterlassen werden; kein *Streptococcus epidemicus*.

b) Ausstrich auf Schräge von Blutagar; nach Bebrüten über Nacht Untersuchung auf Kapselbildung.

c) Beimpfung von Salicin- und Mannitbouillon, sowie, wenn nicht bereits von der Isolierplatte aus geschehen, von Glucosebouillon und Hippuratbrühe.

Als *Streptococcus epidemicus* können nur solche Streptokokken angesehen werden, die in allen Hinsichten dem oben charakterisierten Typus entsprechen.

Ohne Berücksichtigung aller alphahämolytischen Milchstreptokokken haben die drei genannten Autoren in der Vorzugsmilch von 5 Molkereierherden, darunter auch im Sekret von euterkranken Kühen, betahämolytische Stämme gefunden, die in einer oder anderer Hinsicht dem *Streptococcus epidemicus* gleichen. Hingegen ließ keiner der Stämme eine halbwegs deutliche Kapsel erkennen. Die Pathogenität für Mäuse war sehr wechselnd, weshalb diese

Eigenschaft keine sichere Erkennung der Art gestattet. Als sicherste Unterscheidungsmerkmale vom *Streptococcus agalactiae* gelten die Spaltung von Hippursäure und das End-p<sub>H</sub> in Glucosebouillon.

Zur Beurteilung der Frage nach der Möglichkeit der Entstehung einer Kuhmastitis durch für den Menschen pathogene Streptokokken sind besondere Infektionsversuche mit solchen Stämmen beim Rinde durchgeführt worden. In Versuchen von Davis und Capps (1914) erwies sich die Injektion von einem Stamm eines hämolytischen Streptokokkus aus einem gewöhnlichen Tonsillitisfalle in den Zitzenkanal einer Kuh als pathogen; es wurde eine milde, auf das infizierte Viertel beschränkte Mastitis mit vielen Streptokokken, Leukocyten und Sekretgerinnseln verursacht, die mehrere Wochen bestehen blieb. In kleine Verletzungen der Zitzenspitze gestrichene Reinkulturen eines Streptokokkus verursachten eine sehr milde, ohne Verhärtung verlaufende Mastitis. In diesem Falle war die Krankheit klinisch nicht zu erkennen, obwohl die Milch große Mengen von Leukocyten und Streptokokken aber keine Gerinnsel enthielt. Hingegen konnte durch Anstreichen von Tonsillitiseksudat oder Reinkulturen in Milch an die gesunden Zitzen eine Mastitis nicht verursacht werden. Mathers hat mit Kulturen von Davis (je 1 aus verdächtiger Mastitis der Kuh und aus 1 letalem Falle von Tonsillitis des Menschen) beim Rinde erhebliche Mastitis dadurch verursacht, daß er in den Milchkanal mittels Katheters Lackmusmilchkultur einführte. Es entstand eine heftige zur Atrophie führende Mastitis, die bis zum Ende der Beobachtungsfrist (215 und 146 Tage) bestand. Von Interesse ist es, daß Infektionen mit dem *Streptococcus lactis* und mit einem nichtpathogenen hämolytischen Streptokokkus aus Milch zu akuten Mastitiden führten, die bald in Heilung übergingen. Die Schilderungen des Verlaufes und der anatomischen Veränderungen lassen einen Unterschied der durch *Streptococcus epidemicus* verursachten Mastitis und einem natürlichen Galtfalle nicht erkennen. Während des Aufenthaltes im Euter hat keiner der benutzten Streptokokkenstämme seine Eigenschaften geändert.

Soweit also bisher in Tonsillitisepidemien, bei denen der Verdacht auf eine ursächliche Beteiligung des Milchgenusses, insbesondere des Genusses von Milch euterkranker Kühe, aus epidemiologischen Gründen bestand, genauere bakteriologische Untersuchungen vorgenommen worden sind, konnten stets Unterschiede der dabei festgestellten Streptokokken von den gewöhnlichen Streptokokken der Rindermastitis gefunden werden. Es liegt eine große Anzahl von Berichten vor, bei denen auf Grund epidemiologischer Erhebungen an der Beteiligung der Milch bei der Ausbreitung der Tonsillitis nicht gezweifelt werden kann; in vielen Fällen ist auch mit allergrößter Wahrscheinlichkeit anzunehmen und in einem sicher erwiesen, daß euterkranke Kühe die Infektionsquelle für die Milch dargestellt haben, und daß in der Milch solcher Kühe Streptokokken gefunden wurden, die denen aus Tonsillitisfällen identisch waren; es ist aber bisher noch kein Fall bekanntgeworden, in dem als Erreger einer Tonsillitis ein mit dem *Streptococcus agalactiae* identischer Streptokokkus nachgewiesen wurde. Im Gegenteil haben eine ganze Reihe von Forschern ausdrücklich die Unterschiede zwischen den Streptokokken, die bei Tonsillitisepidemien aus Fällen von Kuhmastitis und Mandelentzündung des Menschen gewonnen wurden, und den üblichen Mastitisstreptokokken der Kuh hervorgehoben. Damit ist bisher die Ansicht von

Savage noch unwidersprochen gültig, „Wenn wir annehmen, daß der gewöhnliche Typus der Rindermastitis durch einen für Menschen apathogenen Organismus verursacht wird, daß aber in außergewöhnlichen Fällen Rindermastitis durch für Menschen hochpathogene Streptokokken verursacht werden kann, so bietet dies eine vollständige Erklärung für die bakteriologischen Untersuchungen und die epidemiologischen Tatsachen. Für den praktischen Gesichtspunkt sei daran erinnert, daß die pathogenen und apathogenen Mastitistypen des Rindes klinisch nicht zu unterscheiden sind.“ Von Interesse ist es, daß Savage im Infektionsversuch am eigenen Körper eine Pathogenität zweier frisch gezüchteter Mastitisstreptokokkenstämme der typischen Art nicht feststellen konnte. Auch Bischoff hebt hervor, daß ihm das Kosten vieler Milchproben, um auf Grund des salzigen Geschmackes einen Verdacht auf Mastitis erheben zu können, bisher nicht im mindesten geschadet hat. Bei der marktmäßigen Kontrolle der Milch ist eine Differenzierung der für Menschen pathogenen und apathogenen Streptokokkenstämme auch mit den modernen Methoden noch nicht möglich; abgesehen von der Tatsache, daß der Begriff des Verdorbenseins allein für eine Beanstandung der Milch euterkranker Kühe ausreicht, würde auch aus diesem Grunde eine verschiedene Behandlung der Milch von Kühen, deren Euter mit für Menschen pathogenen bzw. apathogenen Streptokokken infiziert ist, nicht möglich sein. Eine andere Frage ist es, ob bei forensischen Fällen nicht das Strafmaß durch die einwandfreie Klärung der Ätiologie der strittigen Mastitis, die vielleicht als Ursache einer schweren Schädigung der menschlichen Gesundheit beschuldigt wird, zugunsten oder ungunsten des Beklagten beeinflußt werden kann.

Als allgemeiner Schluß aus unseren bisherigen Kenntnissen über die Beziehungen von Streptokokkenmastitiden des Rindes zu menschlichen Krankheiten kann daran festgehalten werden, daß

1. eine Pathogenität des *Streptococcus agalactiae* für den Menschen bisher nicht erwiesen ist, und daß,

2. soweit bisher ein epidemiologischer Zusammenhang von Streptokokkenmastitis des Rindes und menschlicher Krankheit (namentlich Tonsillitis) festgestellt wurde, bei genauer bakteriologischer Differenzierung stets vom *Streptococcus agalactiae* verschiedene Streptokokkenarten gefunden worden sind.

3. Von derartigen Streptokokken ist der *Streptococcus epidemicus* Davis 1912, der vom *Streptococcus agalactiae* durch biologische Methoden abtrennbar ist, in mehreren Fällen endemischer Tonsillitis gefunden worden.

4. Die Abtrennung der für Menschen pathogenen von den für Menschen apathogenen Streptokokken aus kranken Eutern des Rindes ist bei der sanitären Untersuchung der Marktmilch nicht bequem durchführbar. Aus diesem Grund erscheint es — abgesehen von anderen Beanstandungsgründen als der möglichen Gesundheitsschädlichkeit — notwendig, auch weiterhin Milch von mit Streptokokkenmastitis behafteten Rindern, auch wenn die Menschenpathogenität dieser Erreger nicht bewiesen oder wahrscheinlich gemacht ist, vom freien Verkehr auszuschließen.

## Literatur.

- Aaser, C. S.: Jurbetaendelse hos kvaaget. Norsk Veterinär-Tidsskr. Aarg. **31**, 114, 146, 161, 199, 273. Zit. nach Mjelbo.
- Andrewes, F. W. and T. J. A. Horder: Study of the streptococci pathogenic for man. Lancet **1906 II**, 708, 775, 852.
- Avery, Oswald T. and E. Glenn Cullen: The use of the final hydrogen-ion concentration in differentiation of streptococcus haemolyticus of human and bovine types. J. of exper. Med. **29**, 215 (1919).
- Ayers, S. H., W. T. Johnson and B. J. Davis: The thermal death point and limiting hydrogen-ion concentration of pathogenic streptococci. J. inf. Dis. **23**, 290 (1918).
- — and C. S. Mudge: Streptococci of souring milk with special reference to streptococcus lactis. Studies of the streptococci. J. inf. Dis. **34**, 29—48 (1924).
- — and C. S. Mudge: The streptococci of the bovine udder. J. inf. Dis. **31**, 40 (1922).
- — Streptococci of faeces and mouth of cows. J. inf. Dis. **33**, 155 (1923).
- and P. Rupp: Differentiation of hemolytic streptococci from human and bovine sources by the hydrolysis of sodium hippurate. J. inf. Dis. **30**, 388 (1922).
- Bahr, Joseph: Vorkommen und Bedeutung der Streptokokken in der Milch. Arch. Hyg. **72**, 91 (1910).
- Bang, B.: Aarsagerne til Yvverbetaendelse hos Kvaaget-Foredrag ved Landbrugskongressen in Kjobenhaven den 14. Juli 1888. Tidsskr. for Veterinaerer. **19**, 19 (1889); s. a. Ref. in gleicher Zeitschrift **18**, 226 (1888).
- Beckel, W.: Beiträge zum Vorkommen und zu einer spezifischen Diagnostik der Streptokokkenmastitis. Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig 1920.
- Bejers: De Behandeling von Streptokokkenmastitis met Uberasan en Parenchymatol. Tijdschr. Dierkde **52**, H. 20. Zit. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 332.
- Binz: Diskussion nach Bericht in Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, Nr 46, 783.
- Bischoff, O.: Die Geschmacksprobe und die Chlorbestimmung als wertvolle Hilfsmittel zur Erkennung pathologischer Milch. Dtsch. tierärztl. Wschr. **37**, 147 (1929).
- Brennwald, jun.: Dieselbe Krankheit wie von Gattiker beschrieben. Arch. Tierheilk. N. F. **10**, 6. Zürich 1848.
- Brown, J. H.: The use of blood agar für the study of streptococci. Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. 21. Jan. **1919**, Nr 9.
- W. D. Frost and M. Shaw: Hemolytic streptococci of the beta type in certified milk. J. inf. Dis. **38**, 381 (1926).
- Bugge, R.: Chemotherapeutische Antiseptica, besonders Rivanol. Norsk Veterinär-Tidsskr. **1923**, 97. Zit. nach Ref. in Dtsch. tierärztl. Wschr. **1924**, Nr 1, 8.
- Burke, V. and A. Rodier: Excretion of antiseptic dyes through the mammary gland. J. inf. Dis. **40**, 673 (1927).
- Capps, J. A. and D. J. Davis: An epidemic of streptococcus sore throat in Jacksonville, Ill., which was traced to the milk of cows affected with streptococcus mastitis. Arch. int. Med. **14** (1914).
- — The relationship of septic sore throat to infected milk. J. inf. Dis. **15**, 130 (1914).
- and J. L. Miller: The Chigaco epidemic of streptococcus sore throat and its relation to the milk supply. J. amer. med. Assoc. **58 II**, 1848.
- Carpenter, C. M.: The bacterial content of milk or inflammatory exudates from bovine mastitis. J. amer. vet. med. Assoc. **67**, 317 (1925).
- The use of living suspensions of alpha-hemolytic streptococci in the control of bovine mastitis. J. amer. vet. med. Assoc. **67**, 304 (1925).
- Experimental production of bovine mastitis with streptococci and other bacteria. J. inf. Dis. **31**, 1 (1922).
- Conn, H. J. und Mitarbeiter: Methods of pure culture study. Prelim. rep. J. Bakter. **3**, 115 (1918).
- Dahmen, H.: Selektan. Berl. Tierärztl. Wschr. **1927**, Nr 13, 201.
- Daranyi: Pathogenität und Einteilung der Staphylokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 74.
- Davis, D. J.: Bacteriology, pathology of the tonsils with especial reference to chronic articular, renal and cardiac lesions. J. inf. Dis. **10**, 148 (1912).

- Davis, D. J.: Bacteriologic study of streptococci in milk in relation to epidemic sore throat. *J. amer. med. Assoc.* **58** II, 1852 (1912).
- The growth and viability of streptococci of bovine and human origin in milk and milk-products. *J. inf. Dis.* **15**, 378 (1914).
- Hemolytic streptococci found in milk. Their significance and their relation to virulent streptococci of human origin. *J. inf. Dis.* **19**, 236 (1916).
- and J. A. Capps: Experimental bovine mastitis produced with hemolytic streptococci of human origin. *J. inf. Dis.* **15**, 135 (1914).
- and E. C. Rosenow: An epidemic of sore throat due to a peculiar streptococcus. *J. amer. med. Assoc.* **58**, 773 (1912).
- Detlefsen, C.: Beiträge zum Vorkommen sowie zur Diagnostik der Streptokokkenmastitis des Rindes mit Hilfe der intracutanen Reaktion, sowie der Diastase-, Reduktase- und Aldehydreduktaseprobe. Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig 1920.
- Diernhofer: Zur Chemotherapie katarrhalischer Streptokokkenmastitiden. I., II. u. III. Mitteilung. *Arch. Tierheilk.* **55**, 93, 402 u. 431 (1927).
- Diernhofer, Karl: Die Melktherapie des gelben Galttes. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, Nr 26, 489.
- Die wissenschaftlichen Grundlagen für die Beurteilung der gegen den gelben Galt benutzten Heilverfahren. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, Nr 21, 22 u. 23, 385, 406 u. 424.
- Die Chemotherapie des gelben Galttes. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, Nr 34, 35, 36, 629, 657, 681.
- Dohme, H.: Über Versuche zur Beseitigung der Spontanagglutination des Mastitisstreptokokkus. Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig 1924.
- Ehrlich: Über die wichtigsten gehäuft auftretenden Euterentzündungen und deren Behandlung mit Acridinderivaten. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927**, Nr 13, 197.
- Eldredge, E. E. and L. A. Rogers: The bacteriology of cheese of the emmental type. *Zbl. Bakter.* II **40**, 5 (1914).
- Ernst, W.: Über Milchstreptokokken und Streptokokkenmastitis. *Mh. Tierheilk.* **20**, 414 u. 496 (1909); **21**, 55 (1910).
- Eine Entgegnung zu A. Gminders Arbeit: „Untersuchungen über Mastitisstreptokokken und ihre Differenzierung von saprophytischen Streptokokken“. *Zbl. Bakter. I Orig.* **66**, 96 (1912).
- Eine Berichtigung zu R. Puppels Arbeit: „Über Streptokokken in der Milch und in Säuglingsmilch“. *Z. Hyg.* **72**, 183 (1912).
- Evans, A. C.: A study of the streptococci concerned in cheese ripening. *J. agricult. Res.* **13**, 235 (1918).
- Fleischer, M.: Über die Pathogenität zweier bei Euterentzündungen von Rindern beobachteten Hefen. Inaug.-Diss. Leipzig-Dresden 1915.
- Fleischhauer: Über den Wert der Chlorofunkmethode bei der Milchuntersuchung. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, 32.
- Fleischhauer, G.: Zur Zuverlässigkeit der Tybromolprobe bei der Erkennung von Euterkrankheiten. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1929**, Nr 17, 261.
- Forthmann: Zur Frage der Mastitisbehandlung mit Parenchymatol. *Tierärztl. Rdsch.* **1926**, Nr 22, 383.
- Frühwald: Ein Beitrag zur Behandlung der bakteriellen Mastitis. *Tierärztl. Rdsch.* **32**, Nr 3, 42 (1926).
- Fürstenberg: Die Milchdrüse der Kuh. 1868.
- Gattiker: Beschreibung der Krankheit der Kühe, welche in einigen Gegenden der Schweiz unter dem Namen „gelber Galt“, auch Gelti, bekannt ist. *Arch. Tierheilk., N. F.* **10**, 1. Zürich 1848.
- van Geldern: Diskussion nach Bericht in *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, Nr 46, 786.
- Gesellschaft schweizerischer Tierärzte: 42. Jverslg i. J. 1855 und Verhandlungen der Sektion Zürich i. J. 1854. *Arch. Tierheilk.* **14**, 284 bzw. 185. Zürich 1855.
- Glättli, H.: Erfahrung in der Behandlung der Mastitis catharrhalis streptococcia, insbesondere Ubersan-Infusionen. *Ther. Mh. Vet.med.* **1**, H. 4, 100 (1927).
- Gloy, H. und O. Bischoff: Über die Zuverlässigkeit der Thybromolprobe zur frühzeitigen Erkennung von Euterkrankheiten. *Z. Fleisch- und Milchhyg.* **39**, 113 (1929).
- Gminder, A.: Untersuchungen über Mastitisstreptokokken und ihre Differenzierung von saprophytischen Streptokokken. *Zbl. Bakter. I Orig.* **63**, 152 (1912).

- Gordon, M. H.: Notiz über die Anwendung des Neutralrots (Rothberger) zur Differenzierung von Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **35**, 271 (1903—1904).
- Einige Angaben zur Differenzierung von Streptokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **37**, 728 (1904).
- A ready method of differentiating Streptococci and some results already obtained by its application. *Lancet* **1905 II**, 1400.
- The differentiation of streptococci. *J. of. Path. and Bact.* **15**, 323 (1910—1911).
- Götze, R.: Zur Frage der Streptokokken- und Pyogenes-Mastitis. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, Nr 23, 381.
- Die Behandlung der Streptokokkenmastitis der Rinder durch intramammäre Infusion von Ubersan und Rivanol. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1926**, Nr 17, 305.
- Gressel, M.: Die Veränderungen der Lackmusmilch durch Mastitisstreptokokken und Milchsäurestreptokokken. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1929**, Nr 2, 26.
- Guillebeau, Alfred: Studien über Milchfehler und Euterentzündungen bei Rindern und Ziegen. *Landw. Jb. Schweiz* **4**, 45 (1890).
- und E. Heß: Über die Symptomatologie der Milchfehler und Euterentzündungen bei Rindern und den übrigen Haustieren. *Landw. Jb. Schweiz* **5**, 30 (1891).
- — Über die Symptomatologie und Therapie der Euterentzündungen bei Rindern und Ziegen. *Landw. Jb. Schweiz* **8**, 240 (1894).
- Hagan: The green coloration by certain streptococci on blood agar. *J. inf. Dis.* **37**, 1 (1925).
- Hallenborg, T.: Rivanol gegen Euterentzündungen. *Ther. Mh.* **1**, 203 (1927).
- Harris, N. MacLeod: The relative importance of streptococci and leucocytes in milk. *J. inf. Dis. suppl. Mai* **1907**, Nr 3, 50.
- Hartig, W.: Beitrag zur Mastitis spez. zur Streptokokkenmastitis und ihrer Behandlung. Inaug.-Diss. Berlin 1927. (Nach Ellenberger-Schütz: *Jb. f. d. J.* **1927**, 612.)
- Haupt, H.: Zur Frage der Unterscheidung tierpathogener Streptokokken. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **35**, 607 (1927).
- und J. Jääskeläinen: Zur Biologie des dem *Diplococcus lanceolatus* Fraenkel verwandten *Diplococcus* des Kalbes. *Zbl. Bakter. I Orig.* **103**, 88.
- Heim: Milchsäure- und andere Streptokokken. *Z. Hyg.* **101**, 104 (1924).
- Heß, sen. und jun.: *Arch. Tierheilk., N. F.* **11**, 70 u. 242.
- Heß, E. und A. Borgeaud: Eine kontagiöse Euterentzündung, gelber Galt genannt. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **30**, 157 (1889).
- Schaffer und Bondzynski: Die Euterentzündungen des Rindviehes und ihre Bedeutung für die Milchwirtschaft. *Landw. Jb. Schweiz* **2**, 37 (1888).
- — — Über die physikalischen und chemischen Veränderungen der Milch bei Milchfehlern und Euterentzündungen des Rindviehes und der Ziegen. *Landw. Jb. Schweiz* **4**, 45 (1890).
- Hucker, G. J. and H. J. Conn: Further studies on the methods of gram staining. *Techn. Bull.*, Juli **1927**, Nr 128; *N. Y. State Agricult. exper. Stat.*
- Hürlimann: *Arch. Tierheilk., N. F.* **10**, 40. Zürich 1848 und **11**, 70 u. 242. Zürich 1851.
- Huynen, E.: De la mammitte streptococcique de la vache. Importance de son diagnostic précoce. *Condidérations sur son traitement. Ann. Méd. vét.* **69**, 497 (1924).
- Jones, F. S.: Diskussionsbemerkung bei Vortrag von Turner. 1927.
- Kiessig: Über die Bekämpfung der Streptokokkenmastitis und der Euterseuche. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, Nr 40, 676.
- Kitt, Th.: Bakterienkunde und patholog. Mikroskopie. 2. umgeänderte Aufl. der Bakteriologie und pathologisch-histologische Übungen usw. S. 322. Wien 1893.
- Neues aus der Seuchenlehre und Bakteriologie. *Mh. prakt. Tierheilk.* **5**, 245 (1894) (Fußnote S. 235).
- Klimmer, M.: Seuchenlehre der landwirtschaftlichen Nutztiere. 1925, S. 452.
- Tierärztliche Milchkontrolle. 1929.
- Technik und Methodik der Bakteriologie und Serologie 1923, S. 192.
- und H. Haupt: Beitrag zur Trennung verschiedener tierpathogener und saprophytischer Streptokokken (des *Str. agalactiae*, *Str. lacticus*, *Str. equi*, *Str. abortus equi* und des *Str. pyogenes equi*). *Zbl. Bakter. I Orig.* **101**, 126 (1926).
- — und Elm. Roots: Über den Keimgehalt gesunder und kranker Uteri unserer Haus-  
I. Mitt. *Zbl. Bakter. I Orig.* **110**, 62; II. u. III. Mitt. *Zbl. Bakter. I Orig.* **111**, 207 u. 218 (1929).

- Klimmer, M., H. Haupt und Elm. Roots: Zur Trennung einiger in der Milch vorkommender Streptokokken mit besonderer Berücksichtigung der Isolierung der *Stragalactiae* Guillebeau. *Zbl. Bakter. I Orig.* **107**, 206 (1928).
- Krumwiede, C. jr. and E. Valentine: A bacteriological study of an epidemic of septic sore throat. *J. med. Res.* **33**, 231 (1915).
- Lange, A.: Beitrag zu Behandlung der Mastitis der Rinder mit Parenchymatol. *Arch. Tierheilk.* **53**, 109 (1926).
- Leipert, W.: Beitrag zur frühzeitigen Erkennung und zum Verlaufe des gelben Galtes. *Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig* 1922.
- Lentz: Erforschung und Behandlung der Streptokokkenmastitis bei Kühen. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927**, Nr 42, 693.
- McLeod and Gordon: Production of hydrogenperoxyde by bacteria. *Biochemic. J.* **16**, 499 (1922).
- Lidström: Parenchymatol Atarost gegen Mastitis. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927**, Nr 3, 46.
- van der Linde: Die Gewebsveränderungen im Euter bei Galactophoritis sporadica der Kuh. *Inaug.-Diss. Bern* 1906.
- Lombard, H. L.: Septic sore throat in 1928 in Massachusetts: Epidemiology. *J. prevent. Med.* **3**, Nr 2, 81 (1929)
- Maaß: Zur Frage der Streptokokkendifferenzierung durch kohlehydrathaltige Nährböden. *Zbl. Bakter. I Ref.* **57**, 258\* (1913).
- Mathers, George: Different types of streptococci and their relation to bovine mastitis. *J. inf. Dis.* **19**, 222 (1916).
- Meier: „Selectan“, ein neues Mittel gegen die Streptokokkenmastitis. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927**, Nr 4, 60.
- Mjelbo, E.: Typeinddeling af Mastitisstreptokokkor fra Kvaeg efter deres Forgäringsforhold. *Kgl. Veterinaer- og Landbohojskoles Aarsskrift* 1924, S. 260.
- Nencki, M.: Über die Stoffwechselprodukte zweier Euterentzündung veranlassender Mikroben: des *Bacillus Guillebeau a* und des *Streptococcus mastitis sporadicae*. *Landw. Jb. Schweiz* **5**, 69 (1891).
- Nocard: Mammite contagieuse. *Bull. Soc. méd. vét.* **3**, 296 (13. Aug. 1885).
- et Mollereau: Sur une mammite contagieuse des vaches laitières. *Bull. Soc. méd. vét. N. s.* **2**, 308 (24. Juli 1884).
- — Sur la mammite contagieuse. *Bull. Soc. méd. vét., N. s.* **3**, 437 (12. Nov. 1885).
- — Sur une mammite contagieuse des vaches laitières. *Ann. Inst. Pasteur* **1**, 109 (1887).
- North, C. E., B. White and O. T. Avery: A septic sore throat epidemic in Cortland and Homer, N. Y., *J. inf. Dis.* **14**, 124 (1914).
- Payne: The vaccine treatment of mastitis in cattle. *Vet. J.* **70**, 94 (1914).
- Prange, G.: Die Tybromolprobe und ihre Zuverlässigkeit bei Euterkrankheiten. *Tierärztl. Rdsch.* **1928**, Nr 48, 867.
- Pröscholdt: Über Streptokokkenmastitis der Rinder (Vortrag). *Zit. nach Bericht in der Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, Nr 46, 783.
- Beitrag zur Streptokokkenmastitis der Rinder. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 674.
- Pröscholdt, O.: Beitrag zur Streptokokkenmastitis. *Arch. Tierheilk.* **58**, H. 5 (1928).
- Puppel, R.: Über Streptokokken in der Milch und im Säuglingsstuhl. *Z. Hyg.* **70**, 449 (1912).
- Rast, Adam: Der gelbe Galt (Preisschrift). *Arch. Tierheilk.* **13**, 289. Zürich 1854.
- Reid: Vaccine treatment in cattle. *Vet. J.* **70**, 269 (1914).
- Richter, J. und M. Demmel: Zur Behandlung der Streptokokkenmastitis des Rindes. *Berl. tierärztl. Wschr.* **44**, Nr 17, 277 (1928).
- Riederer: Über den Bau der Papilla mammae des Rindes. *Inaug.-Diss. Bern* 1903.
- Roeder, G.: Zur Erkennung von Störungen in der Milchsekretion. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 839.
- Über die Zuverlässigkeit der Tybromolprobe. *Tierärztl. Rdsch.* **1929**, Nr 3, 38.
- Robinson, E. S. and E. A. Beckler: Bacteriologic study of hemolytic streptococci from a Massachusetts outbreak of septic sore throat in 1928. *J. prevent. Med.* **3**, Nr 3, 225 (1929).
- Rogers, L. A. and A. O. Dahlberg: The origin of some of the streptococci found in milk. *J. agricult. Res.* **7**, 491 (1914).

- Rosenow, E. C.: A study of streptococci from milk and from epidemic sore throat, and the effect of milk on streptococci. *J. inf. Dis.* **11**, 338 (1912).
- and S. Dunlap: An epidemic of appendicitis and parotitis probably due to streptococci contained in dairy products. *J. inf. Dis.* **18**, 338 (1916).
- and V. H. Moon: On an epidemic of sore throat and the virulence of streptococci isolated from the milk. *J. inf. Dis.* **17**, 69 (1915).
- Rubeli: Besonderheiten im Ausführungsgange des Kuheuters. *Verh. schweiz. Naturforsch.-Ges.* **1914 II**, 213.
- Rudolf, J.: Über die Verbreitung der Mastitiden unter den Milchviehbeständen Niederösterreichs, deren rechtzeitige Bekämpfung und wirtschaftliche Bedeutung. *Ther. Mh. Vet.-med.* **1**, 71 (1927).
- Über das Verhalten verschiedener tierischer Streptokokken in Lackmusmilch unter besonderer Berücksichtigung des *Str. mastitidis* und *Str. lacticus*. *Zbl. Bakter. I Orig.* **100**, 47 (1926).
- Ruediger, G. F.: The streptococci from scarlatinal and normal throats and from other sources. *J. inf. Dis.* **3**, 755 (1906).
- A study of 35 strains of streptococci isolated from samples of milk. *Science (N. Y.)* **35**, 223 (1912).
- Rychner: Die Euterentzündung. *Arch. Tierheilk., N. F.* **11**, 262. Zürich 1851, s. a. u. Zangger 1848.
- Sachweh: Beiträge zur Therapie des Streptokokkenmastitis. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927**, Nr 48, 777.
- Salus, G.: Untersuchungen zur Hygiene der Kuhmilch. *Arch. f. Hyg.* **75**, 353 (1912).
- v. Sande: Die Veränderung der Lackmusmilch durch Streptokokken. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **35**, Nr 21, 330 (1927).
- Savage, William G.: Milk and the public health. London 1912. p. 91—100 u. 111.
- Schlichting, H.: Ein Beitrag zur Ätiologie und Therapie der Streptokokkenmastitis. *Arch. Tierheilk.* **56**, 141 (1927).
- Schnorf, C.: Chemotherapie der katarrhalischen Euterentzündungen, speziell des gelben Galts. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **67**, H. 2, 25 (1925).
- Schöchli, E.: Beitrag zur Therapie des gelben Galtes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **68**, H. 2, 79 (1926).
- Schulz, R.: Moderne Behandlung der Euterentzündungen mit besonderer Berücksichtigung des gelben Galts. *Arch. Tierheilk.* **53**, 96 (1926).
- Seele mann, M.: Untersuchungen über die Sekretionsstörungen der Milchdrüse, insbesondere die durch Streptokokken hervorgerufenen Euterentzündungen des Rindes. *Arch. Tierheilk.* **58**, H. 1, 1 (1928).
- Sheather, L.: The diagnosis of bovine mastitis by milk examination. *J. comp. Path. a. Ther.* **37**, Nr 4, 227 (1924).
- Sherman, J. M.: The Gas-Produktion of *Streptococcus Kefir*. *J. Bacter.* **6**, 127 (1921).
- and Albus: Some characters, which differentiate the lactic-acid-streptococcus from streptococci of the pyogenes type occurring in milk. *J. Bacter.* **3**, 153 (1918).
- Silligmüller, A.: Zur Serumbehandlung der Streptokokkenmastitis. *Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig* 1922.
- Skar, Olav: Nachweis und Bekämpfung der Euterentzündung beim Rinde. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **34**, H. 1, 1 (1928).
- Smillie, W. G.: Studies of the beta hemolytic streptococcus (Smith and Brown). *J. inf. Dis.* **20**, 45 (1917).
- Smith, Th. and J. H. Brown: A study of streptococci isolated from certain presumably milk-borne epidemics of tonsillitis occurring in Massachusetts in 1913 and 1914. *J. med. Res.* **31**, 455 (1915).
- Stamm, S.: Eine Notiz betr. den gelben Galt. *Arch. Tierheilk.* **14**, 167. Zürich 1855.
- Stark, Hans: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Agalactia catarrhalis-contagiosa (Kitt) (gelber Galt). *Inaug.-Diss. Zürich* 1903.
- Steck, Werner: Untersuchungen über die bakterielle Siedlung normaler Kuheuter. *Inaug.-Diss. Bern* 1921 (auch *Landw. Jb. Schweiz* **1921**).
- Stenström, O.: Untersuchungen betr. die Pathogenese bei Streptokokkenmastitis durch Melkmaschinen. *Sv. vet. Tidskr.* **1924**, 73. *Zit. Ellenberger-Schütz Jb.* **1924**, 157, s. a. *Milchwirtschaftl. Forschungen* **2**, Ref. 186 (1925).

- Stiekdorn: Die Bekämpfung der Streptokokkenmastitis der Rinder durch spezifische Impfstoffe. Tierärztl. Rdsch. **1926**, Nr 25, 434.
- Stokes, W. R. and F. W. Hachtel: Septic sore throat a milk-borne outbreak in Baltimore. Md. Bacteriological study of the outbreak. Bull. Hyg. Labor. U.S.P.H. **27**, Nr 47, 1923 (1912).
- Stowell, E. C. and C. M. Hilliard: A comparison of the streptococci from milk and from the human throat. Amer. J. Dis. Childr. **3**, 287 (1912).
- — and M. J. Schlesinger: A statistical study of the streptococci from milk and from the human throat. Science (N. Y.) **38**, 373; J. inf. Dis. **12**, 144 (1913).
- Süpfle, K. und P. Hofmann: Beiträge zur Bekämpfung bakterieller Euterentzündungen mit stallspezifischer Vaccine. Münch. tierärztl. Wschr. **78**, Nr 14 (1927).
- Tiede: Derzeitiger Stand des neuen Reichsmilchgesetzes usw. (Vortrag: Hauptverslg Reichsverb. dtsch. Gem.-Tierärzte; 12. Okt. 1928). Z. Fleisch- u. Milchhyg. **39**, 220.
- Trommsdorf, R.: Über den gegenwärtigen Stand der Mastitisfrage in ihrer Beziehung zur Milchhygiene. Zbl. Bakter. I Orig. **66**, 505 (1912).
- Turner, J. P.: Some observations on the use of streptococcus bacterin in the prevention and treatment of mastitis and cows. J. amer. vet. med. Assoc. **72**, Nr 3, 348 (1927).
- Udall, D. H., W. J. Gibbons and R. H. Bardwell: Case reports. Mastitis 86920. Cornell Veterinarian **17**, Nr 1, 76 (1927).
- Wall, Sven: Die Euterentzündungen der Kuh. Stuttgart 1908.
- Wild, Richard: Beiträge zur Vaccinetherapie der Streptokokkenmastitis. Inaug.-Diss. Dresden-Leipzig 1923.
- Winslow, C. E. A.: An outbreak of tonsillitis or septic sore throat in eastern Massachusetts and its relation to an infected milk supply. J. inf. Dis. **10**, 73 (1912).
- and G. T. Palmer: A comparative study of intestinal streptococci from the horse, the cow, and man. J. inf. Dis. **7**, 1 (1910).
- Wirz, O.: Das Hohlräumssystem der Milchdrüse beim Rind. Arch. Tierheilk. **39**, 375 (1913).
- Witte: Diskussion nach Bericht in Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, Nr 46, 783.
- Wollmann, E., A. Urbain and J. Ostrowsky: Applikation of B. coli to the study of the proteolytic power of streptococci. C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1138 (1922).
- Zangger, R.: Die „Gälti“ (gelber Galt) als Seuche bei den Ziegen. Arch. Tierheilk. **13**, 248. Zürich 1854.
- Arch. Tierheilk., N. F. **13**, 189—198. Zürich 1854.
- Ziegler, M. und I. Müller-Lonsky: I. Die Zuverlässigkeit der Tybromolprobe. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, Nr 17, 259.
- Zschokke, E.: Beitrag zur Kenntnis des gelben Galtes. Landw. Jb. Schweiz **7**, 200 (1893).
- Weitere Untersuchungen über den gelben Galt. Schweiz. Arch. Tierheilk. **39**, 145 (1897).

## V. Gasödeme der Haustiere.

Von

H. Mießner und G. Schoop-Hannover.

### Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| I. Die seuchenhaft auftretenden Gasödeme . . . . .                         | 448   |
| a) Rauschbrand . . . . .   | 448   |
| b) Bradsot der Schafe . . . . .  | 465   |
| c) Die Ruhr der Neugeborenen . . . . .                                     | 473   |
| II. Sporadische Gasödeminfektionen . . . . .                               | 474   |
| Fraenkelscher Gasbacillus S. 476. — Novyscher Bacillus S. 478 —            |       |
| Pararauschbrandbacillus S. 481. — Bacillus histolyticus S. 483. — Bacillus |       |
| gigas S. 484. — Differentialdiagnose S. 484. — Bekämpfung S. 485.          |       |
| Literatur . . . . .  | 487   |

Ödeme mit oder auch ohne Gasbildung charakterisieren eine Reihe von Erkrankungen, für die zuerst der Münchener Veterinärpathologe Kitt die Bezeichnung Gasödeme gebrauchte. Es wird damit eine Reihe von Krankheiten zusammengefaßt, die sich nicht nur pathologisch-anatomisch ähneln, sondern die auch vom ätiologischen Standpunkt aus als zusammengehörig zu betrachten sind. Daher ist es sehr zu begrüßen, daß Aschoff nach dem Kriege diesen Namen aufgriff und als Gruppenbezeichnung in die gesamte Pathologie einführte. Konnte die Zusammenfassung aller hierher gehörigen Krankheiten nur auf dem neutralen Boden der pathologischen Anatomie geschehen, so ist die einzelne Krankheit möglichst vom ätiologischen Standpunkt zu benennen. Leider ist das besonders in der älteren Literatur nicht immer geschehen, teils aus Unkenntnis der Erreger, teils weil die Krankheit nach dem klinischen Bild oder den anatomischen Veränderungen bezeichnet wurde. So sind denn in die Veterinärmedizin Namen wie Wundrauschbrand, Geburtsrauschbrand, Schweinerauschbrand eingeführt, die große Verwirrung anrichten konnten und auch angerichtet haben, weil tatsächlich der Rauschbrandbacillus nicht der Erreger dieser Erkrankungen war.

Die Erreger der Gasödeme sind sämtlich sporenbildende, obligat anaerob wachsende Bacillen. Daß die Kenntnis dieser Kleinlebewesen bis in die ersten beiden Jahrzehnte dieses Jahrhunderts weit mangelhafter war als die anderer Mikroben, hängt weitgehendst mit ihren biologischen Eigenschaften zusammen. Die größte Errungenschaft in der Technik der Bakteriologie, die Einführung der Oberflächenkultur auf festen Nährböden durch Robert Koch, war hier nicht anzuwenden. Der Gehalt der atmosphärischen Luft an Sauerstoff ließ eben die Entwicklung von Kolonien der obligat anaeroben Gasödembacillen unter seinem Einfluß nicht zu. Man war auf die Kultivierung der anaeroben Bacillen in „hoher Schicht“ angewiesen, d. h. man züchtete sie innerhalb des

Nähragars, den man in Röhrcchen besonders „hoch“ einfüllte, um dem Luft-sauerstoff das Eindringen in die tieferen Partien möglichst zu erschweren. Es hat dabei nicht an Forschern, unter denen besonders Graßberger und Schattenfroh genannt seien, gefehlt, die sich auch unter größten Schwierigkeiten ernstlich um die Erforschung der anaeroben Keime bemüht haben. Vor allem hat sich von Hibler um die Erweiterung der Kenntnisse über das Gebiet verdient gemacht. Unter den damaligen Verhältnissen erforderte aber die Technik der Anaerobenzüchtung soviel Erfahrung, daß sie immer auf einzelne Forscher beschränkt blieb. Die Bestrebungen, ein gutes Oberflächenkulturverfahren zu finden, sind daher mannigfach. Erst Zeißler gelang es vor wenig mehr als einem Jahrzehnt, eine Methode auszuarbeiten, mit der es sicher gelingt, Oberflächenkolonien selbst der strengsten Anaerobier zu erhalten. Der Erfolg seines Verfahrens erklärt sich aus der glücklichen Zusammenstellung eines optimal günstigen Nährbodens und einer gut kontrollierbaren Art der Sauerstoffentfernung, des Vakuums. Allerdings ist die Anwendung des Vakuums für sich allein erst neueren Datums. Sie wurde zuerst von Mießner und Meyn in der Praxis der Rauschbranddiagnose geübt und dann von Zeißler durch Einführung von Hochvakuum-Ölpumpen vervollkommenet. Vorher bediente man sich daneben eines Hilfsfaktors, der Sauerstoffbindung mittels Pyrogallols und Kalilauge.

Daß die Zeißlersche Züchtungsmethode für Anaerobier gerade in der Veterinärmedizin so große Beachtung und Anwendung fand, erklärt sich aus der Bedeutung, die diese Mikroorganismen bei Tiererkrankungen spielen. Obwohl statistisch sich ein bestimmter Prozentsatz von solchen Infektionen in bezug auf die Infektionskrankheiten überhaupt weder in der Human- noch in der Veterinärmedizin ermitteln läßt, kann man doch mit Sicherheit annehmen, daß er bei Tieren bedeutend höher sein dürfte. Zwei Gründe kommen dafür in Betracht. Einmal gibt es bei Tieren seuchenhaft auftretende Spontanerkrankungen, die durch anaerobe Bacillen verursacht werden und ganz erhebliche Verluste bedingen, den Rauschbrand der Rinder und die Bradstot der Schafe. Zum anderen sind auch die Wundgasödeme außerordentlich häufig. Man kann nicht ohne weiteres annehmen, daß die Tiere für die Infektionen empfänglicher wären als der Mensch. Die Lebensweise und die Haltung der Tiere bringt es aber mit sich, daß sie einmal äußeren Verletzungen vielfach ausgesetzt sind, und daß in diese Verletzungen vom Erdboden oder von der Streu aus leicht die zum Teil ubiquitären Anaerobier eindringen. Zum anderen können die Erreger den Futtermitteln anhaften, da im allgemeinen die Nahrung der Tiere, wenigstens der Pflanzenfresser, einer Behandlung, die zur Abtötung oder Beseitigung verunreinigender Keime führte, nicht unterzogen wird. Auch durch die Art der Futteraufnahme, z. B. auf der Weide, gelangen leicht Bodenmikroorganismen in den Digestionstractus. Auf diese Weise dürften die seuchenhaften Gasödeme und die relativ häufigen Wundinfektionen zu erklären sein.

## I. Die seuchenhaft auftretenden Gasödeme

### a) Rauschbrand.

Ursprünglich ist die Krankheit, wie fast alle Septicämien, dem Milzbrand zugerechnet. Jedenfalls sind genauere Kenntnisse über die Erkrankung ziemlich jungen Datums. Erst die zweite Hälfte des vorigen Jahrhunderts brachte

sichere Mitteilungen, daß hier eine Krankheit *sui generis* vorliege. Bollinger (1875) und Feser (1876) waren es, die sich in der Hauptsache um die Erkennung und um die Abgrenzung des Rauschbrandes vom Milzbrand verdient machten. Schon 1860 hatte Feser in einer gashaltigen Anschwellung eines lebenden Tieres kurze gerade, sehr bewegliche Stäbchen in großer Anzahl gesehen und fand später gelegentlich weiterer Untersuchungen seine ersten Beobachtungen bestätigt. In der Annahme, daß die Erreger im Erdboden zu finden seien, versuchte Feser die Krankheit durch Injektion von Schlamm solcher Weiden zu erzeugen, auf denen spontane Rauschbrandfälle auftraten. Er sah die infizierten Rinder dann tatsächlich unter den Erscheinungen des Rauschbrandes verenden. Bollinger übertrug die Krankheit von einem Tier auf das andere durch subcutane Einspritzung von Blut; dabei gelang es ihm, nicht nur Rinder, sondern auch Schafe und Ziegen zu infizieren. Kurz darauf erschienen die ausgezeichneten Arbeiten der Franzosen Arloing, Cornevin und Thomas, die experimentell die Verschiedenheit der Milzbrand- und Rauschbrandbacillen, die sie zu Ehren von Chauveau *Bac. chauvoei*<sup>1</sup> nannten, beweisen konnten. In der Folge haben dann viele andere Forscher zu dem Wissen über die Krankheit beigetragen, von denen hier nur die Namen Kitt, Kitasato, Leclainche und Vallée, v. Hibler, Foth und Zeißler genannt seien.

Einen ganz anderen Verlauf hat die Geschichte des Schafrauschbrandes. Obwohl schon Mitte vorigen Jahrhunderts die Krankheit unter dem Namen „Feuer der Schafe“ von Falke und Haubner beschrieben war, hatte man sie fast völlig vergessen. Erst vor einem Jahrzehnt hat Witt erneut darauf aufmerksam gemacht. Es haben dann zahlreiche Untersuchungen von Witt und Stieckdorn, Zeißler, Spiegl, Raebiger und Spiegl, Mießner und Albrecht, Mießner und Meyn, Zeller u. a. eingesetzt, die ergaben, daß zwar epidemiologisch, nicht aber ätiologisch auffallende Unterschiede zwischen dem Rinder- und Schafrauschbrand bestehen. Der Erreger des Schafrauschbrandes ist also von dem des Rinderrauschbrandes nicht scharf zu trennen. Diese Befunde werden neuerdings von Jungherr und von Marsch, Welch und Jungherr aus Amerika bestätigt.

**Klinik des Rauschbrandes.** Die ersten Erscheinungen bestehen in Steifheit und Lahmgehen, das häufig nur auf eine Extremität beschränkt ist. Verbunden ist damit ein Sistieren der Futteraufnahme. Charakteristisch für die Seuche ist die Entstehung von subcutanen und muskulären Anschwellungen, die beim Betasten knistern; man hört ein Geräusch, wie es ähnlich durch Bewegung von Blattgold entsteht. Das „Rauschen“, das durch Palpation der Ödeme hervorgerufen wird, hat der Krankheit den Namen gegeben. Betont wird sehr oft, daß die Anschwellungen häufig erst nahe vor dem Tode entstehen und daß das Knistern oft genug, solange das befallene Tier lebt, überhaupt nicht wahrnehmbar ist.

Als Liebblingssitz der krankhaften Prozesse sind ganz allgemein die dickeren Muskellagen anzusehen, während die Enden der Extremitäten so gut wie nie betroffen werden. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß man rauschbrandige Veränderungen abwärts der Karpal- und Tarsalgelenke, am Schwanz und an den Ohren nicht sieht. Vorzugsweise sind Oberschenkel- und Schultermuskulatur,

<sup>1</sup> Historisch berechtigt wäre der Name *Bacillus Feseri* nach Feser, der den Erreger zuerst gesehen und beschrieben hat.

dann Kruppe, Rücken und Hals befallen. Auch findet man bei Rindern gelegentlich die Zunge, bei Rindern und Schafen die Masseteren ergriffen.

Die Rauschbrandödeme sind anfangs warm und schmerzhaft. Später nach eingetretener Gasbildung ist zum mindesten das Zentrum kühl und empfindungslos. Die Perkussion zeigt dann statt des charakteristischen Muskeltones ausgesprochen tympanitischen Schall. Nach einem Einschnitt entleert sich aus den Anschwellungen Gas von ganz eigentümlich süßlich-säuerlichem Geruch, der an Buttersäure erinnert. Zugleich fließt eine oft von Gasblasen durchsetzte rötliche bis bräunliche lackfarbene Flüssigkeit ab, deren Menge wechselt. Die regionären Lymphknoten sind geschwollen.

Nicht in allen Fällen sind die lokalen Krankheitsprozesse einer äußeren Untersuchung in gleichem Maße zugänglich. Das hängt einmal davon ab, ob sie scharf begrenzt sind oder diffus. Vor allem spielt aber die Lage eine große Rolle. Je tiefer in der Muskulatur die Herde liegen, um so leichter werden sie übersehen. So kommt es des öfteren besonders bei Schafen vor, daß zu Lebzeiten die rauschbrandigen Veränderungen nicht zu finden sind und erst nach dem Tode des Tieres durch genaue Sektion festgestellt werden.

Die Temperatur ist beim Rauschbrand nicht charakteristisch beeinflusst. In der Regel ist Fieber vorhanden, das bis 42° C steigen kann. Es kommt aber vor, daß lediglich geringe Temperaturerhöhungen beobachtet werden und gelegentlich scheint die Krankheit völlig fieberfrei zu verlaufen. Im fortgeschrittenen Stadium pflegt die Temperatur auf die Norm und darunter zu sinken.

Die Herztätigkeit ist stets stark in Mitleidenschaft gezogen. Der Puls ist auf 90 und mehr Schläge in der Minute beschleunigt.

Die Atmung wird unter dem Einfluß der Herzschwäche angestrengt. Es besteht Dyspnoe, die durch Vermehrung der Atemzüge gekennzeichnet ist.

Der Krankheitsverlauf pflegt ein stürmischer zu sein. Nur selten vergehen bis zum Eintritt des Todes mehr als 48 Stunden. Allerdings bestehen auch hier Ausnahmen. Schon Feser und Arloing, Cornevin und Thomas haben darauf hingewiesen, daß bei älteren Tieren — über die Bedeutung des Alters wird an anderer Stelle noch gesprochen werden — der Verlauf oft ein langsamer ist. Die Rinder erkranken in solchen Fällen nur relativ leicht und pflegen die Erkrankung innerhalb von 4—8 Tagen zu überwinden. Tödlicher Ausgang ist die Regel beim Rauschbrand. Heilungen — auch hier fast nur bei älteren Tieren — gehören zu den Ausnahmen.

Die geschilderten Erscheinungen gelten in erster Linie für das Rind, sind aber beim Schaf im großen und ganzen die gleichen. Beim Schaf findet man allerdings meistens daneben äußere Verletzungen, Schurwunden, Geburtsverletzungen, Kastrations- und Coupierwunden oder Hundebisse. Die rauschbrandigen Veränderungen brauchen aber nicht in direkter Verbindung mit den äußeren Läsionen zu stehen.

**Pathologische Anatomie des Rauschbrandes.** Von allen Symptomen sind auch hier die gashaltigen muskulären Ödeme die charakteristischsten. In der Muskulatur finden sich Herde, die in den extremsten Fällen nur walnußgroß sind, das andere Mal eine ganze Gliedmaße umfassen. Schon bei Entfernung der Haut deuten sich die Veränderungen durch subcutane hämorrhagische Ödeme an. Die betroffene Muskulatur ist schwarzrot- bis schwarzbraun verfärbt, an der Grenze zum normalen Gewebe aber oft im Gegenteil auffallend hell.

Auf der Schnittfläche ändert sich die Farbe unter dem Einfluß der Luft sehr rasch und wird zu einem lebhaften ziegelrot. Besonders im Zentrum hat Gasentwicklung stattgefunden. Die Bläschen, die etwa hirsekorn groß sind, verteilen sich gleichmäßig in der Muskulatur. Bei reichlicher Gasbildung tritt die Ödemnatur mehr in den Hintergrund; der poröse schwammige Zustand überwiegt. In Begleitberichten zu den Einsendungen an das Hygienische Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover wurden diese Veränderungen des öfteren als „zundrig“ geschildert, eine Bezeichnung, die uns sehr treffend erscheint, weil sie zugleich die mürbe Beschaffenheit des Gewebes andeutet. Auf die trockene Beschaffenheit der gashaltigen Partien haben Tillmann, Foth und andere hingewiesen. Foth macht mit Recht darauf aufmerksam, daß der ödematöse Charakter am deutlichsten am Rande ausgeprägt ist und vor allem bei den Prozessen in den Vordergrund tritt, wo es nicht zur Gasbildung gekommen ist. Wir können diese Beobachtungen voll und ganz bestätigen und erklären sie uns damit, daß alle Rauschbrandveränderungen anfangs ödematös sind, daß aber durch die Gasbildung der größte Teil der Ödemflüssigkeit verdrängt werden kann. Die Veränderungen finden sich vorzugsweise in den dicken Muskellagen der Extremitäten des Rückens und des Halses und können hier an mehreren Stellen gleichzeitig vorkommen und große Ausbreitung erlangen. Man findet aber auch Fälle, in denen die Rauschbrandherde nur klein und schwer nachweisbar sind. Wir selbst haben bei Schafen lediglich kleine Partien der Kaumuskeln verändert gesehen. Es bedarf dann oft genauester Untersuchung, um solch kleine Herde zu eruieren, wie sie auch in der Zwerchfellmuskulatur und dem Herzen beschrieben werden. Die regionären Lymphknoten sind hämorrhagisch geschwollen.

Alle Rauschbrandprozesse weisen einen ausgesprochen buttersäureähnlichen Geruch auf. Rauschbrandkadaver widerstehen auffallend lange der Fäulnis, ein Umstand, auf den Foth besonders aufmerksam gemacht hat. Nach unserer Auffassung verhindert die Säurebildung der Rauschbrandbacillen die üppige Vermehrung saprophytischer Keime. Gelegentlich anderer Untersuchungen konnten wir feststellen, daß es selbst bei kleinen äußerlich verunreinigten Stücken von Rauschbrandmuskulatur 4 Tage und mehr dauert, bis aerobe Mikroben eindringen. Im ganzen Kadaver ist das selbstverständlich noch mehr der Fall, zumal die Rauschbrandbacillen nach dem Tode des Tieres a priori die Vorherrschaft haben und weiter sehr günstige Vermehrungsbedingungen finden (Foth).

Die auffälligsten Veränderungen an den Brustorganen sind fibrinöse Auflagerungen auf dem Epi- und Perikard und der Pleura, die aber häufiger fehlen als sie beobachtet werden. Das Herz befindet sich stets in Diastole und ist mit festen Blutgerinnseln gefüllt. Die Lungen zeigen sich oft emphysematös. In der Brusthöhle wie in der Bauchhöhle findet sich seröse Flüssigkeit in wechselnder Menge. Auf eigenartige Veränderungen der Leber und Nieren hat zuerst Kasselmann aufmerksam gemacht. Warringholz und Warringholz und Raßfeld haben dann die große Bedeutung dieser Erscheinungen für die Rauschbranddiagnose betont. Unmittelbar nach dem Tode bietet die Leber außer starker Blutfülle keine auffallenden Erscheinungen. Später sieht man in etwa 80% der Fälle unter der Serosa wie auf der Schnittfläche zerstreut liegende stecknadelkopf- bis linsen- oder erbsengroße rundliche, ziemlich scharf abgegrenzte, graugelbliche trübe trockene Herde in verschiedener Zahl. Oft zeigen

sie im Innern Gasblasen. Je später nach dem Tode die Sektion vorgenommen wird, um so größer sind die Herde. Schon nach 24 Stunden sind sie walnuß- bis apfelgroß und zeigen sich durch zahlreiche Gasblasen schwammartig, porös. Das gleiche gilt für die Nieren mit dem Unterschied, daß hier die Herde kleiner sind. Cohrs, der sich eingehend mit der Natur der Veränderungen befaßt hat, kommt auf Grund seiner histologischen Befunde zur Bestätigung der schon von Warringholz vertretenen Auffassung, daß hier postmortale Veränderungen vorliegen. Histologisch sind reaktive Erscheinungen des umgebenden Gewebes nicht festzustellen. Die Herde zeichnen sich durch Acidophilie und durch Chromatolyse und Karyolyse ihrer Zellen aus.

Nach Cohrs Feststellungen sind die Veränderungen der Beginn von Schaumorganbildung. Die Schaumorgane zeichnen sich durch Entstehung von zahllosen Gasblasen aus. Sowohl die Leber wie die Nieren können davon betroffen sein; auch die im übrigen bei Rauschbrand unveränderte Milz ist durch Gasbildung gelegentlich puffig aufgetrieben.

**Empfänglichkeit der Tierarten.** Am häufigsten erkranken Rinder an Rauschbrand. In den meisten Fällen sind es Tiere von wenigen Wochen bis zu 4 Jahren. Rauschbrand bei älteren Tieren sind seltene Ausnahmen. Weibliche und männliche Tiere werden, wie auch Kastraten, in gleicher Weise betroffen.

Schafe sind ebenfalls sehr empfänglich für die Krankheit. Lämmer und ältere Tiere fallen der Krankheit zum Opfer. Der Rauschbrand tritt unter bestimmten Voraussetzungen, die später eingehend besprochen werden, seuchenhaft auf.

Bei Ziegen sollen Fälle von Rauschbrand vorgekommen sein (Scheibel). Auch Hunziker führt in einer Statistik über den Zeitraum von 40 Jahren im Amt Frutigen in der Schweiz 56 Ziegen mit Rauschbrand an.

Das Vorkommen bei Pferden war lange Zeit umstritten. In der älteren Literatur fand sich eine ganze Reihe Angaben, die über Rauschbrand bei Pferden berichten. Vor allem sind es immer Kliniker gewesen, die für das Vorkommen dieser Erkrankung bei Pferden eintraten, so besonders Schmitt und neuerdings greift Levens die Frage wieder auf. In der Tat finden sich auch in der Literatur des letzten Jahrzehnts einige Fälle, in denen die bakteriologische Diagnose Rauschbrandbacillen gestellt wurde (Zeißler, Mießner und Albrecht, Zeller). Bei Nachprüfung der von Mießner und Albrecht beschriebenen 2 Fälle, in denen über gemeinsames Vorkommen von Rauschbrandbacillen und Pararauschbrandbacillen berichtet war, ließ sich die Diagnose nicht aufrecht erhalten. Es traten wohl geschlossene Kolonien auf, die der Wuchsform IV der Rauschbrandbacillen ähnelten und so zu der Diagnose Rauschbrand geführt haben. Die Kolonien erwiesen sich aber nicht als Rauschbrandbacillen. Mit der Vervollkommnung der Zeißlerschen Anaerobentechnik und durch größere Erfahrung auf dem Gebiete schwinden in neuester Zeit die Rauschbrandbacillenbefunde. Gegen das Auftreten der Krankheit beim Pferde sprechen mancherlei Umstände. Aus Rauschbrandgebieten, in denen Pferde wie Rinder vielfach unter gleichen Bedingungen gehalten werden, sind die Mitteilungen von Erkrankungen sehr selten. Die Gasödeminfektionen schließen sich in den meisten Fällen an nachweisbare Wunden an. Dementsprechend sind bakteriologisch auch so gut wie immer Wundgasödemerreger, insbesondere Pararauschbrandbacillen, nachgewiesen worden. Außerdem ist es

bis jetzt noch nicht einwandfrei gelungen, Pferde künstlich durch Reinkultur zu infizieren. Aus allem ergibt sich, daß Rauschbrand als seuchenhafte Spontanerkrankung nicht vorkommt, daß es also einen Rauschbrand, wie wir ihn beim Rinde kennen, beim Pferde nicht gibt. Das gleiche dürfte für alle Einhufer gelten; Infektionsversuche von Eseln verliefen negativ.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Schwein. Auch hier finden sich in der älteren Literatur einzelne Angaben über Rauschbranderkrankungen. Wagener stellte 1923 die bakteriologische Diagnose bei einem Tier, das im Anschluß an eine Rotlaufimpfung an einem Gasödem erkrankt war. Da aber Notschlachtung vorlag, beurteilt er selbst den Fall als nicht beweisend. Wir haben bei einer größeren Anzahl von Untersuchungen nie Rauschbrand diagnostizieren können. Auch einer künstlichen Infektion erliegt das Schwein im allgemeinen nicht. Nur bei ganz massiven Dosen gelang es Arloing, Cornevin und Thomas, eine tödliche Erkrankung auszulösen. Es gilt heute allgemein der Standpunkt, daß das Schwein unter gewöhnlichen Verhältnissen an Rauschbrand nicht erkrankt.

Rauschbrand der übrigen Haustiere, insbesondere von Fleischfressern und von Geflügel ist unbekannt.

Im Kriege ist zeitweilig angenommen worden, daß der Rauschbrand auch den Menschen befalle, nachdem Steinbrück auf die Ähnlichkeit der menschlichen Gasödeme mit dem Rauschbrand der Rinder hingewiesen hatte. Es sind aber einwandfrei Rauschbrandbacillen niemals bei Erkrankungen des Menschen nachgewiesen worden, weder bei Spontanerkrankungen noch bei den zahlreichen Wundgasödemem des Krieges. Soweit aus diesen Beobachtungen ein Schluß möglich ist, scheint der Rauschbrandbacillus für den Menschen apathogen zu sein.

**Epidemiologie und Pathogenese des Rauschbrandes.** Der Rauschbrand ist eine innerhalb und außerhalb Europas weit verbreitete Krankheit.

1. Rinderrauschbrand. In Frankreich ist der Rauschbrand weit verbreitet. Die Schweiz erleidet jährlich große Verluste durch die Krankheit, so daß Jahr für Jahr Tausende von Tieren schutzgeimpft werden. Österreich kennt die Krankheit in fast allen seinen Teilen. Holland und Belgien dürften etwa in der gleichen Weise befallen sein wie unsere benachbarten norddeutschen Rauschbrandbezirke. Die Berichte aus Spanien sind nach Wagener und Foth mit Vorsicht aufzunehmen, da von 217 Erkrankungen in 26 Provinzen 34 Genesungen gemeldet werden. In England, Skandinavien und Dänemark kommt die Krankheit vor, scheint aber in den beiden letztgenannten Ländern eine besonders große Rolle nicht zu spielen. Dasselbe dürfte von Finnland und Lettland gelten, in denen nach persönlicher Information Rauschbrand ebenfalls vorkommt. Eine große Bedeutung hat die Seuche aber in Rumänien (mündliche Mitteilung durch Dr. Cernianianu). Ferner wird über das Auftreten der Krankheit in Italien, Rußland, Ungarn, Galizien, Bulgarien und Portugal berichtet.

Abgesehen von Europa ist bekannt, daß in Afrika sowohl der Norden, das Departement Oran in Algerien, als auch ganz besonders der Süden befallen sind, wo nach Theiler zuweilen 20—50%, in Niederungsgebieten bis 80% der Jungtiere daran eingehen. Viljoen und Scheuber berichten von dort sowohl über das Vorkommen bei Rindern wie bei Schafen. Neuerdings sah Manley

in Nigeria Rauschbrand mit einer Mortalität von teilweise 25%. Aus den Veröffentlichungen Naoshi Nittas wissen wir, daß in Japan, vor allem in Korea, die Seuche in starker Verbreitung beobachtet wird. Auch in der Präsidentschaft Bombay soll die Krankheit viele Verluste verursachen. In Nordamerika kommt Rauschbrand vor, ebenfalls in Südamerika, hier zum Teil La Mancha genannt. Weinberg und Mihailescu teilen in ihrer letzten Veröffentlichung mit, daß sie Rauschbrandmuskulatur auch aus Australien erhalten haben.

Wie man sieht, ist der Rauschbrand über die ganze Erde verbreitet. Auffallend ist aber, daß er immer nur gegendweise vorkommt. So sind in Deutschland hauptsächlich der Nordwesten und der Süden befallen. In Bayern findet man ihn in Mittelfranken, Unterfranken, Schwaben, Oberbayern und im Allgäu. Von Württemberg und Baden sind der Jagstkreis, der Donaukreis, der Schwarzwaldkreis, der Neckarkreis, die Kreise Morsbach, Mergentheim, Suisheim, Wertheim, Buchen, Bühl, Tauberbischofsheim und Ellwangen als Rauschbrandkreise bekannt. In Preußen tritt die Krankheit in Schleswig-Holstein, in Westfalen und der Rheinprovinz, in den Regierungsbezirken Stade, Aurich, Wiesbaden, Kassel, Gumbinnen, Breslau, Oppeln, Lüneburg und Sigmaringen auf. Nach den Veröffentlichungen Zieglers scheint der Freistaat Sachsen so gut wie frei zu sein. Dagegen ist der Rauschbrand in Oldenburg ziemlich verbreitet.

In den genannten Gegenden ist wiederum der Rauschbrand sehr verschieden verteilt, so daß man nicht nur von Rauschbrandbezirken oder Distrikten, sondern oft von Rauschbrandweiden und Rauschbrandalpen spricht. Da die Krankheit in weitaus der Mehrzahl der Fälle auf der Weide vorkommt, wo die Tiere direkt mit dem Boden in Berührung stehen, hat man die Seuche als Bodenkrankheit bezeichnet. Vergebens hat man sich aber lange bemüht, einen allen Rauschbrandbezirken gemeinsamen Bodenfaktor zu finden. Man sieht die Krankheit auf Gebirgs- und auf Niederungsweiden, auf feuchtem und trockenem Gelände, auf felsigem wie auf sumpfigem Boden. Erst in neuerer Zeit gibt Hunziker einen Fingerzeig. Er fand nämlich bei statistischer Bearbeitung der Rauschbrandfälle des Amtes Frutigen in der Schweiz, die im Zeitraum von 40 Jahren aufgetreten waren, daß zwar alle geologischen Formationen Rauschbrandalpen tragen, daß aber die Krankheit an die Anwesenheit von Kalk im Boden gebunden ist. Auf kalklosen Alpen fehlte die Krankheit vollständig. Es ist sehr wohl möglich, daß anderenorts die Verhältnisse ebenso sind, doch fehlen darüber nähere Angaben.

Ein Zusammenhang mit dem Wassergehalt des Bodens ließ sich noch nicht einwandfrei feststellen. Foth hat sich vergeblich bemüht, Grundwasserstand und Rauschbrandfälle in Proportion zu bringen. Im übrigen sind die Angaben zum Teil widersprechend. Jensen sah nach Entwässerung Nachlassen der Krankheit. Viljoen und Scheuber berichten in gewisser Übereinstimmung damit Ansteigen der Todesfälle nach Regenperioden, dagegen ist nach Grips nach Trockenlegung verseuchter Weiden eine Zunahme aufgetreten.

Abgesehen von der Bodenbeschaffenheit ist die Temperatur von großem Einfluß auf das Zustandekommen der Infektion. Die Höchstzahl der Todesfälle liegt konstant alljährlich im dritten Quartal; die Kurve sinkt im vierten steil ab, erreicht im ersten Vierteljahr den Tiefstand und steigt im zweiten und dritten rasch an. Es dürfte hierbei die Biologie des Rauschbrandbacillus, der zu seiner optimalen Entwicklung höhere Wärmegrade nötig hat, mitspielen.

Die klassischen Versuche von Arloing, Cornevin und Thomas, die mit Kulturen an der kühlen Schwanzspitze bei Rindern keine Lokalinfektion an der Injektionsstelle hervorriefen, wohl aber, wenn sie die Temperatur durch äußere Wollpackungen vermehrten, weisen darauf hin. Umgekehrt war bei Schafen unter natürlichen Verhältnissen die Schwanzspitze durch Wolle erwärmt; es ließen sich also dort lokale Prozesse hervorrufen. An heißen Tagen soll nach Strebel die Infektion begünstigt werden. Vielleicht ist die in Südafrika von Theiler beobachtete hohe Mortalität, die bis zu 80% der Jungtiere forderte, durch die höhere Temperatur zu erklären. Ob auch die Bacillen im Erdboden bei genügenden Wärmegraden sich vermehren, ist bis jetzt noch nicht bekannt. Seitz, der unter Kitts Leitung solche Untersuchungen unternahm, konnte Wachstum von Rauschbrandbacillen im Erdboden nicht feststellen.

Der Rauschbrand der Rinder ist eine Weidekrankheit; man hat daher im Gegensatz zu anderen Gasödemem auch wohl von Weiderauschbrand gesprochen. Schon eingangs ist auf die Verwirrung hingewiesen, die durch derartige Bezeichnungen entsteht, zumal auch im Stall Rauschbrandfälle gar nicht so selten sind. So berichten Rahne über 20%, Rudowsky über 14% und Mießner und Meyn über 11,6% der Gesamtfälle im Stall. Man hat daher die Bezeichnung Weiderauschbrand im Gegensatz zu Stallrauschbrand fallen lassen, muß aber daran festhalten, daß der Rauschbrand den Charakter einer Weideseuche trägt, da sein Auftreten dort die Regel bildet.

Der Rauschbrand des Rindes tritt als Spontaninfektion ohne nachweisbare äußere Verletzungen auf. Damit steht in scheinbarem Widerspruch, daß es im allgemeinen nicht gelingt, durch Verfüttern von Bacillenkulturen die Krankheit künstlich zu erzeugen. Es scheint demnach, daß die Keime die intakte Schleimhaut nicht zu passieren vermögen. Aber selbst cutane Infektionen bleiben meist ohne Erfolg, ebenso wie intravenöse. Erst das Eindringen in Bindegewebe oder Muskulatur löst die krankhaften Prozesse aus. Nach künstlichen Infektionen entstehen die rauschbrandigen Veränderungen nicht immer an der Stelle der Injektion, besonders dann nicht, wenn es dort an Bindegewebe oder Muskulatur fehlt. Werden in solchem Falle an irgendeiner Stelle Gewebsläsionen verursacht, die mit Gefäßschädigungen einhergehen, siedeln sich dort die Bacillen mit Vorliebe an. Daraus geht hervor, daß man die Infektionspforte durchaus nicht an der Stelle der auffallendsten Veränderungen zu suchen hat; es gibt dafür ja auch genügend Analogien bei anderen Infektionskrankheiten. Am meisten vertreten wird heute die Ansicht, daß die Bacillen mit dem Futter aufgenommen werden und von Schleimhautdefekten aus in den Körper gelangen. In der Mundhöhle entstehen kleine Wunden beim Zahnwechsel. Mit der Annahme, daß von dort die Krankheit ihre Entstehung nimmt, ist auch ihr Vorkommen fast ausschließlich bei jungen bis vierjährigen Tieren erklärt. Selbstverständlich können bei älteren Rindern auch Immunitätsverhältnisse — sei es das Vorhandensein natürlicher oder Durchseuchungsimmunkörper — eine Rolle spielen. Der eben geschilderte Infektionsweg darf jedoch nicht als der ausschließliche gelten. Es ist daran zu denken, daß auch vom Darmkanal aus Parasitenlarven die Schleimhaut durchbohren und Bacillen mittragen können. Äußere kleine Verletzungen der Haut mögen ebenfalls gelegentlich als Eintrittspforte dienen. So sahen wir mehrere Fälle von Rauschbrand im Anschluß an Maul- und Klauenseuche-Impfungen. Auch nach größeren Verletzungen kann es

zum Rauschbrand kommen, wie Warringholz und Raßfeld berichten. Es muß jedoch betont werden, daß die Gasödeme nach größeren Wunden bei Rindern nur ausnahmsweise auf den Rauschbrandbacillus zurückzuführen sind, insbesondere auch der sog. „Geburtsrauschbrand“, der in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht dem Rauschbrand zuzurechnen ist.

Daß bei der Ausbildung der Lokalerscheinungen Verletzungen, Traumen oder Entzündungsvorgänge irgendwelcher Art eine Rolle spielen, wie Schöberl annimmt, ist nicht von der Hand zu weisen.

Kontagiosität ist beim Rauschbrand nicht festgestellt. Gewöhnlich erkranken immer nur einzelne Tiere in ungleichmäßigen Zeitabständen.

Man hat für das Zustandekommen der Rauschbranderkrankungen vielleicht dem Tiere bis heute eine etwas einseitige Beachtung geschenkt in der Annahme, daß bei empfänglichen Tierarten und Individuen Rauschbrand entsteht, falls die Erreger Eintrittspforten finden und in ihnen zusagendes Gewebe gelangen. Die Bacillen sind dabei im allgemeinen als unveränderliche Größe behandelt. Die Tatsache, daß die Rauschbrandfälle in der zweiten Hälfte der Weidezeit am gehäuftesten auftreten, weist doch auf irgendwelche Faktoren in der Biologie der Bacillen hin, die bis heute vernachlässigt wurden. Die Außentemperatur ist um diese Zeit am höchsten. Ihre Rolle beim Zustandekommen lokaler Veränderungen wurde bereits weiter oben erwähnt. Es erscheint denkbar, daß mit steigender Außenwärme nicht nur Virulenz und Pathogenität gesteigert wird, sondern die Bacillen auch auf irgendeine Weise eine Anreicherung im Freien erfahren. Ferner treten gerade während der Zeit der meisten Rauschbranderkrankungen im Juni, Juli und August die warmen Gewitterregen in besonderem Maße auf. Dadurch wird den oberflächlichen Schichten der Weide viel Feuchtigkeit zugeführt. Schließlich hat nach längerer Beweidung der Boden durch die Ausscheidungen der Tiere eine Anreicherung an organischer Substanz erfahren. Es erscheint denkbar, daß unter den genannten Bedingungen, zu denen möglicherweise noch andere kommen, die Rauschbrandbacillen eine Vermehrung außerhalb des Tierkörpers erfahren. Auch ist an Virulenzschwankungen der Bacillen unter den Einflüssen der Umwelt zu denken; es mag daran erinnert werden, daß Änderungen in der Pathogenität von Rauschbrandkulturen im Laboratorium oft beobachtet werden.

2. Schafrauschbrand. Auffallenderweise findet man in den am stärksten verseuchten Rinderrauschbrandbezirken Schafrauschbrand nicht oder nur so vereinzelt (Scheibel, Monseur, Hunziker), daß ihm dort eine besondere Rolle nicht zukommt. Dagegen gibt es wenigstens bei uns in Deutschland, wo die Verhältnisse näher studiert sind, ausgesprochene Schafrauschbrandgegenden, in denen der Rinderrauschbrand nicht angetroffen wird. Es sind dies in der Hauptsache die Provinz Sachsen, Teile des Freistaates Braunschweig und die thüringischen Staaten.

Es ist ein Verdienst Witts und Witts und Stiekdorns, darauf hingewiesen zu haben, daß der Rauschbrand der Schafe sich grundsätzlich epidemiologisch vom Rauschbrand der Rinder unterscheidet. Beim Schaf tritt nämlich im Gegensatz zum Rind die Krankheit nicht als spontane Weidekrankheit auf, sondern im Anschluß an äußere Verletzungen. Nach dem beim Rind gesammelten Erfahrungen hätte man andere Gasödemerreger als den Rauschbrandbacillus erwarten können. Daher ist es erklärlich, daß sich in der Folge eine ganze

Reihe Autoren mit dem Problem des Schafranschbrandes befaßte. Durch die Untersuchungen von Zeißler, Zeißler und Raßfeld, Raebiger und Spiegl, Mießner und Albrecht, Denecke und Knall wurde aber einwandfrei nachgewiesen, daß es sich um Rauschbrandbacilleninfektionen handelt. Zugleich wurde auch die Epidemiologie und Pathogenese klargestellt. Die Krankheit entwickelt sich dann, wenn die Bacillen Haut- oder Schleimhautdefekte vorfinden. Bei der Schur, in der Geburtsperiode, beim Kastrieren und Coupieren der Lämmer werden Wunden gleichzeitig bei einer großen Anzahl von Tieren gesetzt. Daraus erklärt sich, daß die Seuche bei solchen Gelegenheiten explosionsartig auftritt und ihr in einem Seuchengang innerhalb weniger Tage oft ein großer Prozentsatz der Herde zum Opfer fällt. Mit dieser Tatsache hängt es auch zusammen, daß die Zahl der Todesfälle sich mehr nach den genannten äußeren Vorbedingungen als nach der Jahreszeit richtet. Einzelfälle treten außerhalb der beschriebenen Perioden auf, wenn für die Bacillen Infektionspforten irgendwelcher Art geschaffen werden, von denen Hundebisse die Hauptrolle spielen. Die im Auslande von Viljoen und Scheuber in Südafrika, von Marsh, Welch und Jungherr in Amerika angestellten Beobachtungen stimmen mit den unserigen überein. Der Schafranschbrand ist also eine ausgesprochene Wundinfektionskrankheit mit seuchenartigem Charakter. Der auffallende Unterschied zum Rinderranschbrand hat zu Untersuchungen über die Identität beider Erreger geführt. Sowohl Mießner und Meyn wie auch Zeller, die sich mit diesem Problem befaßt haben, konnten wohl ganz feine, aber nicht durchgreifende Unterschiede feststellen. Man wird daher zu der Annahme gedrängt, daß vielleicht Typenverschiedenheiten beider Erreger bestehen, ohne aber die Krankheiten beider Tierarten bis heute scharf trennen zu können. Viljoen und Scheuber betonen die ausgeprägte Empfänglichkeit des Schafes für Rauschbrandbacillen. Nach ihren Versuchen genügte ein Fünftel der für Meererschweinechen notwendigen Dosis bereits zur tödlichen Infektion von Schafen. Es ist nicht unmöglich, daß auch darin ein Faktor für die verschiedene Epidemiologie des Rauschbrands bei Schaf und Rind zu suchen ist.

**Ätiologie des Rauschbrandes.** Immer noch umstritten ist die Frage der Ätiologie des Rauschbrandes. Nach den Untersuchungen von Feser, Bollinger, Arloing, Cornevin und Thomas schien die Krankheit geklärt und der Erreger eine wohlcharakterisierte Spezies. Mit dem Fortschreiten in der Züchtungstechnik anaerober Bacillen tauchten aber gewisse Zweifel an der ätiologischen Einheitlichkeit des Rauschbrandes auf, die Kitt zu der Auffassung führten, daß man es mit zwei verschiedenen Rauschbranderrregern zu tun habe. Auch Zeißler, der von Kitt erhaltenes älteres Muskelmaterial untersuchte, stand zeitweilig auf dem gleichen Standpunkt, so daß er von Fothschen und Kittschen Rauschbrandbacillen sprach. Der erste Typ entsprach dem ursprünglich beschriebenen Rauschbrandbacillus, der zweite war dem Pararanschbrandbacillus (siehe diesen weiter unten) zuzurechnen. Heute hat man in Deutschland diesen Standpunkt im allgemeinen verlassen und sieht den Rauschbrand als ätiologisch einheitliche Krankheit an, die durch den Rauschbrandbacillus (*Bacillus sarkophysematos*) verursacht wird. Allerdings findet man in sehr vielen Fällen neben Rauschbrandbacillen auch andere Gasödemerreger, besonders Pararanschbrandbacillen. Die von den einzelnen Autoren angegebenen Prozentsätze weichen sehr voneinander ab, doch sind es gewöhnlich mehr als 50%,

in denen mehrere Anaerobenarten nachgewiesen wurden. Ruppert und Rottgardt sprechen den neben Rauschbrandbacillen gefundenen Pararauschbrandbacillen jede Bedeutung ab, da sie schon kurz nach dem Tode überall, selbst im Knochenmark, als postmortale Verunreinigungen Pararauschbrandbacillen fanden. Als endgültig gelöst kann man die Frage bis heute nicht betrachten. Wir möchten aber auf Grund unserer umfangreichen Untersuchungen annehmen, daß man die Rolle der Mischinfektionen nicht überschätzen darf. Kam das Material nämlich in größeren Stücken frisch zur Untersuchung, so fanden sich in der Tiefe so gut wie ausnahmslos nur Rauschbrandbacillen. In älteren getrockneten Muskelproben ließen sich des öfteren später auch Pararauschbrandbacillen finden. Es hat demnach den Anschein, als ob eine Vermehrung der anspruchsloseren Pararauschbrandbacillen auf Kosten der empfindlicheren Rauschbrandbacillen eintrete. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch Gerlach und Baumann.

Eine ganz andere Auffassung vertreten in neuester Zeit Weinberg und Michailenco. Sie sehen den Rauschbrand als Traumatose von ätiologisch nicht einheitlicher Natur an. Nach ihrer Meinung kann Rauschbrand auch durch andere Mikroben (*Vibrio septique*, *Bac. perfringens*, *Bac. oedematiens*) verursacht werden. Auf Grund einer Nachprüfung von 70 Rauschbrandstämmen aus allen Erdteilen kommen sie zu dem Ergebnis, daß es zwar einen klassischen Typ des Rauschbrandbacillus gebe, daß aber auch dieser Typ seiner Ursprungsart, dem *Vibrio septique* (Pararauschbrand) zugehöre, wie sich durch Neutralisation von Rauschbrandkulturen mit Antiserum gegen Pararauschbrand beweisen lasse. Die dem klassischen Rauschbrandbacillentyp entsprechenden Stämme sind nach ihnen die seltensten; häufiger haben sie Stämme mit mehr oder weniger ausgeprägten Übergangseigenschaften zum Pararauschbrandbacillus gefunden. Sollten die Untersuchungen Bestätigung finden, so wäre der Rauschbrandbacillus als Unterart des Pararauschbrandbacillus anzusehen.

**Bakteriologie** des Rauschbrandbacillus: *Bacillus sarkophysematosus* (Feser 1876), syn. *Bac. chauvoei*, Fothscher Rauschbrandbacillus.

**Morphologie.** Der Rauschbrandbacillus ist ein 2—5  $\eta$  langes und 0,5—0,7  $\eta$  breites Stäbchen. Frisch dem Kadaver oder der Kultur entnommen, zeigt es sich grampositiv; später wird die blauschwarze Farbe vom Bacillenleib zum Teil oder vollständig abgegeben. Fraenkel und Zeißler haben das Verhalten als grampositiv bis gramlabil bezeichnet. Schon beim Tode des Tieres ist meist Sporenbildung zu sehen. Der Bacillenleib treibt nahe dem einen Ende oder auch in der Mitte kolbig auf. An diesen Stellen entstehen die relativ großen, stark lichtbrechenden ovalen Sporen, die sich bei den gebräuchlichen Methoden nicht färben, sondern nur bei dem speziellen Sporenfärbeverfahren. Nach Abschluß der Sporenbildung färbt sich der Bacillenleib gewöhnlich nur noch schwach. Foth weist darauf hin, daß die Bacillen im Kadaver der gefallenen Tiere Veränderungen durchmachen, die zu den sog. Blähformen führen, die die abenteuerlichsten Gestalten besitzen können und danach als Keulen-, Uhrzeiger-, Citronen- und Flaschenformen beschrieben werden. Während die eben genannten Gebilde die Farbe gut annehmen, werden in einem gewissen Stadium die Zellen nicht mehr gefärbt, enthalten aber Granula, die nach Behandlung mit Jodlösung braun bis rot erscheinen. Die Granulose führenden Bacillen erscheinen sowohl im Tierkörper (Foth) wie vor allem in kohlenhydrathaltigen

Nährböden und wurden besonders durch von Hibler näher studiert. Sie treten in Form von spindel- oder wetzsteinförmigen schattenhaften Gebilden (färberisch den Milzbrandschatten vergleichbar) im mikroskopischen Präparat auf. Fadenbildung wird im Kadaver- wie im Tierversuch vermißt, doch kommen Verbände bis zu 4 Stäbchen vor.

Beweglichkeit: Die Bacillen sind beweglich, doch läßt sich die Bewegung durchaus nicht in jedem Präparat erkennen, worauf allgemein hingewiesen wird. Nach Foth kann man fehlende Bewegung durch Wärme hervorrufen. Es ist peritriche Begeißelung vorhanden, wie durch Spezialfärbung nachzuweisen ist; im Dunkelfeld sind nach Zeißler, Plaut, Wagener und eigenen Beobachtungen die Geißeln oft durch Zopfbildung ohne besondere Maßnahmen sichtbar.

Kultur: Auf der Zeißlerschen Traubenzuckerblutagarplatte (Rinderblut, Menschenblut [Zeißler], weniger geeignet Schafblut [Seelemann], am wenigsten Pferdeblut) wächst der Rauschbrandbacillus nach Zeißler in der Wuchsform IV „perlmutterknopfartig, rund bis weinblatfförmig, flach im Zentrum einer hügelförmigen Anschwellung des Nährbodens eingebettet. Zart blauviolett schimmernd. Geringe kreisförmige Hämolyse“. Das günstigste Wachstum tritt zwischen 5 und 10 mm Quecksilberdruck ein. Unter 5 mm ist nach Zeißler kein oder nur kümmerliches Wachstum zu beobachten, kann dann auch, wie aus Zeißlers neuesten Abbildungen der Kulturformen hervorgeht, der Wuchsform II (siehe später) ähneln.

Von Karmann und Seifried, Zeller, Goertler ist darauf hingewiesen worden, daß gelegentlich atypische Wuchsformen zur Beobachtung kommen. Wie oben erwähnt, scheint dabei der in den Anaerobenapparaten bestehende Druck eine große Rolle zu spielen. Bei der Entstehung der Wuchsform ist weiter die Plattenfeuchtigkeit zu berücksichtigen. Es wird betont, daß die Platten nicht zu feucht und nicht zu trocken sein dürfen. Zur Erzielung des notwendigen Trocknungsgrades wird von Zeißler, Gerlach und Baumann u. a. 24–48stündiges Aufbewahren vor der Beimpfung bevorzugt, während andere, z. B. Zeller und Wolters und Dehmel, Trocknung über Chlorcalcium vorziehen. Auch wurde schon kurz angedeutet, daß die Art des der Platte zugesetzten Blutes von Einfluß auf das Wachstum ist. Als am besten geeignet erweist sich Rinderblut, Menschenblut und allenfalls Schafblut, weniger Pferdeblut. Man ersieht daraus, daß viele Faktoren am Zustandekommen der Kolonieförmigen beteiligt sind. Im allgemeinen wird aber die vorzügliche Leistung des Zeißlerschen Verfahrens betont, so besonders auch von Arbeiten neuesten Datums (Mießner und Meyn, Wolters und Dehmel, Gerlach und Baumann u. a.). Die Schwierigkeiten, die in der Tat bei der Anwendung auftreten und nur durch gründliche Einarbeit überwunden werden können, liegen unseres Erachtens in den biologischen Eigenheiten der anaeroben Mikroorganismen begründet. Vor allem seien das gleichzeitige Vorkommen oft mehrerer Anaerobenarten in ein und demselben Material und die symbiotische Beteiligung mehrerer Spezies an der Bildung gelegentlich homogen erscheinender Kolonien genannt.

Verhalten in der Anaerobenreihe:

Leberstückchenleberbouillon: Wachstum unter Schaumbildung.

Gelatine: Verflüssigung.

Milch: langsame Gerinnung.

Hirnbrei: Wachstum unter Gasbildung, keine Schwärzung.

Erstarrtes Serum: unverändert.

Hochgeschichteter Traubenzuckeragar: kein oder kümmerliches Wachstum.

Hochgeschichteter Serumagar: gutes Wachstum.

Biochemische Leistungen: Nach Zeißler und Raßfeld werden Glucose, Galaktose, Lävulose, Saccharose, Lactose und Maltose angegriffen, während Glycerin, Mannit, Dulcit, Isodulcit, Inulin, Salicin unbeeinflusst bleiben. Die genannten Verfasser empfehlen die Prüfung mit Glycerin, Saccharose und Maltose vorzunehmen. Englische Autoren benutzen außerdem vielfach das Salicin.

**Pathogenität.** Rind und Schaf sind sehr empfindlich gegen Rauschbrandinfektion, weniger Ziegen. Mäuse sind empfänglich und werden zuweilen zur Diagnose benutzt (Gläser). Weniger pathogen ist der Rauschbrandbacillus für Schweine, weiße Ratten, Kaninchen und Tauben. Nicht einwandfrei gelungen ist die Infektion von Pferden. Esel, Fleischfresser, Hühner, Wanderratten scheinen eine natürliche Immunität zu besitzen.

Hochempfindlich ist das Meerschweinchen, dem eine besondere Rolle in der Anaerobienbakteriologie zukommt, weil es für alle hierher gehörigen Arten gleich anfällig ist. Das Sektionsbild wird zur Speziesbestimmung verwertet. Mit Rauschbrandmaterial infizierte Meerschweinchen pflegen in 24–28 Stunden zu verenden, selten beobachtet man eine längere Krankheitsdauer, höchstens aber bis zu 8 Tagen. Bei der Zerlegung ist die Unterhaut stark durchfeuchtet mit einer blutig-serösen Flüssigkeit und von ödematöser Beschaffenheit. Auf den serösen Häuten finden sich die Bacillen einzeln oder paarweise. Verbände von mehr als 4 Gliedern kommen nicht vor.

Die **Agglutination** ist nach Zeißler und Becker streng spezifisch. Auch Gins und Hussein kommen zu ähnlichen Resultaten. Wolters und Dehmel beobachteten Agglutination durch Pararauschbrandserum, worüber neuestens auch Weinberg und Michalesco berichten. Auch Kojima und Scott erzielten nicht einwandfreie Resultate. Nach Zeißler werden Schafrauschbrandstämme und Rinderrauschbrandstämme in gleicher Weise agglutiniert.

**Toxinbildung.** Während man Rauschbrand früher allgemein für toxisch hielt (Roux, Graßberger und Schattenfroh, Kitt), erheben sich neuerdings die Stimmen, die Toxinbildung leugnen (Viljoen und Scheuber). Foth injizierte zur Prüfung auf Keimfreiheit Meerschweinchen große Mengen von Filtrat. Erst von 15 (manchmal 20) ccm ab wirkten die Filtrate tödlich. Auch Gräub und Zschokke, Scott u. a. beobachteten keine Toxinbildung. Die von Kojima als toxisch beschriebenen Rauschbrandstämme sind nach Zeißler Novysche Bacillen des malignen Ödems. Okuda (zit. nach Weinberg) gewann allerdings ein Toxin, das in Mengen von 1/400 ccm Meerschweinchen tötete. Nach Weinberg und Séguin ist es zur Toxingewinnung notwendig, Martinscher Bouillon Glucose zuzusetzen.

**Aggressine.** Zschokke befaßte sich eingehend mit der Art der Immunität nach Injektion bakterienfreier Filtrate. Er konnte gelegentlich dieser Untersuchungen nachweisen, daß in den Ödemfiltraten veränderter Muskelpartien Aggressine enthalten sind. Ganz gleichen Charakter zeigten Kulturfiltrate. Zu denselben Resultaten kamen Scott und Viljoen und Scheuber.

**Identität von Rinder- und Schafräudebrandbacillen.** Mießner und Meyn prüften die Frage der eventuellen Verschiedenheit der beim Rind und Schaf isolierten Stämme, auf die die gänzlich abweichenden epidemiologischen Verhältnisse bei beiden Tierarten hinwiesen. Bei kreuzweiser Immunisierung zeigten sich die Versuchstiere durch die homologen Bacillenstämme am sichersten geschützt. Wurde das Blut immuner Tiere zur Herstellung von Blutplatten benutzt, so wuchsen heterologe Stämme besser als homologe. Zeller kam zu ganz ähnlichen Ergebnissen, ebenso Jungherr in Amerika. Es liegen also kleine Unterschiede vor, die auf geringe Typenverschiedenheiten schließen lassen. Merkwürdigerweise fanden Zeißler und Becker keine Unterschiede bei ihren Agglutinationsversuchen.

**Diagnose des Rauschbrandes.** Aus mannigfachen Gründen, von denen Bekämpfungs- und Entschädigungsfragen (an Rauschbrand gefallene Rinder werden staatlicherseits entschädigt) voranzustellen sind, beansprucht die sichere Diagnose des Rauschbrandes großes Interesse.

Serologische Methoden: Agglutination mit Serum erkrankter Tiere kommt praktisch nicht in Frage, da die Krankheit zum Tode führt bevor es zur Bildung von Agglutininen kommen kann. Umgekehrt setzt die Anwendung bekannter agglutinierender Sera ein gutes Kulturverfahren zur Gewinnung von reinen Stämmen voraus und ist von einer guten Kultur- und Isolierungsmethode abhängig, da zur Herstellung der Testflüssigkeit nur einwandfreie Reinkulturen brauchbar sind.

Auch die Komplementbindung wäre nur mit bekanntem Serum und unbekanntem Antigen (in diesem Falle Koch- und Schüttelextrakte aus Teilen des fraglichen Kadavers oder damit infizierter Meerschweinchen) möglich. Sie führt zwar auf diese Weise zu positiven, aber nicht spezifischen Resultaten. Die Präzipitation hatte bei den Versuchen von Mießner und Lange in 74% positive Resultate, doch wird ihr Wert durch den schwachen Ausfall und damit die schwierige Beurteilung und die durch von Gerlach nachgewiesenen Gruppen- und Verwandtschaftsreaktionen sehr eingeschränkt. Die Feststellungen Gerlachs werden neuerdings durch Rottgardt bestätigt. Praktische Anwendung haben alle genannten Verfahren nicht gefunden.

Tierversuch: Die Empfänglichkeit des Meerschweinchens für Rauschbrandbacillen ist früher vielfach zur Diagnosenstellung verwandt worden und wird es zum Teil heute noch. Es werden 2 Formen des Tierversuchs beschrieben.

1. Einfacher Tierversuch: Mit Material des verendeten Tieres wird die Infektion der Meerschweinchen (oder Mäuse nach Gläßer) vorgenommen. Die Diagnosenstellung erfolgt auf Grund des Sektionsbildes. Das entstehende Ödem soll mehr hämorrhagischen Charakter haben, die Organe der Bauchhöhle sollen nicht betroffen sein, die Krankheit soll etwas länger dauern als bei dem sonst sehr ähnlichen Pararäudebrand. Außerdem wird die Eigenschaft des Pararäudebrandbacillus, auf den serösen Häuten Fäden zu bilden im Gegensatz zum Rauschbrandbacillus, der höchstens Verbände von 4 Stäbchen bildet, ausgenutzt. Der Wert des sog. primären Tierversuches ist aber sehr eingeschränkt bzw. aufgehoben durch die Feststellung Zeißlers, daß die Eigenschaft der Fadenbildung beim Pararäudebrand nicht völlig konstant ist und durch die Ergebnisse der neueren bakteriologischen Untersuchungen von Rauschbrandfällen, wonach neben Rauschbrandbacillen sehr häufig kulturell auch

Pararauschbrandbacillen nachzuweisen sind. Wagener belegte durch Mikrophotogramme, daß unter solchen Umständen das sog. Leberklatschpräparat diagnostisch nicht verwertbar ist.

2. Komplizierter Tierversuch: Die Methode geht von der Voraussetzung aus, unspezifische Erreger — als solche werden hier Pararauschbrandbacillen angesehen — durch spez. Immunisierungsverfahren auszuschalten. Dabei ist es gleichgültig, ob man sich aktiver Immunität der Versuchstiere (Goerttler) oder passiver durch Sera (Rottgardt) bedient. Faktisch ist aber mit der Anwesenheit von weiteren pathogenen Anaerobenarten, von denen der Fraenkelsche Gasbacillus am häufigsten nachgewiesen wurde, zu rechnen. Um zu einwandfreien Resultaten zu kommen, müßte man die Versuchstiere einer wahren Immunisierungskur unterwerfen oder eine ganze Reihe von Serumarten gebrauchen. Das Verfahren wäre auch nach Lösung der Immunitätsfrage gegen alle in Betracht kommenden Keime mehr als umständlich und dürfte auch dann noch anfechtbar bleiben, das es eine Dosierungsmöglichkeit für die einzelnen Arten weder bei Anwendung von Originalmaterial noch von Mischkulturen in Leberbouillon kaum geben dürfte. Zieht man weiter die neuesten Feststellungen von Weinberg und Michailesco in Betracht, nach denen auch gegen Rauschbrandbacillen Antivibrion septique-Serum (Pararauschbrandserum) schützt, so ist der Wert des komplizierten Tierversuchs hinfällig.

Kulturverfahren: Als einwandfreie und praktisch brauchbare Methode bleibt letzten Endes nur der kulturelle Nachweis der Rauschbrandbacillen. In Deutschland bedient man sich jetzt allgemein des Zeißlerschen Verfahrens. Zwar haben Goerttler, Franke und Goerttler, Karmann und Seifried, Zeller darauf hingewiesen, daß bei alleiniger Beurteilung der Wuchsform Irrtümer oder Schwierigkeiten entstehen können, doch liegen andererseits sehr günstige Mitteilungen von Mießner und Meyn, Gerlach und Baumann, Wolters und Dehmel vor. Das Zeißlersche Verfahren scheint zur praktischen Rauschbrandmethode demnach als die Methode der Wahl. Von Gläßer wurde der Vorschlag der Zentralisierung der Untersuchungen gemacht, um durch spezialistische Einstellung eines Untersuchers die Schwierigkeit der Materie zu kompensieren.

**Bekämpfung des Rauschbrandes.** Durch den Rauschbrand entstehen jährlich beträchtliche Verluste. Im deutschen Reiche beträgt die Summe für an der Krankheit gefallener Rinder nach Wiemann und Franke durchschnittlich jährlich 486 570 RM. Wenn man bedenkt, daß die Zahl nur den Wert der eingegangenen Rinder enthält, nicht aber die aufgehobene Nutzung, und daß die verendeten Schafe hinzukommen, ist in Wirklichkeit der entstehende Schaden viel höher. Ohne Berücksichtigung des Schafrauschbrandes steht nach Wiemann und Franke die Schädwirkung des Rauschbrandes an 6. Stelle unter den Tierseuchen. Es ist daher wohl erklärlich, daß die Krankheit reichsgesetzlich durch das Viehseuchengesetz vom 26. Juni 1909 bekämpft wird. Die vorgesehenen Maßnahmen erstrecken sich vor allem auf Sperren, Desinfektion und unschädliche Beseitigung der Kadaver. Ist der Rauschbrand tatsächlich eine Bodenkrankheit und gelangen die Bacillen nicht nur aus dem kranken oder toten Tierkörper in die Erde, sondern vermehren sich auch darin, so darf man sich von diesen Maßnahmen allein nicht zuviel versprechen.

Frühzeitig hat man daher nach einem geeigneten Impfv erfahren gegen die Krankheit gesucht. Die Versuche sind verknüpft mit den Namen Arloing,

Cornevin und Thomas, Arloing und Cornevin, Kitt, Preisz, Thomas, Vallée und Leclainche, Foth. Aus der Zahl ergibt sich schon die Schwierigkeit des Problems. Es würde zu weit führen, alle Methoden im einzelnen abzuhandeln. Gemeinsam ist ihnen, daß sie mit lebenden Erregern arbeiten, denen teils durch geeignete Vorbehandlung, teils durch Dosierung und teils durch gleichzeitige Applikation von Immuneserum die Gefährlichkeit genommen werden sollte. Ihre in der Anwendung lebender Sporen begründete Gefahr hat trotz teilweiser sehr guter Erfolge nach ungefährlicheren Impfungen forschen lassen.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß Wagener und auch Latif bei der kulturellen Untersuchung solcher Präparate fast ausnahmslos Rauschbrandsporen nicht fanden, wohl aber des öfteren die anderer Anaerobier. Die Befunde wurden bei einer größeren Anzahl von Impfstoffen verschiedener Herkunft erhoben. Wenn man nicht von vornherein annehmen will, daß mit unreinem Ausgangsmaterial gearbeitet worden ist, müssen im Fabrikationsgang Verhältnisse vorliegen, die das Zugrundegehen der Rauschbrandbacillen und das Hineingelangen fremder Sporen begünstigen. Die Unwirksamkeit solcher Präparate ist eine Selbstverständlichkeit.

Die Versuche, mit keimfreien Filtraten Immunität gegen Rauschbrand zu erzielen, gehen schon auf Roux zurück. Leclainche und Vallée und unter anderen auch Foth beschäftigten sich mit dem Problem. Schöbl konnte mit Filtraten aus rauschbrandiger Muskulatur immunisieren. Das Verdienst, der Impfung mit Filtraten ohne Bacillen zur Anwendung verholfen zu haben, kommt Nitta und unabhängig von ihm Gräub und Zschokke zu. Nitta hatte mit seinen Impfungen 1912 begonnen. Nach vorsichtigen Tastversuchen im Anfang waren zur Zeit seiner Veröffentlichung 1918 bereits etwa 10 000 Tiere auf Korea geimpft worden. Der Erfolg war ein guter. Dem Beispiel der Japaner folgte in den Vereinigten Staaten Nordamerikas Johnson und auch Eichhorn. Eichhorn gebrauchte ein bis auf ein Zehntel des Ursprungsvolumens im Vakuum bei 40° eingedampftes Filtrat, das er durch Glycerinzusatz konservierte. Die Schweizer Autoren Gräub und Zschokke empfehlen zum Schutz für eine Weideperiode die zweimalige Injektion von je 2 ccm. Zschokke beschäftigte sich eingehend mit der Art der entstehenden Immunität. Er stellte fest, daß die Kulturfiltrate ebenso wie die aus Ödemflüssigkeit veränderter Muskelpartien ausgesprochenen Aggressincharakter tragen. In der Schweiz hat sich bereits die Filtratimpfung starken Eingang verschafft. Im Jahre 1926 wurden bereits 149 770 Tiere dem Impfverfahren unterzogen, ohne daß Impfverluste eingetreten wären. Lediglich vorübergehende Störungen des Allgemeinbefindens traten gelegentlich ein. Die Verluste geimpfter Tiere an Rauschbrand betragen nur 0,098‰, also ein beachtlicher Erfolg bei der Häufigkeit des Rauschbrands in der Schweiz. Seither ist das Verfahren vielfach im Tierversuch wie in der Praxis geprüft worden. Raebiger und Spiegl impften mit Erfolg 3000 Schafe. Zeller hatte Gelegenheit, in Oldenburg die Wirkung der Filtratimpfung zu studieren und berichtet, abgesehen von einigen Fehlschlägen, über befriedigende Ergebnisse. Auch im Auslande wurden gute Resultate der Aggressinimpfung gesehen, so in Nordamerika außer von Johnson und Eichhorn auch von Scott, in Südafrika von Viljoen und Scheuber.

Foth wies auf gewisse Gefahren in der Anwendung von Aggressinen hin. In dem Charakter solcher Impfstoffe würde es begründet sein, daß eventuell

im Darmkanal enthaltene Rauschbrandbacillen mobilisiert werden könnten, mit anderen Worten, durch Anwendung der Impfstoffe könnte gelegentlich der Ausbruch der Krankheit gefördert werden. Dem widersprechen die Versuche von Basset, der nach Infektion von Meerschweinchen mit einer untertödlichen Dosis von Kulturen 24 Stunden später an anderer Körperstelle 5 ccm Filtrat injizierte, ohne damit einen tödlichen Ausgang herbeizuführen. Nach diesen Erfahrungen wiederholte er das Experiment am Rinde, das  $\frac{1}{10}$  ccm Kulturinjektion durch starke Lokalreaktion beantwortete. 10 ccm Filtrat an anderer Körperstelle 4 Tage später war ohne Einfluß auf den begonnenen Heilungsverlauf. Basset sieht daher keine Kontraindikation der Aggressinimpfung bei Bacillenträgern oder selbst latent infizierten Tieren. Gegen seine Versuche läßt sich einwenden, daß der Autor die Applikation der Filtrate den Kulturen erst relativ spät folgen ließ zu einer Zeit, da bereits mit erheblichen Abwehrreaktionen des Körpers zu rechnen ist. Nach den Resultaten Zschokkes, der selbst  $\frac{1}{1000}$  der tödlichen Sporenmenge durch gleichzeitige Aggressinapplikation zur Dosis letalis machen konnte, hätte man die Fothschen Befürchtungen teilen müssen. Der zweite von Foth aufgestellte Punkt, gelegentlicher geringer Sporengehalt im Impfstoff, wie er durch Filterschäden oder sonstige Momente auftreten kann, dürfte nach den vorliegenden praktischen Erfahrungen nicht sehr hoch zu bewerten sein. Sehr beachtlich erscheint dagegen die Frage des genügenden Antigengehaltes, die ebenfalls von Foth aufgeworfen wurde. Schon Zschokke konnte nachweisen, daß es daran aus ungeklärten Gründen ab und an fehlt. Da auch die Untersuchungen der Sporenimpfstoffe Wageners und Latifs unter Zeißlers Leitung auf die biologisch begründeten Schwierigkeiten und Tücken in der Herstellung von Rauschbrandimpfstoffen hinweisen, ist die Forderung nach staatlicher Kontrolle der Impfstoffe begründet. Es wäre daher sehr zu begrüßen, wenn die Fothschen Anregungen Verwirklichung fänden.

Eine neue Form der aktiven Immunisierung haben Leclairche und Vallée geprüft. Kulturflüssigkeit, die durch Zentrifugation keimfrei bzw. keimarm gemacht war, erhielt 0,2 — 0,4% Formalinzusatz (nach dem Verfahren Ramons beim Diphtherietoxin) und wurde 24 Stunden bei Brutschranktemperatur gehalten. Nach subcutaner Applikation war sowohl bei Meerschweinchen wie bei Rindern ein deutlicher Impfschutz vorhanden. Weinberg und seine Mitarbeiter hatten bei anderen pathogenen Anaerobiern bereits vorher nicht nur die Filtrate bzw. Toxine so behandelt, sondern die Vollkulturen, die dadurch absterben oder doch avirulent werden. Wie Ramon sein Diphtherietoxin nach der entgiftenden Wirkung des Formalins Anatoxin nannte, so führte Weinberg den Namen Anakultur ein. Nach M'Ewens Versuchen ist im Kleintierversuch der Schutz durch Formalinkulturen dem durch Filtrat überlegen. Solche Rauschbrandimpfstoffe prüfte Karmann an Meerschweinchen. Zwar konnte er die schützende Kraft nachweisen, doch zeigte sich die Einwirkungszeit des Formalins von 24 Stunden auf die Bacillen als nicht immer ausreichend. Neuerdings hat Manley Versuche mit Formalinvollkulturen an Meerschweinchen mit 1,0 bzw. 1,5, an Schafen mit 4 und an Rindern mit 10 ccm subcutan appliziert angestellt. Alle Tiere erwiesen sich den Kontrollen gegenüber als geschützt. Meerschweinchen und Schafe allerdings weniger als Rinder. Der Verfasser berichtet über Impfungen in der Praxis an 25 000 Rindern, ohne jedoch das Resultat anzugeben. Wie wir aus mündlichen Mitteilungen wissen,

werden im Auslande und auch bei uns die Anakulturen teilweise bereits praktisch angewandt. Ihre Bedeutung wird die Erfahrung lehren. Die technische Seite der Impfstoffherstellung würde mit Fortfall der bakterienfreien Filtration wesentlich einfacher und sicherer.

Die passive Immunisierung mit Serum kommt praktisch kaum in Frage, weil der Impfschutz zu kurz ist, obwohl die Gewinnung wirksamen Serums lange bekannt ist. In Form der Heilimpfung dürfte die Serumapplikation bei dem äußerst raschen Verlauf der Krankheit meistens zu spät kommen. Neuerdings haben jedoch Leclainche und Vallée, die sich seit langem mit der Frage befassen, die Anwendung von Rinderserum, das sich auch auf der Höhe der Infektion als wirksam beim Rinde erwiesen hat, empfohlen. Auch Goß und Scott in Nordamerika, Viljoen und Scheuber treten für das Antiserum zu Heilzwecken ein.

Praktisch wird man, von einigen Ausnahmefällen abgesehen, immer auf die Vaccinierung zurückgreifen. Da in der Filtratimpfung eine vorzügliche Methode zur Verfügung steht, sind bei uns Bestrebungen laut geworden, die die staatliche Entschädigung von Rauschbrandfällen unter den Rindern von einer regelmäßig durchgeführten Schutzimpfung der gefährdeten Bestände abhängig machen. Es ist zu hoffen, daß auf die Weise Staat und Volkswirtschaft vor großen Verlusten bewahrt werden.

### b) Bradsot der Schafe.

Seit langem kennt und fürchtet man im Norden Europas, auf Island, auf den Färöerinseln, in Norwegen und Schottland eine seuchenhafte Krankheit unter den Schafen. Der Tod tritt außerordentlich schnell ein und rasch verfallen die Kadaver der Fäulnis. An Veränderungen werden in der Hauptsache scharf umschriebene hämorrhagische Labmagenentzündungen genannt, die schon äußerlich als schwarzblaue Flecken unter der Serosa kenntlich sind.

Der rasche Verlauf hat der Krankheit den Namen gegeben. Bradsot ist eine dänische Bezeichnung und bedeutet „schnelle Seuche“. Dem Sinn nach gleich sind die Namen bradafar, bradapest, bradasott (isländisch), braasot (norwegisch) und braxy (englisch).

Nachdem Nielsen und Jensen Ende des vorigen Jahrhunderts ihre Studien über die Bradsot veröffentlicht hatten, erschien die Ätiologie der Seuche geklärt. Beide fanden — Nielsen in norwegischem und Jensen in isländischem Material — einen sporenbildenden anaeroben Bacillus, der gewisse Ähnlichkeit mit dem Rauschbrandbacillus, mehr aber noch mit dem Bacillus des malignen Ödems aufwies. Sie hielten den Mikroben für eine besondere Spezies, eben den Erreger der Bradsot, und nannten ihn daher Bradsotbacillus, Bacillus gastrumycolosis ovis. Der Mikroorganismus war pathogen für Laboratoriumstiere und auch für Schafe. Merkwürdigerweise glich das Sektionsbild künstlich infizierter Tiere aber mehr dem des Rauschbrandes bzw. malignen Ödems als dem der spontanen Bradsot. Insbesondere fanden sich bei Schafen auch bei subcutaner Infektion an Rauschbrand erinnernde Muskelveränderungen, die man an den Kadavern der der Seuche zum Opfer gefallenen Tiere nicht kannte. Durch Verfüttern der Bacillen konnte eine Erkrankung von Schafen nicht hervorgerufen werden. Daher glaubte Jensen, der primäre Infektionsherd sei

unter natürlichen Verhältnissen der Labmagen, in dessen Schleimhaut die Bradsotbacillen unter nicht bekannten Bedingungen einzudringen vermöchten, und führten den abweichenden Befund an parenteral infizierten Tieren auf den willkürlich gewählten Infektionsmodus zurück.

Bei den nun einsetzenden Nachuntersuchungen über die Ätiologie der Bradsot bzw. bradsotähnlicher Erkrankungen wurde der Jensesche Standpunkt im wesentlichen anerkannt. In Schottland beschäftigte sich ein Komitee, bestehend aus Hamilton, Mc Call und Wehler, eingehend mit einer dort „braxy“ genannten Krankheit. Die Krankheit führt in spätestens einigen Stunden zum Tode. Betont wird die außerordentlich schnell einsetzende Fäulnis, die zur Auftreibung des Bauches und zum Verfall der Organe der Bauchhöhle führt. Am Labmagen fällt die starke Injektion der venösen Gefäße auf. Die Schleimhaut war stellenweise gerötet und verdickt. Gelegentlich bestanden kleine, scharf umschriebene schwarze Flecke ohne bedeutende entzündliche Reaktion der Umgebung. Die Verfärbung von Organen führten sie auf Zerfall roter Blutkörperchen und Eindringen von dadurch frei gewordenem Blutfarbstoff zurück. Die genannten Autoren sind der Ansicht, daß die Nielsen-Jenseschen Bacillen die Erreger der braxy sind. Es gelang ihnen aber erst nach mehrjährigen Versuchen, Reinkulturen zu erhalten. Experimentell haben sie damit ebensowenig wie mit Organen durch Verfüttern die Bradsot einwandfrei erzeugen können.

In Deutschland wurde bald nach Bekanntwerden der ersten Arbeiten über die Bradsot von Peters (1890) eine ähnliche Schafseuche beschrieben, die er bereits seit mehreren Jahren in Mecklenburg beobachtet hatte. Auch er berichtet über den Eintritt des Todes nach wenigen Stunden. Bei der Sektion sah er Ödembildungen, serösen Erguß in die Bauchhöhle von häufig klarer, zuweilen auch getrüübter Flüssigkeit, Blaufärbung der Haut, schnelle Fäulnis, Austritt von blutiger Flüssigkeit aus den natürlichen Körperöffnungen. Als Beginn der Krankheit nennt er den Spätherbst und als Höhepunkt die Zeit der völligen Aufstallung. Die bakteriologische Untersuchung der Kadaver ergab den *Bacillus oedematis maligni*. Auf Grund der Jenseschen Untersuchungen, die die Ähnlichkeit des genannten *Bacillus* mit dem Bradsotbacillus ergeben hatten, hielt er letzteren auch für den Erreger der von ihm beobachteten Krankheit.

Dammann und Oppermann berichten 1906, daß sie Bradsotkadaver sowohl aus Norddeutschland (Mecklenburg) als auch aus dem Herzen Deutschlands, der Gegend zwischen Braunschweig und Magdeburg und südlich davon (Aschersleben, Halle) erhalten haben. Bei der Sektion wurden von ihnen ebenfalls die starken Fäulniserscheinungen, daneben aber auch die besonders von den nordischen Autoren beschriebenen blauschwarzen Flecke in der Labmagenschleimhaut gesehen. Interessant ist es, daß von diesen Autoren zum erstenmal nach künstlicher Infektion das Sektionsbild der spontanen Bradsot beobachtet wurde. Allerdings wurde nicht eine Reinkultur von Bacillen, sondern Material eines Bradsotkadavers zur Infektion verwandt. Eine Infektion per os gelang nicht. Hinsichtlich der Ätiologie nehmen die Verfasser den Standpunkt Jenses ein.

Des weiteren liegen Untersuchungen vor von Hilbrand, der das Vorkommen der Bradsot in Mecklenburg beobachtete. Bei einem notgeschlachteten Tier aus einer Herde, in der nach dem Weiden auf einem abgeernteten Gersten-

felde die Krankheit aufgetreten war, fand er in der Rachenschleimhaut eingedrungene Gerstengrannen, die dort kleine Eiterherde hervorgerufen hatten. Außerdem bestand nur starke Rötung der Labmagenschleimhaut in der Pylorusgegend. In den Eiterherden waren Bradsotbacillen ebenso wie in Milz und Nieren nachweisbar. Von einem verendeten Schaf aus dem gleichen Bestande infizierte er mit Milzmaterial eine Maus subcutan. Aus dem an der Infektionsstelle entwickelten Eiterherd konnte er Bacillen isolieren, die in 48 Stunden bei subcutaner Applikation ein Schaf töteten. In einem anderen Bestande fand Hilbrand bei der Sektion blutige Infiltration der Dünndarmschleimhaut und blutigen Darminhalt an diesen Stellen. Die Untersuchung der Organe ergab Bradsotbacillen.

Außer bei Schafen beobachtete Hilbrand die Krankheit auch bei einem Kalbe und einem Schwein.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren kam Mießner in seiner 1909 erschienenen Veröffentlichung zu einer Kritik an der Jensen-Nielsenschen Auffassung. Er hatte Gelegenheit, die Seuche in einer Reihe von ostdeutschen Beständen zu untersuchen (Westpreußen, Posen, Oberschlesien, Kreis Neustettin, Kreis Labes, Kessin bei Treptow a. d. Tollensee, Nienhagen [Strahl-sund]). Soweit es sich um ältere Bradsotkadaver handelte, konnte er den Befund der übrigen Autoren bestätigen. Kamen jedoch notgeschlachtete oder soeben verendete Tiere zur Untersuchung, war das Bild ein anderes. Pathologisch-anatomisch fehlten naturgemäß die Fäulniserscheinungen. Die subcutanen blutig-sulzigen Ödeme waren auf die Gegend des Kopfes, des Halses und der Vorderbrust beschränkt. In allen Fällen war der Herzbeutel prall mit Flüssigkeit gefüllt. Neu war die Feststellung von Leberveränderungen, die bei älteren Kadavern nicht mehr zu sehen waren. In dem vergrößerten und sehr blutreichen Organ waren 1—5 markstückgroße dunkelrote Flecke, die scharf aber unregelmäßig gegen die Umgebung abgegrenzt waren. Meist zeigten diese Stellen eine zentrale rot- bis strohgelbe Zone. Auf dem Durchschnitt entsprachen sie walnuß- bis taubeneigroßen Herden, die ein gelbes Zentrum und eine breite periphere tiefrote Zone besaßen, zuweilen in toto von gelber Farbe und trockener brüchiger Beschaffenheit waren. In histologischen Schnitten ließen sich plumpe Bacillen in diesen Herden und der Umgebung nachweisen, im übrigen Lebergewebe dagegen oft gar nicht oder nur vereinzelt. Des öfteren war es in solchen Fällen nicht möglich, in sonstigem Gewebsmaterial mikroskopisch Bacillen nachzuweisen. Damit in Übereinstimmung fielen auch die Tierversuche aus. Wurden Versuchstiere mit Material von kurz nach dem Tode seziierten Schafen infiziert, ging nur ein kleiner Teil (weniger als 14%) ein, während bei faulen Kadavern fast 100% verendeten. Diese Beobachtungen und die Tatsache, daß es keinem der Untersucher gelungen war, die Bradsot mit bacillenhaltigem Material oder mit Kulturen durch Verfütterung hervorzurufen, brachte Mießner zu der Auffassung, daß die ätiologische Rolle der Bradsotbacillen noch nicht einwandfrei feststände.

Titze und Weichel beschäftigten sich im Reichsgesundheitsamt eingehend mit der Bradsotfrage und kamen auf Grund ihrer Befunde zu dem gleichen Resultat wie Mießner.

Ein halbes Jahrzehnt später erschien eine Erwiderung Jensens auf diese Arbeiten. Er brachte darin den histologischen Schnitt einer veränderten

Labmagenpartie, der eine starke Ansammlung von Bacillen in der Submucosa zeigt. Jensen behält seine frühere Auffassung bezüglich der Ätiologie seines Bradsotbacillus bei. Die Zugehörigkeit der Mießnerschen Fälle zu der Bradsot hält er für fraglich.

In England wurde die braxy durch Gaiger 1922 näher studiert. Der Autor war zu seinen Versuchen mit einem Feldlaboratorium ausgerüstet. Auf die Weise gelang es ihm, die Körper eben verendeter oder getöteter Tiere zu untersuchen. In allen Fällen fand er entzündliche Läsionen des Labmagens, in denen histologisch Bacillen in Reinkultur gesehen werden konnten. Die isolierten Bacillen erwiesen sich als identisch mit den Jensenschen Bradsotbacillen und wurden als *Vibrion septique* (*Pararauschbrandbacillus*) bestimmt. Infizierte Schafe zeigten entzündliche Erscheinungen des Magendarmkanals und Muskelveränderungen an der Injektionsstelle. Verfasser hält den Pararauschbrandbacillus für den spezifischen Erreger der braxy. Als auslösendes Moment der Infektion beschuldigt er gefrorenes Futter.

An dieser Stelle mag der von Sonnenberg geäußerte Verdacht, daß Piroplasmen die Ursache der Bradsot seien, Erwähnung finden. Nachuntersuchungen Mießners erwiesen die Unhaltbarkeit dieser Theorie. Ferner beschrieb Goerttler die Isolierung von Rauschbrandbacillen aus einem Bradsotkadaver. Nach dem heutigen Stand der Gasödemfrage müssen wir diesen Fall aber dem Schafrauschbrand zurechnen.

Mit Zeißlers Züchtungsmethode für obligate Anaerobier auf der Oberfläche der Traubenzuckeragarplatte im Jahre 1917 beginnt eine neue Periode in der Erforschung dieser Gruppe von Mikroorganismen. Zeißler untersuchte systematisch die anaeroben Bacillen und konnte dabei die Identität des Bradsotbacillus mit dem Bacillus des malignen Ödems nachweisen. (Auf Mießners Vorschlag wurde für diesen Bacillus 1922 der Name *Bacillus parasarkophysematos*, Pararauschbrandbacillus, eingeführt zur Ausschaltung der vielen irreführenden Synonyma, wie *Vibrion septique*, Ghon-Sachscher Bacillus, Kittscher Rauschbrandbacillus u. a. m.) Nach den Zeißlerschen Untersuchungen war also der Bradsotbacillus keine selbständige Art, sondern der bekannte Bacillus oedematis maligni (Koch) oder *Vibrion septique* (Pasteur). Die Seuche wurde als Magenpararauschbrand bezeichnet. Die Kritik Mießners an der ätiologischen Bedeutung der Bradsotbacillen war zwar von Titze und Weichel als berechtigt anerkannt, hatte aber zunächst zu einer Änderung der Auffassung über das Wesen der Krankheit nicht geführt.

Mießner und Meyn berichten 1927, daß sie aus Bradsotkadavern des öfteren den Novyschen Bacillus des malignen Ödems züchten konnten. Da der Novysche Bacillus ein Toxinbildner ist, Klinik und Sektionsbild der Bradsot sehr gut für Toxinwirkung sprechen, wurde die Vermutung geäußert, daß der genannte Keim der Erreger der Bradsot sein könne.

In allerneuester Zeit veröffentlichten Zeißler und Raßfeld, daß sie aus den Körpern von 17 an Bradsot verendeten Schafen teils allein, teils in Symbiose mit anderen Anaerobiern in 14 Fällen einen anaeroben Bacillus isolieren konnten, der bis jetzt unbekannt war. Auf Grund seiner auffallenden Größe nennen sie ihn *Bacillus gigas*. Da sie im Tierversuch das Krankheitsbild der Bradsot erzeugen konnten, halten sie ihn für deren Erreger, lassen aber die Frage offen, ob dem Keim die Rolle der alleinigen Ursache zukommt.

Aus Australien wurde von Gilruth und später von Dodd und Albiston eine Krankheit unter Schafen beschrieben, die mit der europäischen Bradsot viel Ähnlichkeit hat. Doch überwiegen gegenüber den für die Bradsot als charakteristisch bezeichneten Labmagenveränderungen nekrotische Leberherde. Die Lebererscheinungen ähneln außerordentlich den von Mießner beschriebenen. Daher haben Turner und Davesne die früher „black disease“ genannte Krankheit als „necrotic hepatitis“ bezeichnet. Turner und Davesne haben unter Weinbergs Leitung im Pasteurinstitut zu Paris bakteriologische Untersuchungen vorgenommen. Sie untersuchten einen von Albiston überkommenen Stamm, identifizierten ihn auf Grund von positiven Neutralisierungsversuchen mit Ödematiensantiserum (Bac. oedematiens = Novyscher Bacillus) als Bac. oedematiens. Die bakteriologischen Erhebungen der erstgenannten Autoren hatten zu positivem Ergebnis nicht geführt.

**Klinik der Bradsot.** Bei dem schnellen Verlauf werden klinische Erscheinungen selten beobachtet. Meist werden die Tiere morgens tot aufgefunden, die am Abend vorher noch gesund erschienen. Die Krankheitsdauer beträgt wenige Minuten bis 4 Stunden, in Einzelfällen (Peters) bis 12 Stunden. Die befallenen Schafe hören auf zu fressen, stehen mit gekrümmtem Rücken oder legen sich, knirschen mit den Zähnen und blähen leicht auf.

**Pathologische Anatomie der Bradsot.** Die Kadaver der gut genährten Tiere sind durch Fäulnisgase stark aufgetrieben. Gelegentlich wird Blutaustritt aus den natürlichen Körperöffnungen beobachtet. Bei nicht völlig frischen Kadavern macht sich schon beim Abhäuten ein übler Fäulnisgeruch geltend. Die Gefäße der Subcutis sind erweitert und mit Blut gefüllt. Konstant im Kehlgang, in manchen Fällen auch an anderen Körperstellen, findet man sulzige, meist blutig verfärbte Ödeme. Der Pharynx ist oft im Zustand der hämorrhagischen Entzündung; die dort liegenden Lymphknoten sind blutig infiltriert und geschwollen. Häufig ist eine hämorrhagische Tracheitis vorhanden, die sich bis in die Bronchien fortsetzt. In den Pleurasäcken findet sich leicht trübes Exsudat in verschiedener Menge. Während die Lungen frei von krankhaften Veränderungen sind, fällt die starke Füllung des Perikards mit einer klaren bernstein-gelben Flüssigkeit auf, die des öfteren zu einer gallertigen Masse erstarrt ist und dann von Fäden geronnenen Fibrins durchsetzt wird. Subepikardiale Blutungen sind nicht selten. Die Bauchhöhle enthält in wechselnder Menge mehr oder weniger getrübe rötliche Flüssigkeit. Die Schleimhaut des Labmagens ist geschwollen und zeigt meist im Pylorus streifen- oder flächenförmige Rötungen in sehr verschiedener Ausdehnung. Dem geringen Labmageninhalt kann Blut beigemischt sein. Der Dünndarm läßt streckenweise, meist im Ileum oder Duodenum, starke Rötung erkennen. Die betroffenen Abschnitte enthalten rötlichen Schleim. Die Milz ist nicht verändert, kann aber durch Gase vergrößert erscheinen. In den meisten Fällen zeigen Leber und Nieren bereits Fäulniserscheinungen. Veränderungen der Muskulatur, insbesondere Gasbildung, werden nicht festgestellt.

Hilbrand sah bei einem notgeschlachteten Tier Eiterherde in der Rachenhöhle, die Gerstengrannen enthielten. Daneben bestand nur Rötung der Labmagenschleimhaut in der Pylorusgegend. Besonders von Mießner wurde betont, daß an frischen Kadavern ohne Fäulniserscheinungen neben der Herzbeutel-füllung und den Labmagenerscheinungen sehr oft Leberveränderungen

vorkommen. „Die Leber ist vergrößert und sehr blutreich. In vielen Fällen beobachtet man unter ihrer Oberfläche einmark- bis fünfmarkstückgroße dunkelrote Flecke, die scharf aber unregelmäßig gegen die Umgebung abgegrenzt sind. Meist zeigen diese Stellen eine zentrale, mehr rotgelbe bis strohgelbe Zone. Auf dem Durchschnitt entsprechen sie walnuß- bis taubeneigroßen Herden, die ein gelbes Zentrum und eine breite periphere tiefrote Zone besitzen, zuweilen ist der ganze Herd von gelber Farbe und trockener brüchiger Beschaffenheit.“ Histologisch zeigten sich die Herde als Nekrosen, die durch einen ziemlich breiten Wall von Leukocyten und Kerntrümmern gegen das gesunde Gewebe abgegrenzt waren. Die folgende Zone erschien dadurch gekennzeichnet, daß die Leberläppchen förmlich mit Blut überschwemmt schienen. In der Randzone ließen sich große Bacillen erkennen. Ganz ähnliche Bilder sind bei der black disease bzw. nekrotischen Hepatitis in Australien bekannt und wurden schon von Dodd beschrieben.

Bei den veränderten Stellen der Labmagenschleimhaut konnte Mießner im Schnitt gewöhnlich nur geringgradige Entzündungserscheinungen feststellen. Jensen veröffentlichte ein Bild, in dem in der Mucosa zahlreiche Bacillen liegen, die durch Rundzelleninfiltration gegen die Schleimhaut abgegrenzt sind. Über gleiche histologische Befunde berichtet Gaiger.

**Vorkommen bei den einzelnen Tierarten.** Im allgemeinen ist die Krankheit nur bei Schafen bekannt. Hilbrand berichtet über je einen Fall beim Kalb und Schwein. Bradsotähnliche Erkrankungen des Schweines sah Köves. Neuerdings berichtet Turner über einen der nekrotischen Hepatitis ähnlichen Fall bei einer Kuh.

**Epidemiologie und Pathogenese.** Die Bradsot wird meistens im Spätsommer, Herbst und Winter beobachtet, seltener im Frühjahr. Sie tritt bei Weidegang, aber auch bei ausschließlicher Stallhaltung auf. Nach Peters erreicht sie ihren Höhepunkt mit der Aufstallung. Nielsen erwähnt, daß die Krankheit auf-trete, wenn die Schafe von den Bergweiden nach Hause geführt werden.

Die Verluste werden sehr verschieden von 15—50% angegeben.

Alle Versuche, die Abhängigkeit der Bradsot von irgendwelchen Faktoren festzustellen, sind gescheitert. Man nimmt an, daß die Aufnahme der Erreger durch das Futter erfolgt. Oppermann konnte im Fleischmehl Bradsotbacillen nachweisen. Hilbrand sah zum Teil seine Fälle nach Beweidung von Gerstenfeldern. In die Rachenschleimhaut waren Gerstengrannen eingedrungen. Infektionsversuche von Schafen durch Verfüttern von Kulturen oder bacillenhaltigem Material an der Seuche verendeter Tiere verliefen negativ. Inwieweit die Annahme Jensens, daß die Erreger von Läsionen im Magendarmkanal aus in den Körper eindringen, zurecht besteht, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls gelang es ihm experimentell nicht, durch gleichzeitige Verabreichung von Bacillen und kleinen scharfen Gegenständen (Glassplitter usw.) die Krankheit zu erzeugen.

Die Entstehung der nekrotischen Hepatitis in Australien wird von ihren Erforschern mit der Leberegelseuche in Verbindung gebracht. Die Parasiten sollen im Leberparenchym Läsionen erzeugen, in denen sich sekundär die Bacillen ansiedeln. Von Graham wird neuerdings die Ansicht vertreten, daß in den Seuchengebieten der nekrotischen Hepatitis das Vorkommen ihrer Erreger in der Leber ein normaler Befund sei, daß es nur der durch Leberegel verursachten Gewebszertrümmerungen bedürfe, um die Krankheit auszulösen.

**Ätiologie der Bradsot.** Wenn sich auch der Eindruck aufdrängt, daß alle geschilderten Krankheiten identisch sind, so muß die Frage vorläufig doch offen gelassen werden. Jensen bezweifelt, daß es sich bei den in Deutschland beobachteten Fällen um die isländische Bradsot handelt. Die australischen Forscher sahen die nekrotische Hepatitis der Bradsot ähnlich (braxy-like), aber nicht gleichbedeutend an.

Dementsprechend hat man vorläufig mit 3 Erregern zu rechnen:

1. dem Bradsotbacillus, *Bac. gastromycosis ovis* = Pararauschbrandbacillus, *Bac. parasarkophysematos* (Mießner 1922) (diesen siehe später);

2. dem *Bacillus oedematiens* (Weinberg und Séguin 1915), nach Zeißler identisch mit dem Novyschen Bacillus, *Bac. oedematis maligni* Nr. II (Novy 1894) (diesen siehe später);

3. dem *Bacillus gigas* (Zeißler und Raßfeld 1929).

Nach Zeißler und Raßfeld stellt der *Bac. gigas* ein großes plumpes Stäbchen mit abgerundeten Enden von 4–20  $\mu$  Länge und 1,2–2  $\eta$  Dicke dar. Der Bacillus ist peritrich begeißelt. In jungen Kulturen grampositiv, werden mit zunehmendem Alter zunächst einige, dann immer mehr Individuen gramnegativ. Die Sporen sind mittel- bis endständig, meist jedoch endständig. Sie sind vielfach schmaler als der Bacillenleib, vielfach aber auch ebenso dick und treiben ihn dann oft bis über das Doppelte seiner sonstigen Dicke auf. Die Dampfresistenz der Sporen beträgt zwischen 5 und 20 Minuten.

Auf der Traubenzuckerblutagarplatte bildet der *Bac. gigas* die Wuchsform II. „Er kann in geschlossenen Kolonien und in Rasenform wachsen. Die Kolonien bzw. die Rasen setzen sich aus einem Geflecht lockenförmig angeordneter Schlingen zusammen, die im Zentrum ein dickes massiges Geflecht bildend, an der Peripherie aus der Kolonie heraustreten und unter Bildung parallel angeordneter Schlingen wieder in die Kolonie zurücklaufen.“ Abweichend von der Wuchsform II bildet der *Bac. gigas* nicht selten einfache Ausläufer, die die Verfasser eine Beimengung von Tetanusbacillen in ihren Kulturen vermuten ließen. Das Gros der Kolonien trägt jedoch den Charakter der Wuchsform II. Üppige Oberflächenkolonien treten nur bei 8 mm Quecksilberdruck und darunter auf.

Leberbouillon: Schwaches Wachstum oder das Wachstum bleibt aus. Erst nach Zusatz von 30% steriler menschlicher Ascitesflüssigkeit oder Hammelserum tritt üppiges Wachstum unter Schaumbildung ein. Nach 48 Stunden sedimentieren sich die Bacillen.

Milch: Wird nicht verändert. Bei Zusatz von Leberstückchen nach Ruppert und Rottgardt tritt feinflockige Gerinnung ein.

Hirnbrei: Keine oder ganz minimale Schwärzung der obersten Schicht.

Zur Prüfung der Kohlenhydratzerlegung mußte ebenfalls tierisches Eiweiß der Bouillon zugesetzt werden, da sonst das Wachstum ausblieb. Zersetzt wurden sicher nur Glucose und Lävulose. Galaktose war fraglich. Glycerin, Mannit, Dulcit, Isodulcit, Saccharose, Lactose, Maltose, Insulin, Salicin wurden nicht angegriffen.

**Tierpathogenität.** Für Maus, Meerschweinchen, Kaninchen und Schaf hochpathogen. Bei Meerschweinchen und Kaninchen entsteht das Zeißlersche Krankheitsbild III. Ein sulzig-glasiges Ödem der Subcutis, das höchstens in der näheren und weiteren Umgebung der Injektionsstelle blutig sonst aber

farblos ist. In Brust-, Bauchhöhle und Perikard findet sich farblose gelbliche oder graurötliche Flüssigkeit.

Nachträglich wird der *Bac. gigas* von Zeißler und Kraneveld als Erreger einer Osteomyelitis der Büffel in Holländisch-Indien beschrieben.

Es wird ein Toxin gebildet, das bei 70° zerstört wird. Vom Darm aus ist das Toxin nicht wirksam.

Der schnelle Verlauf und das Sektionsbild der Bradsot deuten darauf hin, daß der Erreger unter den Toxinbildnern zu suchen ist. Bacillen mit ausgesprochener Giftbildung sind der *Bac. Novyi* und der *Bac. gigas*. Nach unserer Auffassung tritt der Tod bei der Bradsot durch Toxinbildung von lokalen Herden besonders in der Leber ein; die in Deutschland als Bradsot beschriebene Krankheit und die sog. nekrotische Hepatitis in Australien würden demnach als sehr ähnliche, wenn nicht identische Krankheiten angesehen werden müssen.

In mikroskopischen Ausstrichen und histologischen Präparaten haben wir bei der Untersuchung von Bradsotfällen immer sehr große plumpe, oft versportete Bacillen gefunden, die wir auf Grund ihrer Wuchsform auf der Traubenzuckerblutagarplatte und im Tierversuch für Novysche Bacillen gehalten haben. Nach der Veröffentlichung Zeißlers und Raßfelds zeigte ein Vergleich der Bradsotbacillen (*Bac. gigas*) mit Stämmen von Novyschen Bacillen, daß Unterschiede zwischen beiden bestehen. Andererseits war aber die Ähnlichkeit so groß, daß man auf eine sehr nahe Verwandtschaft des Novyschen Bacillus und *Bacillus gigas* schließen muß. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Beziehungen der beiden Bacillen zueinander sind im Gange.

**Bekämpfung.** Alle Versuche, durch rein hygienische Maßnahmen der Bradsot Herr zu werden, sind bisher gescheitert. Eine wirksame Prophylaxe wird man erst treiben können, wenn die Epidemiologie der Krankheit völlig geklärt ist. Bei der nekrotischen Hepatitis, die nach Ansicht ihrer Erforscher mit der Leberegelseuche in Verbindung steht, muß man die Parasiteninvasion zu verhindern suchen. Mießner hat auf die Unsitte der Schäfer hingewiesen, gestorbene oder getötete Tiere im Stall abzuhäuten und die Felle dort zu trocknen. Gaiger betont die Notwendigkeit, gefrorenes Futter zu vermeiden.

Schon Nielsen hat mit getrockneten und zerriebenen Organstückchen von Tieren, die der Bradsot zum Opfer gefallen waren, immunisiert. Obwohl ein Erfolg vorhanden war, hat man die Impfung verlassen, da die Impfverluste oft beträchtlich waren.

Jensen stellte sowohl eine sporenhaltige Vaccine wie Serum gegen Bradsot her. Die Impfung wurde entweder mit Vaccine allein oder simultan mit Vaccine und Serum ausgeführt. Die Sterblichkeit vacciniertes Schafe zu der ungeimpften Tiere verhielt sich bei Vaccineimpfung wie 1,2 : 4,2, bei Vaccine-Serum-Impfung wie 1,96 : 5,04. Christiansen verfolgte die Ergebnisse der Impfung über einen Zeitraum von 10 Jahren in Island und auf den Färoerinseln, wo jährlich 200 000 dem Verfahren unterworfen wurden. Die Herstellung des Impfstoffes erfolgte durch Trocknung bewachsener Serumbouillon. Das Pulver wurde mit getrocknetem Immunsérum in einem genau ausgewerteten Verhältnis gemischt. Erst unmittelbar vor der Injektion wird das Pulver mit abgekochtem Wasser verrührt. Die Erfolge werden als befriedigend bezeichnet.

1922 berichtet Gaiger, daß er Impfungen gegen die braxy mit Filtraten der von ihm isolierten Pararanschbrandstämmen durchgeführt hat. 5 ccm des

Filtrates wurden als erste, 10 ccm etwa 6 Wochen später als zweite Impfung subcutan verabfolgt. In den Jahren 1921—1922 wurden 3535 junge Schafe vacciniert. 4,04% starben an der braxy, während in ungeimpften Beständen 10,28% der Seuche zum Opfer fielen. Dalling, Mason und Allen gebrauchten ebenfalls Filtrate, verabreichten aber gleichzeitig Antiserum. Mit diesem Toxin-Antitoxingemisch wurden 4000 Tiere geimpft. Die Mortalität betrug 2,2%, während unter 1457 Kontrollen 6,8% der braxy zum Opfer fielen.

### c) Die Ruhr der Neugeborenen.

Gaiger und Dalling konnten im Darminhalt von Schaflämmern, die an der Ruhr verendet waren, einen anaeroben Bacillus vom Typus des Fraenkelschen Bacillus (*Bac. Welchii*) züchten. Daneben fanden sich aber andere Erreger, besonders das *Bact. coli*. Mit einem Kulturgemisch, bestehend aus den beiden genannten Keimen, konnten sie bei neugeborenen Schaflämmern die Krankheit erzeugen. Die Befunde wurden aus Amerika durch Jungherr und Welch bestätigt. Während Gaiger sich in einer späteren Veröffentlichung über die Bedeutung des Bacillus sehr zurückhaltend äußert und ihm die Rolle einer Sekundärinfektion zuweist, hat vor allem Dalling die Ansicht vertreten, in dem gefundenen Keim den spezifischen Erreger der Lämmerruhr gefunden zu haben. Aus Ungarn berichten Detre und Rohonyi ebenfalls über Befunde von anaeroben Bacillen in den Darmlymphknoten von Ferkeln, Kälbern und Lämmern, die der sog. Ruhr der Neugeborenen zum Opfer gefallen waren. Künstliche Infektionen sollen nicht nur parenteral und per os, sondern auch conjunctival geglückt sein. Den gefundenen Keim halten die Verfasser für eine besondere Spezies und nennen ihn *Bacillus zoodysenteriae hungaricus*, doch zeigt der Keim alle Eigenschaften des Fraenkelschen Bacillus.

**Krankheitserscheinungen.** Die jungen Tiere erkrankten kurz nach der Geburt und gehen innerhalb der ersten Lebenstage zugrunde. Sie zeigen sich matt, liegen apathisch da und nehmen wenig oder keine Nahrung zu sich. Der Kot wird dünnbreiig, wässrig. Der beobachtete Durchfall hat der Krankheit den Namen gegeben. Die Krankheitsdauer beträgt 1 Tag, höchstens 2—3 Tage.

**Pathologische Anatomie.** In der Hauptsache besteht eine katarrhalische Entzündung des Magendarmkanals. Die Lymphfollikel des Darmes sind geschwollen. Die Mesenteriallymphknoten sind vergrößert.

**Ätiologie.** Von Hare und Glynn ist die Bedeutung des von Dalling beschuldigten Fraenkelschen Bacillus angezweifelt worden. Weinberg hat einen Dallingschen Stamm geprüft und ihn als identisch mit dem Bacillus perfringens (= Fraenkelscher Bacillus) gefunden. Wenn man bedenkt, daß Zeißler und Raßfeld den Keim bei Untersuchung von 200 Erdproben, die im Weltkrieg auf allen Kriegsschauplätzen entnommen waren, in 100% fanden, so ist bei der Lebensweise der Tiere sein Vorkommen im Darmkanal leicht erklärlich. Ob er ausschließlich die primäre Ursache der Jungtierruhr ist, erscheint sehr fraglich. Vielmehr ist anzunehmen, daß nach ungünstigen äußeren Einflüssen dieser Keim neben anderen, vielleicht auch gelegentlich ausschließlich pathogene Wirkung entfalten kann.

Über die Eigenschaft des Erregers wird später berichtet werden.

**Epidemiologie und Pathogenese.** In den befallenen Beständen stirbt zeitweilig oft ein großer Prozentsatz der Tiere. Für Lämmer werden Verluste bis

50% angegeben (Jungherr und Welch). Die Krankheit unter Schafen pflegt nur in der Hauptblamperiode aufzutreten. Bei Schweinen und Rindern wird sie zu allen Jahreszeiten beobachtet.

Bei seinen Versuchen über den Infektionsmodus konnte Dalling die Krankheit durch Kulturen per os erzeugen. Detre und Rohonyi hatten mit oraler und conjunctivaler Infektion Erfolg. Dagegen gelang es Dalling und Mason nicht, künstliche Nabelinfektionen auszulösen.

**Bekämpfung.** Gaiger sah negative Erfolge bei der Applikation von Fraenkelantiserum. Dagegen berichten Dalling und Mason über gute Erfahrungen durch die Mutterschutzimpfung. Die tragenden Schafe wurden mit einem Toxin-Antitoxin-Gemisch und Colivaccine geimpft. Unter den Lämmern von 4724 so behandelten Tieren starben 3,06%, während von den Lämmern 2248 unbehandelte Mutterschafe 16,06% eingingen.

## II. Sporadische Gasödeminfektionen.

Die hierher gehörigen Erkrankungen sind im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Seuchen Gelegenheitsinfektionen. Damit hängt es zusammen, daß sie immer einzeln auftreten. In den allermeisten Fällen dürften die Infektionen von Wunden aus stattfinden, selbst wenn man die Gewebläsionen nicht nachweisen kann, ist es doch bekannt, daß nach subcutanen Injektionen von Arzneimitteln, wahrscheinlich infolge unzureichender Desinfektion der Applikationsstelle, Erkrankungen dieser Art gar nicht selten entstanden sind. Kann aber die Infektion von so geringfügigen Verletzungen ausgehen, so ist es erklärlich, daß die Auffindung der Eintrittspforte der Erreger oft auf Schwierigkeiten stößt oder unmöglich ist. In solchen Fällen wird das Bild einer sog. Spontanerkrankung vorgetäuscht, die in Wirklichkeit nicht besteht. Es ist überhaupt zweifelhaft, ob Gasödeminfektionen ohne Verletzung der äußeren Haut oder Schleimhaut stattfinden. Das gilt auch für die seuchenhaften Gasödeme; es sei nur an die negativen Infektionsversuche mit Rauschbrand und Bradsot per os erinnert. Der Unterschied liegt einmal darin, daß Infektionen, wie sie jetzt behandelt werden sollen, gewöhnlich von gröberen Verletzungen aus entstehen, so nach Operationen, Verwundungen, Geburten usw. Die vorhin erwähnten kleinen Läsionen als Eintrittspforten dürften die Ausnahme bilden. Das Hauptgewicht zur Differenzierung des Rauschbrands und der Bradsot einerseits, von den sporadischen Gasödeminfektionen andererseits, ist auf das seuchenhafte Auftreten des ersteren im Gegensatz zu dem vereinzelt Vorkommen der letzteren nach Gelegenheitsursachen ähnlich den Gasödemem der Menschen zu legen.

Die Unterschiede hat man bereits früher beobachtet. Auf ihre Betonung wird aus dem Grunde besonderer Wert gelegt, weil der Rauschbrand in neuerer Zeit vor allem durch Weinberg und Mihailescu nicht mehr als ätiologisch einheitliche Krankheit angesehen wird und durch verschiedene Mikroorganismen der Gasödemgruppe veranlaßt werden soll.

In der Vorkriegszeit kannte man zwei Gasödeme, den Rauschbrand und das maligne Ödem. Diesen beiden wurden alle Erkrankungen zugerechnet. Das maligne Ödem wurde auf eine Gruppe von Erregern zurückgeführt, für die man sichere Unterscheidungsmerkmale nicht anzugeben vermochte. Als dann Zeißler die Identität einer ganzen Reihe bis dahin als verschieden

angesehener Arten festgestellt hatte, wurde durch Ausschaltung der vielen irreführenden Namen (siehe unter Pararanschbrandbacillus) und durch Einführung des Namens Pararanschbrandbacillus viel Verwirrung beseitigt. Andererseits übertrug man aber den Namen Pararanschbrand ohne weiteres auf das alte maligne Ödem, ohne sich mit seiner Ätiologie näher zu befassen. Die Erklärung dafür dürfte einmal darin zu suchen sein, daß die Ranschbrandfrage bei uns im Vordergrund des Interesse stand, daß andererseits die Züchtungstechnik noch in der Entwicklung begriffen war, und daß drittens bei Tierleichen die Entscheidung sehr schwer ist, ob man es bei den gefundenen Keimen mit Krankheitserregern oder mit sekundär eingewanderten Keimen zu tun hat. Es sei nur daran erinnert, daß Pasteur seinen *Vibrio septique* aus den Milzbrandkadavern einer Kuh (3 Tage alt) und eines Pferdes (1 Tag alt) züchtete, daß Koch den Bacillus des malignen Ödems aus Gartenerde und fauligen Substanzen isolierte. Diese Befunde ließen sich bedeutend erweitern. Sie haben ja bekanntlich dahin geführt, daß Ruppert und Rottgardt neuerdings dem Pararanschbrand jede Rolle absprechen. So liegt denn heute erst eine geringe Zahl wirklich einwandfreier Untersuchungen über die Anaerobenflora bei Wundgasödem vor und es wird in Zukunft zu den Aufgaben der Bakteriologie gehören, diese Dinge klarzustellen.

In nachfolgender Tabelle soll eine kurze Übersicht über die hier in Betracht kommenden pathogenen Anaerobier gegeben werden.

| Name                      | Begeißelung | Gram | Trauben-zuckerblut-agarplatte | Milch | Gelatin | Hirnbrei | Erstarrtes Serum | Meerschweinchen                                       |
|---------------------------|-------------|------|-------------------------------|-------|---------|----------|------------------|---|
| Fraenkelscher Gasbacillus | —           | ±    | Wuchsform I                   | ++    | +       | —        | —                | Große Gasblase an der Infektionsstelle                |
| Novyscher Bacillus        | +           | ±    | Wuchsform II                  | +     | +       | —        | —                | Gallertiges Ödem                                      |
| Pararanschbrandbacillus   | +           | ±    | Wuchsform III                 | +     | +       | —        | —                | Blutig-seröses Ödem. Leberklatschpräparat meist Fäden |
| Bacillus histolyticus     | +           | ±    | Wuchsform VIII                | ×     | +       | +        | ×                | Histolyse der injizierten Muskelpartie                |

— der Nährboden bleibt durch das Wachstum unbeeinflusst.

+ Veränderung des Nährbodens (Milch-Gerinnung, Gelatine-Verflüssigung, Hirnbreischwärzung).

× Peptonisierung (Milch-Gerinnung mit nachfolgender Auflösung des Caseins, Serum-, teilweise oder vollständige Verflüssigung).

Von den pathogenen Anaerobiern, die als Wundgasödemerreger für Tiere in Betracht kommen, sind der Fraenkelsche Bacillus, der Novysche Bacillus des malignen Ödems, der Pararanschbrandbacillus und der Bacillus histolyticus zu nennen. Bereits früher hat man auf Grund einzelner Versuche von Koch

und anderen die Ubiquität des Pararauschbrandbacillus allgemein angenommen. Wirkliche exakte Versuche mit einwandfreier Technik liegen aber erst aus neuester Zeit von Zeißler und Raßfeld vor. Die Verfasser untersuchten 200 Erdproben, die während des Krieges an allen Fronten gesammelt waren. Dabei ergab sich, daß der Fraenkelsche Gasbacillus in nahezu 100% (193 mal), der Novysche Bacillus in 45%, nach Anwendung verbesserter Technik in 64%, der Pararauschbrandbacillus in 8%, der Bac. histolyticus in 2% gefunden werden konnte. Überraschend ist der hohe Befund des sehr pathogenen Novyschen Bacillus, der lange Zeit völlig vernachlässigt worden ist, und der relativ niedere des Pararauschbrandbacillus, den man nach der früheren Auffassung in weit höherem Prozentsatz hätte vermuten können.

**Fraenkelscher Gasbacillus.** Bac. phlegmones emphysematosae (Fraenkel 1893) syn. Bac. Welchii, Bac. perfringens.

**Morphologie.** Großes plumpes Stäbchen mit abgerundeten Enden. 4—8 zu 1—1,5  $\mu$ . Meist gerade, nach Zeißler nicht selten auch gekrümmt. Liegt einzeln, zu zweien und bildet gelegentlich kurze gegliederte Fäden. Der Bacillus ist der einzige der Gruppe der Anaerobier ohne Geißelbildung. Sporen entstehen in Kultursubstanz nur schwer. Sie liegen mittelständig oder subterminal. Hitzeresistenz der Sporen schwankt sehr. Sie kann in strömendem Wasserdampf bis 90 Minuten betragen. Neigt nicht zur Bildung von Blähformen und Einlagerung von Granulose.

**Kultur.** Auf der Traubenzuckerblutagarplatte zeigt der Keim die Zeißlersche Wuchsform I. Relativ große knopfförmige Kolonien, die nach Eröffnung der Anaerobenapparate mehr oder weniger schnell eine oliv- bis resedagrüne Farbe annehmen. Hämolyse. Wachstum findet nach Zeißler bis zu einem Quecksilberdruck von 40 mm statt.

In Leberbouillon findet explosionsartig einsetzend üppiges Wachstum statt, ebenso in Milch. Damit dürfte die stürmische Gerinnung der Milch zu erklären sein, die oft schon wenige Stunden nach der Beimpfung eintritt.

Nach Zeißler und Raßfeld werden an Kohlenhydraten Glucose, Galaktose, Lävulose, Saccharose, Lactose und Maltose zerlegt, Glycerin nicht regelmäßig. Nach Gaiger wird auch Stärke angegriffen. Das gebildete Gas besteht nach Wolf und Harris aus H und CO<sub>2</sub> im Verhältnis 2 : 1.

**Agglutination.** Lange hatte man sich vergeblich um die Herstellung von Antiserum mit hohen Titern bemüht. Erst Zeißler und Becker gelang es, Titer von 1 : 25 000 bis 1 : 100 000 zu erhalten. Aus ihren Untersuchungen ergeben sich drei verschiedene Rassen.

**Toxinbildung.** Bull und Pritchett konnten in Kulturfiltraten Stoffe nachweisen, die Tauben nach intramuskulärer Injektion von 0,1—0,01 ccm töteten. Seither ist das Toxin auch durch Weinberg und Goy u. a. nachgewiesen worden. Durch Erhitzung auf 70° während 30 Minuten wird es zerstört. Der Bacillus bildet außerdem Hämolsine (Weinberg und Séguin), die in vitro eine Blutkörperchenaufschwemmung auflösen. Diese Stoffe sind ebenfalls thermolabil. 30 Minuten Erwärmung auf 60° machen sie unwirksam. Kojima macht darauf aufmerksam, daß auch Pseudotoxine entstehen, die thermolabil sind und nicht durch Antitoxin neutralisiert werden. Höchstwahrscheinlich sind diese toxisch wirkenden Stoffe Abbauprodukte des Nährsubstrates.

**Tierversuch.** Hochempfindlich ist das Meerschweinchen. An der Injektionsstelle entsteht eine große Blase, die mit Gas und Flüssigkeit gefüllt ist. In der Flüssigkeit finden sich Reste abgestorbener Muskulatur. Weniger empfänglich sind weiße Mäuse, Ratten, Tauben und Hunde. Wir selbst haben bei Hunden nach Injektion von 5 ccm Leberbouillonkultur schwere lokale Prozesse, nicht aber Todesfälle gesehen. Das Kaninchen scheint fast unempfindlich zu sein.

**Die Rolle des Fraenkelschen Gasbacillus in der Tierpathologie.** Schon vorn sind die seuchenartigen Ruhrerkrankungen der Jungtiere erwähnt, als deren Ursache von Dalling und Detre der Keim oder eine Unterart von ihm angesehen werden. Ferner hat Bull eine bradsotähnliche Erkrankung von Schafen in Australien auf den Bacillus zurückgeführt (zitiert nach Weinberg). Es finden sich bei der Erkrankung Ergüsse in die Pleurahöhle und das Perikard. Dünn- und Dickdarm sind von Gas aufgetrieben und zeigen Petechien. Die Leber ist hell; die Nieren sind blutreich. Die Krankheit kommt bei Lämmern von 3—4 Monaten vor, die das eben beschriebene Bild zeigen, und bei jungen Schafen. Bei letzteren fehlen die serösen Ergüsse, dafür finden sich subcutane Ekchymosen. Im Schleim des Dünndarms fanden sich wenig Colikeime und Kokken, besonders aber der Fraenkelsche Bacillus. Sanz und Skiba berichten über eine Krankheit in Chile, die sie als „seuchenhaften Lebergasbrand“ bezeichnen. Die Krankheit verläuft in 2—3 Tagen tödlich. In der Leber befinden sich nekrotische Herde, die Bacillen enthalten. Bei kultureller Prüfung im Zeißlervverfahren wurde der Fraenkelsche Gasbacillus und ein fakultativ anaerober Keim, den die Verfasser noch nicht näher bestimmt haben, ermittelt. Durch Impfung mit Kulturfiltraten soll die Krankheit wirksam bekämpft werden. Diesen Befunden gegenüber wird man sich bei der großen Ubiquität des Fraenkelschen Bacillus mit einer gewissen Reserve verhalten müssen. Es sei nur daran erinnert, daß auch bei der sog. Dürener Rinderseuche der Keim gefunden wurde (Frosch und Nöller, Nöller und Seelemann usw.), obwohl er mit der Krankheit nichts zu tun haben dürfte. So berichten z. B. auch Warringholz und Raßfeld, daß in reichlich 50% all ihrer Rauschbrandproben der Bacillus in der Anreicherungsbouillon gewachsen sei. Karmann und Seifried haben auf Grund von 2 Fällen von Gasödem der Labmagenschleimhaut bei Schafen, in denen nur Fraenkelsche Bacillen festgestellt wurden, die Frage aufgeworfen, ob dem Bacillus nicht doch die Rolle eines Gasödemerregers bei Rind und Schaf zukomme. Fortner berichtet über einen Fall von Fraenkelinfektion beim Schaf, das über Nacht ohne vorherige Krankheitserscheinungen verendet war. Die Sektion ergab Petechien am Herzen, Leberdegeneration und Gasblasen im Blut. Van Heelsbergen sah nach subcutaner Injektion von Digalen nekrotisierende Phlegmone, die zum Tode führte. Er isolierte und bestimmte den Fraenkelschen Bacillus als Erreger. Auch Mießner und Albrecht beschreiben einen Fall von Fraenkelinfektion beim Pferd. Geiger beobachtete beim Schwein ein von der Schweifwurzel ausgehendes Gasödem durch den Fraenkelschen Bacillus. Nach erfolgter Tötung zeigte sich lediglich blasse und mürbe Beschaffenheit der Muskulatur und seröse Durchtränkung des Bindegewebes in der Umgebung der Schwanzwurzel.

Götze hatte Gelegenheit, klinisch eine Fraenkelinfektion beim Rinde zu beobachten. Es entstand ein ausgedehntes Ödem mit Gasbildung nach subcutaner Injektion. Dabei war tagelang das Allgemeinbefinden des Tieres wenig

gestört. Wiederholte bakteriologische Untersuchungen der Verfasser ergab das Vorhandensein lediglich des Fraenkelschen Gasbacillus in der Ödemflüssigkeit. Der Verlauf erstreckte sich über längere Zeit und führte nach ausgedehnten Incisionen am 6. Krankheitstag zur Heilung. Mit diesen Beobachtungen dürfte ein wichtiger Beweis erbracht sein, daß die Pathogenität des Keimes für Rinder relativ gering ist. In Übereinstimmung damit stehen die künstlichen Infektionsversuche an dieser Tierart von Nöller und Seelemann, Scott und Christiansen. Es gelang keinem von ihnen auch mit größeren Dosen (Nöller und Seelemann, Scott je 20 ccm), mehr als lokale Erscheinungen (Christiansen) auszulösen.

Beim Gasödem der Menschen steht der Fraenkelsche Gasbacillus wie die Untersuchungen während des Krieges 1914—1918 und nach dem Kriege (Unfälle durch Verkehrsmittel) ergaben, in bezug auf Häufigkeit an erster Stelle (70 bis 90% und mehr). In den meisten Fällen wird er nicht als einziger Keim gefunden, sondern in Symbiose mit anderen anaeroben oder aeroben Erregern. Für sich allein ruft er den klassischen, von E. Fraenkel zuerst näher studierten „Gasbrand“ hervor. Eine besonders verhängnisvolle Rolle scheint er, abgesehen von den Verletzungen im Straßenverkehr, bei dem künstlichen Abort der Frau zu spielen, worauf die Untersuchungen Nürnbergers, Noltmanns, Kohls und vieler anderer hinweisen. Pathologisch-anatomisch ist diese Form dem Geburtsgasödem der Tiere vergleichbar.

Im Gegensatz zum Menschen tritt die Bedeutung des Fränkelschen Gasbazillus beim Wundgasödem der Tiere sehr zurück. Die beim Rinde vorgenommenen Infektionsversuche deuten auf eine geringe Empfänglichkeit dieser Tierart. Im Widerspruch damit stehen scheinbar die Befunde von Sanz und Skiba. Doch können bei der Ubiquität Zweifel an der ätiologischen Rolle des Bacillus bei der von ihnen als Lebergasbrand bezeichneten Krankheit entstehen. Es sei noch einmal an das häufige Vorkommen in Leichenteilen erinnert. Dasselbe dürfte für die von Bull untersuchte Schafkrankheit in Australien gelten, zumal der kulturelle Nachweis im Darminhalt geschah. Vor einer endgültigen Stellungnahme wird man weitere Untersuchungen abwarten müssen. Beachtung verdienen die verschiedenen Ortes erhobenen Befunde des Bacillus bei der sog. Ruhr der Neugeborenen, obwohl man auch hier in dem Keim wahrscheinlich nur einen von mehreren auslösenden Faktoren, nicht das spezifische Agens zu suchen hat.

**Novyscher Bacillus (Bac. Novyi)**, Bac. oedematis maligni Nr. II (Novy 1894), syn. Bac. oedematiens.

**Morphologie.** Plumpe Stäbchen von 5—10  $\mu$  Länge und 1,1,5  $\mu$  Breite. Mit abgerundeten Enden. In frischen Kulturen und Gewebsausstrichen grampositiv, später gramnegativ. Die Stäbchen liegen meist einzeln, doch kommen auch Verbände vor. In flüssigem Nährsubstrat treten bald Degenerationserscheinungen auf, die sich als Körnelung des Protoplasmas zeigen. Beweglichkeit ist vorhanden, wird aber durch Sauerstoffzutritt rasch aufgehoben. Peritriche Begeißelung. Sporenbildung tritt nur spärlich auf. Die Sporen sind groß, oval und liegen mittel-, öfter endständig. Versporete Bacillen zeigen Tennisschlägerform. Die Resistenz der Sporen gegen strömenden Dampf ist verschieden und beträgt bis zu 60 Minuten, in Mischkulturen mit putrifizierenden Arten bis zu 3 Stunden (nach Zeißler).

**Kultur.** Auf der Zeißlerplatte zeigt er Wuchsform II. „Der Bacillus kann in geschlossenen Kolonien und in Rasenform wachsen. Sie setzen sich aus einem Geflecht lockenförmig angeordneter Schlingen zusammen, die, im Zentrum ein dickes massiges Geflecht bildend, an der Peripherie aus der Kolonie heraustrreten und unter Bildung parallel angeordneter Schlingen wieder in die Kolonie zurücklaufen.“ Wachstum tritt nur bei weniger als 15 mm Quecksilberdruck ein, typisch und üppig sind die Kolonien nur zwischen 3 und 8 mm. Hämolyse.

Leberbouillon: Üppiges Wachstum. Nach etwa 24 Stunden Autoagglutination unter Klärung der Flüssigkeit.

Milch: Gerinnung, falls die Beimpfung mit genügend Material vorgenommen wird.

Gelatine: Verflüssigung.

Hirnbrei und erstarrtes Serum: Keine Veränderung des Substrates.

Zersetzung von Kohlenhydraten: Nach Zeißler und Raßfeld wird Glycerin und Glucose angegriffen, ungleichmäßig war die Zersetzung von Maltose. Mannit, Dulcitol, Isodulcitol, Galaktose, Lävulose, Saccharose, Lactose, Inulin, Salicin bleiben unbeeinflusst.

**Agglutination.** Weinberg und Séguin berichten über störenden Einfluß der Autoagglutination. Auch konnten sie Antiserum mit einem Titer über 1 : 100 nicht herstellen. Zeißler und Becker gewannen agglutinierende Seren bis 1 : 100 000, die nur spezifische Agglutinine zeigten.

**Toxinbildung.** Weinberg und Séguin gewannen Toxine, die teilweise noch in  $\frac{1}{100}$  ccm subcutan tödlich für Meerschweinchen waren. Bei 60° wird das Toxin in 30 Minuten zerstört. Auch Hämotoxine haben die genannten Autoren festgestellt. Die Toxine führen intravenös appliziert meist innerhalb von 10–15 Minuten zum Tode. Subcutan erzeugen sie das gleiche Bild wie Vollkulturen.

**Tierversuche.** Die Bacillen sind pathogen für alle geprüften Laboratoriumstiere. Beim Meerschweinchen entsteht ein starkes subcutanes gallertiges Ödem, das klar ist und keine oder nur geringe Blutbeimischung zeigt. In Brusthöhle, Bauchhöhle, Perikard findet sich klares oder leicht getrübbtes Exsudat. Die Dauer der Erkrankung erstreckt sich je nach der injizierten Kulturmenge auf wenige Stunden bis zu mehreren Tagen.

**Der Novysche Bacillus als Krankheitserreger.** Kerry (1894) isolierte den Keim aus dem Kadaver einer unter rauschbrandähnlichen Erscheinungen verendeten Kuh. Von Hibler stellte später die Identität mit dem von Novy im gleichen Jahre bei Meerschweinchenversuchen gelegentlich gefundenen Bacillus fest. Der Erreger geriet lange Zeit in Vergessenheit, wahrscheinlich infolge seiner schweren Züchtbarkeit oder weil er häufig mit anderen Anaeroben gemeinsam vorkommt. 1915 fanden Weinberg und Séguin im Gasödem eines verwundeten Soldaten einen Bacillus, den sie für eine neue Art hielten und Bac. oedematiens nannten. Unter diesem Namen findet man ihn in der ausländischen Literatur. Zeißler wies die Identität beider nach, obwohl nach Weinberg und Ginsbourg ein einwandfreier Vergleich wegen der inzwischen eingetretenen Apathogenität des Ursprungsstammes schwer möglich ist. Nähere Angaben über Fälle von Infektionen mit dem Erreger bei Tieren sind spärlich.

Weinberg und Séguin berichten, daß ihnen ein Pferd gelegentlich anderer Versuche daran verwendete, bei dem gleichzeitig der Bac. histolyticus gefunden

wurde. Eine Gewinnung von Reinkulturen gelang ihnen allerdings nicht. Hall teilt 1920 einen Fall von Wundinfektion beim Pferde mit, wo der Bacillus scheinbar in Reinkultur vorhanden war. Zanolli und Catino beobachteten einen Fall von Gasödem beim Pferd durch den Novyschen Bacillus und Bacillus histolyticus (zit. nach Weinberg und Ginsbourg).

Mjelbo isolierte den Novyschen Bacillus aus dem Gasödem eines Schweines. Geiger teilt mehrere Fälle mit, in denen meist im Anschluß an Injektionen gemeinsam Pararauschbrandbacillen und Novysche Bacillen gefunden wurden. In einem Falle wurde der Novysche Bacillus allein isoliert. Das Gasödem hatte seinen Ausgang von einer Wunde am Schwanz (Blutentnahme) genommen. Eine ödematöse Schwellung zog sich vor dort bis zu den Tarsalgelenken und der Kruppe. Es traten Stauungserscheinungen am Bauch und an den Ohren ein. Nach der Schlachtung waren an den Organen keine Veränderungen. Die Muskulatur in der Umgebung der Schweifwurzel war gashaltig, knisternd und blaß, teils eigenartig mürbe, brüchig, grau und mißfarben. Sie strömte einen widerlichen Geruch aus.

Nach Zeißler sind die von Ivanic und Kojima als giftige Rauschbrandstämme des Rindes beschriebene Kulturen durch ihn als Novysche Bacillen identifiziert. M'Ewen hat in einem Fall von Rauschbrand die Anwesenheit des Novyschen Bacillus festgestellt. Außerdem sind 6 Fälle durch Scott beobachtet, in denen der Erreger allein oder mit dem Fraenkelschen Bacillus (1mal) oder mit apathogenen Anaeroben (1mal) zugleich gefunden wurde. Weiter haben Weinberg und Mihailescu aus getrockneter Muskulatur aus Rußland mehrere Male als einzigen pathogenen Anaerobier den Novyschen Bacillus beim Rinde festgestellt.

Auf die bereits früher abgehandelten Befunde Turners und Davesnes, wonach der Novysche Bacillus der Erreger der nekrotischen Hepatitis in Australien ist, sei noch einmal hingewiesen. Auch Mießner und Meyn berichten 1927 über Novybefunde bei Bradsotschafen. Die Feststellung von Novyschen Bacillen bei Rauschbrand von Schafen teilen Scott und Weinberg und Mihailescu mit. Bull beschreibt als „swelled head“ eine Krankheit, deren Hauptsymptom eine ödematöse Schwellung des Kopfes ist; als Erreger bestimmte er den gleichen Bacillus.

Gelegentlich diagnostischer Untersuchungen fanden wir den Keim in zahlreichen Fällen beim Rind, Pferd, Schwein und Schaf. Als einziger Erreger war er relativ selten; meist wurden neben ihm eine oder mehrere andere Anaerobenarten festgestellt, oft der Pararauschbrandbacillus, gelegentlich der Fraenkelsche Gasbacillus und der Bac. putrificus verrucosus.

Während die große Bedeutung des Novyschen Bacillus für die Entstehung der menschlichen Gasödeme — der Erreger wurde in 40% und mehr aller Fälle festgestellt — bekannt ist, hat man ihn bei Tieren relativ selten gefunden. Bei der vorn erwähnten großen Verbreitung und seiner ausgesprochenen Pathogenität dürfte ihm wahrscheinlich eine weit größere Rolle zukommen als bis jetzt bekannt ist. Darauf weisen unsere eigenen Untersuchungen an Gasödemmaterial mit der vervollkommeneten Zeißlerschen Methode hin. Auch Zeißler teilt mit, daß er den Bacillus in Muskelstücken aus verschiedenen Teilen Argentiniens und Europas, die von Pferden, Rindern, Schafen, Schweinen stammten, nachweisen konnte.

**Pararauschbrandbacillus.** *Bac. parasarkophysematos* (Mießner 1922), syn. *Vibrio septique*, *Bac. oedematis maligni*, *Bac. septicus*, *Bac. gastromycosis ovis*, Ghon-Sachscher Bacillus, Kittscher Rauschbrandbacillus.

**Morphologie.** Ein 2—10 : 0,8—1,1  $\mu$  großes Stäbchen mit abgerundeten Enden, das weitgehend dem Rauschbrandbacillus ähnelt. Sporen werden leicht gebildet und liegen mittelständig oder subterminal. Sie widerstehen strömendem Wasserdampf bis zu 15 Minuten. Blähformen und granuloseführende Zellen werden im Tierkörper und in Kulturen gebildet, wenn auch nicht so häufig wie beim Rauschbrandbacillus. Im Gegensatz zu letzterem tritt oft die Neigung zur Fadenbildung zutage, die sich besonders im Tierkörper auf den serösen Häuten bemerkbar macht. Je nach Alter färbt sich der Bacillenleib grampositiv oder gramnegativ. Die Bewegung ist lebhaft; der Bacillus ist peritrich begeißelt.

**Kultur.** Auf der Zeißlerschen Blutagarplatte entsteht die Wuchsform III. „Bakterienrasen mit zarten, manchmal nur mit Lupenvergrößerung erkennbaren Ausläufern.“ Mehr oder weniger starke Hämolyse. Wachstum von 8—25 mm Quecksilberdruck.

Leberbouillon: Gutes Wachstum mit Schaumbildung.

Milch: Gerinnt.

Gelatine: Verflüssigung.

Hirnbrei und erstarrtes Serum: Keine Veränderung des Nährsubstrates. Besonders ist darauf hinzuweisen, daß der Hirnbrei nicht geschwärzt wird wie die ältere Literatur angibt (v. Hibler).

Hochgeschichteter Traubenzuckeragar: Gutes Wachstum zum Unterschied vom Rauschbrandbacillus.

Zersetzung von Kohlenhydraten: Von den englischen Autoren wird im Gegensatz zum Rauschbrandbacillus besonders auf die Zersetzung von Salicin hingewiesen, während Saccharose unverändert bleibt. Zeißler und Raßfeld kamen zu gleichem Ergebnis. Glycerin, Mannit, Dulcit, Isodulcit, Inulin wird nicht angegriffen, während Glucose, Galaktose, Lävulose, Lactose, Maltose neben Salicin zersetzt werden.

**Agglutination.** Agglutinine sind seit langem bekannt. In neuerer Zeit haben Robertson und Zeißler und Becker agglutinatorisch vier verschiedene Rassen festgestellt.

**Toxin.** Nach Weinberg und Séguin und anderen werden Toxine gebildet, besonders in Martinbouillon mit Traubenzuckerzusatz. Durch Erhitzung werden die Toxine zerstört. Im Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover konnte Dittmar Nekrosen nach subcutaner Applikation von Filtraten nachweisen. Nach Bullock und Cramer sind Bacillen, deren Toxin durch Auswaschen oder Erhitzung entfernt ist, apathogen. Bei der Filtration soll nach M'Ewen u. a. ein großer Teil der Toxine in den Kerzen zurückgehalten werden. Hämotoxine werden ebenfalls gebildet.

**Tierversuch.** Der Pararauschbrandbacillus ist pathogen für alle geprüften kleinen Versuchstiere und auch für Pferd und Esel. Scott hält ihn für apathogen bei Rindern. Die Ansicht wird auf einen Infektionsversuch mit 30 ccm Kultur gestützt. Diese Anschauung wurde schon früher von Chauveau und Arloing vertreten. Eine besondere Bedeutung wurde dem Meerschweinchenversuch in früheren Zeiten zugesprochen. Während bis auf entzündliche Erscheinungen

des Magendarmkanals beim Pararauschbrandbacillus das Sektionsbild dem des Rauschbrandbacillus gleicht, wurde die Eigenschaft der Fadenbildung des letzteren differentialdiagnostisch verwertet. Der Wert der sog. Leberklatschpräparate ist durch die Feststellung Zeißlers, daß die Fadenbildung kein konstantes Merkmal des Pararauschbrandbacillus ist, sehr herabgemindert.

**Erkrankungen durch den Pararauschbrandbacillus.** Bevor man auf die vorstehenden Arten pathogener Anaerobier das Augenmerk lenkte, hat man eine ganze Gruppe von Bacillen als Erreger rauschbrandähnlicher Erkrankungen angesehen, die man teils fälschlicherweise als Rauschbrand (Geburts-, Wundrauschbrand usw.), teils als Pseudorauschbrand, teils als malignes Ödem bezeichnete. Als Zeißler festgestellt hatte, daß viele Namen für einen Erreger im Gebrauch waren und durch Mießner die Bezeichnung Pararauschbrandbacillus für diesen Erreger eingeführt wurde, sprach man nunmehr von einem Rauschbrand und einem Pararauschbrand.

Die Mehrzahl der Erkrankungen des Pferdes, das seit langem als sehr empfindlich für den Erreger bekannt ist, dürfte auf diesen Keim zurückzuführen sein. Einwandfrei bakteriologisch untersucht ist nur ein Teil der Fälle, vor allem scheint die Frage der Mischinfektion noch ungeklärt. In den allermeisten Fällen gehen die Erkrankungen des Pferdes von Verletzungen aus. So konnten Mießner und Albrecht in 5 von 6 Fällen vorhergehende Verletzungen nachweisen (Injektion, Kastration). Mießner und Meyn berichten über 5 Wundinfektionen mit Pararauschbrandbacillenbefund. Zanolli und Catino berichten über 3 Fälle von Gasödemen beim Pferde, von denen 2 durch den Pararauschbrandbacillus und den Bac. histolyticus, 1 Fall durch den Pararauschbrandbacillus, den Fraenkelschen Bacillus und den Bac. histolyticus hervorgerufen waren (nach Weinberg und Ginsbourg).

Beim Rinde sind Pararauschbrandbacillen teils gemeinsam mit Rauschbrandbacillen in einem großen Prozentsatz der Fälle erhoben, so von Heller, Uchimara, Kojima, Allen und Bosworth, Gräub, Manniger, Warringholz und Raßfeld, Wagener, Seelemann, Karmann und Seifried, Zeller, Mießner und Meyn, Gerlach und Baumann. Demgegenüber steht eine ganze Reihe von Fällen, in denen nur Pararauschbrandbacillen nachgewiesen wurden. Daß in der Mehrzahl der letzteren Befunde Verletzungen vorhergegangen waren, ist von Mießner und Albrecht (50% Geburten) und Mießner und Meyn betont worden. Die besondere Bedeutung der Infektion im Anschluß an die Geburt ist schon früher betont worden und hat zu dem unglücklichen Namen „Geburtsrauschbrand“ geführt, obwohl Rauschbrandbacillen als Erreger nicht in Betracht kommen. Die Klinik dieser Fälle ist in neuerer Zeit von Götze näher studiert worden. Betont wird von allen Autoren, so von Warringholz und Raßfeld, Mießner und Albrecht, Foth u. a., daß klinisch wie pathologisch-anatomisch grundlegende Unterschiede gegenüber dem Rauschbrand nicht bestehen, abgesehen von den vorhergegangenen Verletzungen und den sich anschließenden lokalen Prozessen.

Die Frage der Pararauschbrandinfektion ist noch nicht als endgültig geklärt zu betrachten. Die eine extreme Richtung, die von Ruppert und Rottgardt und besonders von Scott vertreten wird, leugnet jede Rolle der Pararauschbrandbacillen, die von Scott für apathogen für das Rind gehalten werden. Demgegenüber steht die Ansicht von Weinberg und Mihailescu, nach deren

kürzlich erschienener Veröffentlichung der Rauschbrandbacillus als eine Unterart des Pararouschbrandbacillus anzusehen ist: „Mais ce type classique (des Rauschbrandbacillus), même le plus différencié, reste attaché a son espèce d'origine-vibron septique.“ Die bei uns in Deutschland und von Mießner, Wagener, Mießner und Albrecht, Ziegler, Mießner und Meyn, Zeißler, Foth u. a. vertretene Ansicht sieht in dem Pararouschbrandbacillus einen der häufigsten Wundgasödemerreger des Rindes.

Über die Rolle, die von Jensen und den englischen Autoren Gaiger, Dal-ling, Mason und Allen den Pararouschbrandbacillen als Erreger der Bradsot der Schafe zugeschrieben wird, ist weiter vorn berichtet worden. Mießner und Meyn sahen ihn gelegentlich auch als Wundgasödemerreger bei dieser Tierart, ebenso Viljoen und Scheuber in Südafrika.

In gleicher Eigenschaft tritt er beim Schwein auf, worauf von Mießner und Meyn und neuerdings auch von Geiger hingewiesen wurde. In den von Geiger beschriebenen Fällen wurde 7mal der Pararouschbrandbacillus, davon 3mal in Gemeinschaft mit dem Novyschen Bacillus festgestellt. Die Erkrankungen traten meist im Anschluß an Injektionen auf. Nicht immer konnte ein direkter Zusammenhang mit Wunden ermittelt werden. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß die Schweine sich in Versuchen mit Virusschweinepest befanden. Schon Kitt hat angenommen, daß von den Darmläsionen aus, die sich bei der Virusschweinepest entwickelten, eventuell Anaerobeninfektionen stattfinden können. Eine größere Anzahl von Gasödemem beim Schwein ist von Köves beschrieben, die teilweise scheinbar spontan entstanden. Nach den Zeißlerschen Untersuchungen gelten die von ihm isolierten Bacillen als Pararouschbrandbazillen. Auch er beobachtete teilweise die Erkrankungen im Anschluß an Infektionen mit Virusschweinepest. Es wurden dabei sowohl Muskelveränderungen als häufig auch nur entzündliche Erscheinungen der Magenschleimhaut gesehen.

Bei den Gasödemem des Menschen im Kriege ist der Pararouschbrandbacillus häufig, selten allerdings allein nachgewiesen worden. Die Befunde der einzelnen Untersucher weichen etwas voneinander ab, doch betragen sie durchschnittlich mehr als 10%.

Der Pararouschbrandbacillus ist also bei Gasödemerkrankungen außerordentlich häufig nachgewiesen worden. Ob ihm mit vervollkommener Technik der Anaerobenzüchtung in bezug auf Häufigkeit der Rang vom Novyschen Bacillus streitig gemacht werden wird, ist bis jetzt mit Sicherheit noch nicht zu entscheiden. Die zahlreichen Befunde des Bacillus und seine hohe Pathogenität für alle Laboratoriumstiere lassen aber den Schluß auf eine bedeutende Rolle gerade dieses Erregers in der Tierpathologie zu.

**Bacillus histolyticus** (Weinberg und Séguin 1917).

**Morphologie.** 2–5  $\mu$  lang und 0,5–0,8  $\mu$  breit. Liegt einzeln oder bildet auch kurze Fäden. Blähformen kommen vor. Die Sporen sind mittel- oder endständig, sie behalten 60–90 Minuten in strömendem Dampf ihre Entwicklungsfähigkeit. In frischen Kulturen sind die Stäbchen grampositiv. Beweglich durch peritriche Begeißelung.

**Kultur.** Traubenzuckerblutagarplatte nach Zeißler Wuchsform VIII. „Mehr oder weniger runde, sehr kleine Kolonien, in den Nährböden eingesunken, farblos zart, grau.“ Wächst nur unter 15 mm Quecksilberdruck.

Leberbouillon: Gutes Wachstum.

Milch: Peptonisierung.

Gelatine: Verflüssigung.

Hirnbrei: Langsame Schwärzung.

Erstarrtes Serum: Verflüssigung.

**Tierversuch.** Pathogen für Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse und Ratten. Bei Injektion genügender Kulturmengen wird das Bindegewebe und die Muskulatur völlig verdaut, so daß die Knochen frei liegen.

**Der Bac. histolyticus als Krankheitserreger.** Bei Tieren ist der Bacillus bisher nur selten festgestellt worden. Weinberg und Séguin berichten über einen Fall, in dem bei einem Versuchspferde eine Infektion gleichzeitig mit dem Novyschen Bacillus eintrat. Zanolli und Catino fanden ihn 6 mal bei Traumatosen des Pferdes, und zwar 3 mal allein, 2 mal zusammen mit dem Pararanschbrandbacillus und 1 mal mit dem Pararanschbrandbacillus und dem Fraenkelschen Gasbacillus (nach Weinberg und Ginsbourg).

Beim Menschen ist der Erreger von Weinberg und Séguin in 6% aller von ihnen untersuchten Kriegsgasödemfälle gefunden. Gewebszerstörungen wie im Tierversuch traten dabei nicht in Erscheinung.

**Bac. gigas** (Zeißler und Raßfeld 1929). Die biologischen Eigenschaften wurden bereits unter dem Kapitel Bradsot der Schafe näher besprochen.

**Der Bac. gigas als Krankheitserreger.** Der Keim wurde zuerst aus Material an Bradsot verendeter Schafe durch Zeißler und Raßfeld isoliert. Zeißler und Kranefeld bestimmten ihn weiterhin aus älteren Kulturen, die in Fällen von Osteomyelitis bei Büffeln in Holländisch-Indien isoliert wurden. Biologisch unterschieden sich die Keime von den aus Bradsotmaterial isolierten Stämmen durch noch schwerere Züchtbarkeit auf der Traubenzuckerblutagarplatte und durch Verlust der Pathogenität im Tierversuch; eine nicht seltene Beobachtung bei alten Anaerobenstämmen. Oberflächenkolonien konnten nach Zusatz von Ascitesflüssigkeit zum Zeißleragar erhalten werden.

**Differentialdiagnose.** Götze hat Fälle von Pararanschbrandinfektionen und einer Erkrankung des Fraenkelschen Gasbacillus klinisch näher verfolgt. Der Verlauf beider wich stark voneinander ab. Während sich beim Pararanschbrand von vornherein die Bösartigkeit des Leidens zeigte, war die Fraenkelinfektion bei weitem nicht mit derartig schweren Allgemeinerscheinungen verbunden und konnte durch chirurgische Eingriffe (Incisionen) geheilt werden. Der Verlauf der Pararanschbrandinfektion gestaltete sich je nach der Infektionsstelle sehr verschieden. War die Ausgangsstelle der Uterus, so verlief die Krankheit perakut und führte am ersten Tage zum Tode, gelangten die Keime in die Subcutis, endete der Krankheitsprozeß in 5–6 Tagen letal. Ganz allgemein muß aber die große Ähnlichkeit der Wundgasödeme mit dem Rauschbrand betont werden. Falls allerdings äußerlich feststellbare Wunden bestehen, so ist der Verdacht begründet, daß Rauschbrand nicht vorliegt. Über klinische Verschiedenheiten der durch die einzelnen Erreger oder deren Kombination hervorgerufenen Symptome ist bis jetzt zu wenig bekannt, als daß man darauf großen Wert legen dürfte. Auch die pathologische Anatomie dürfte wohl nur ausnahmsweise Schlüsse auf den oder die vorliegenden Erreger zulassen. Allgemein wird die Ähnlichkeit des Sektionsbildes der Wundgasödeme mit dem des Rauschbrandes betont. Das

dort Gesagte gilt also auch hier und braucht nicht wiederholt zu werden. Alle Bemühungen Foths, Warringholz und Raßfelds, Mießners und Albrechts verwertbare Unterschiede zu ermitteln, waren erfolglos. Bestenfalls kann man sagen, daß die sog. Warringholzherde in Leber und Nieren nicht so häufig und in der gleichen Ausdehnung wie beim Rauschbrand entstehen und andererseits entzündliche Erscheinungen am Magendarmkanal öfter beobachtet werden. Auch der Geruch der Muskulatur soll bei Wundgasödemem etwas mehr fade und nicht so typisch buttersäureähnlich sein. Für eine objektive Unterscheidung können aber alle Angaben nicht als ausreichend erachtet werden. Das gleiche gilt für die pathogenetischen Erhebungen. Vorhandene Wunden deuten im allgemeinen auf andere Erreger als den Rauschbrandbacillus, doch ist auch daraus kein sicherer Schluß möglich. Wundgasödeme treten im Stall relativ häufiger auf als auf der Weide, weil die Gefahr der Verletzung eine größere ist. Besonders häufig sind Forkenstiche, die den Tieren unabsichtlich oder auch absichtlich beigebracht werden, Ausgangsstellen der Infektion. Bei Pferden und Schweinen läßt sich von vornherein der Rauschbrand als Erkrankung ausschließen. Im übrigen gilt für sie das gleiche wie bei anderen Tierarten.

Wie man sieht, ist also eine Diagnosestellung lediglich durch kulturelle Untersuchung möglich und auch da mit seltenen Ausnahmen wohl nur postmortal. Bei einer Probeentnahme von Material *intra vitam* würde durch Einsendung, Untersuchung und Benachrichtigung soviel Zeit vergehen, daß inzwischen der Tod des Tieres eintritt. Diese Tatsache ist für die Bekämpfung von Wichtigkeit.

**Bekämpfung.** Heilungsversuche des ausgebrochenen Wundgasödems sind als vergeblich anzusehen. Eine solche Infektion lediglich mit dem Fraenkel'schen Gasbacillus, die Götze durch chirurgische Maßnahmen heilen konnte, dürfte eine Ausnahme darstellen. Beim Pararauschbrand sind nach Götze alle Maßnahmen der Chirurgie, Chemotherapie und unspezifischen Reizkörpertherapie vergeblich.

Vorläufig bleibt also nur die Prophylaxe, die sich auf Vermeidung von Verletzungen erstreckt. Notwendige Operationen und bestehende Wunden erfordern Asepsis oder Antisepsis, die allerdings am Tier oft schwer durchzuführen sind.

Eine aktive Immunisierung gegen die Gasödemerreger dürfte unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht in Frage kommen, da die Wundinfektionen immer nur sporadisch auftreten. Höchstens unter besonderen Bedingungen, in denen Tiere besonders der Gefahr der Verletzung ausgesetzt sind, kämen die Verfahren einmal in Frage. Als solche Gelegenheit ist z. B. der Krieg zu nennen. Die Immunisierung gegen den Pararauschbrandbacillus ist von zahlreichen Autoren versucht worden (s. a. Kapitel Bradsot). Die Ergebnisse sind widersprechend. M'Ewen betonte, daß nur mehrmalige Antigengaben Immunität hervorrufen, und daß außerdem lokale Reaktionen des Körpers erforderlich sind. Alle deutschen Autoren der letzten Jahre, Kojima, Sobernheim und Imanishi, Karmann und Seifried, Dittmar, mit Ausnahme von Goertler, sahen weder mit Filtratvorbehandlung noch nach Verabreichung von Formalinkulturen (Dittmar) Erfolg. Aktive Immunisierung durch Anatoxin gegen den Novy'schen Bacillus versuchte Turner mit wechselndem Ergebnis. Ein Teil der vorbehandelten Meerschweinchen blieb bei der Infektion am Leben. Gegen

den Fraenkelschen Bacillus sind Versuche bei der Ruhr der Neugeborenen (siehe diese) angestellt worden. Die Laboratoriumsversuche der aktiven Immunisierung gegen Pararanschbrand- und Novyinfektionen ermutigen nicht zur praktischen Anwendung der Verfahren. Über den Fraenkelschen Bacillus liegen nicht genügend, über den Bacillus histolyticus keine Erfahrungen vor.

Besondere Beachtung scheint dagegen die Serotherapie zu verdienen, seit nach Weinberg und Séguin beim Menschen gute Erfahrungen gewonnen sind.

Seit 3 Jahrzehnten beschäftigen sich Leclainche und seine Mitarbeiter mit dem Problem der Serumherstellung gegen Pararanschbrand. Es gelang ihnen auch, ein prophylaktisch wirksames Serum herzustellen, das allerdings bereits bei gleichzeitiger Applikation mit Virus versagte und heilende Wirkung nicht entfaltete. Erst Weinberg und Séguin und vor allen Dingen Weinberg und Barotte gelang in neuester Zeit die Gewinnung hochwertiger Seren, die bereits in Bruchteilen von einem Kubikzentimeter in vitro tödliche Dosen von Kulturen neutralisierten und bei gleichzeitiger Applikation von Serum und Virus vor der Infektion schützten. Auch eine Heilwirkung konnte erzielt werden, falls die Serumgaben bis 2 Stunden nach der Infektion erfolgten. Sowohl antitoxisch wie antibakteriell wirkende Antikörper lassen sich erzeugen. Es wurden Seren gegen den Fraenkelschen Gasbacillus, den Novyschen Bacillus, den Pararanschbrandbacillus und gegen den Bac. histolyticus hergestellt. Nach den neuesten Veröffentlichungen von Weinberg und Barotte ist die Antikörpererzeugung durch Anakulturen (Kulturen mit Formalinzusatz) beim Fraenkelschen Gasbacillus und Novyschen Bacillus am besten. Bei Pararanschbrand- und Histolyticusserum empfiehlt es sich, den Anakulturen später Toxin und lebende Kulturen folgen zu lassen. Durch Zusatz von aspezifischen Substanzen (Blut, Tapioca) wurde die Antikörperbildung erhöht. Dittmar versuchte 1928 die Herstellung von Pararanschbrandserum mit Hilfe von Anakultur bei Schafen mit unbefriedigendem Ergebnis. Nach den Arbeiten der französischen Autoren erscheint das Pferd als besonders geeignetes Serumtier.

Falls es gelingt, ein billiges und gut wirksames Serum herzustellen, hat die Serotherapie vor allen Verfahren die größte Aussicht auf Erfolg in der Bekämpfung der Wundgasödeme. Weinberg und Séguin teilten 1918 die Heilung eines an Pararanschbrand bereits septikämisch erkrankten Pferdes mit, das intravenös große Dosen Serum erhielt. Nach den Laboratoriumsversuchen dürften prophylaktische Serumgaben bei infektionsverdächtigen Wunden bessere Erfolge versprechen als Heilimpfung nach bereits eingetretener Infektion.

Da, wie oben näher geschildert wurde, mit der Infektion durch mehrere Anaerobenarten, vor allem durch den Pararanschbrandbacillus und den Novyschen Bacillus zu rechnen ist, müßten Seren gegen beide Keime gemischt oder jedes für sich zur Anwendung kommen. Die gegen den Fraenkelschen Bacillus und den Bac. histolyticus gerichteten Komponenten, wie sie von Weinberg und seinen Mitarbeitern neben den beiden vorigen für den Menschen empfohlen und angewandt worden sind, erscheinen für Tiere nach den bisherigen Feststellungen von weniger großer Bedeutung. Über all diese Fragen kann allerdings letzten Endes nur die Erfahrung entscheiden. Es ist aber zu hoffen, daß auf dem skizzierten Wege der Kampf gegen die gefürchteten Gasödeme mit Erfolg aufgenommen werden kann.

**Literatur.**

- Allen, H. and T. Bosworth: Immunisation of animals against infection by vibriion septique and Bacillus Chauvoei. *Vet. J.* **1924**, 344.
- Apfelbeck, M.: Untersuchungen über die Dampfesistenz der Rauschbrandsporen. *Arch. f. Hyg.* **91**, 245 (1922).
- Arloing, Cornevin, Thomas: *Le charb. sympt. du boeuf.* Paris: Asselin et Honzeau 1887, 2. éd.
- Aschoff, L.: Zur Ätiologie und Prophylaxe der Gasödeme. *Dtsch. med. Wschr.* **1916**, Nr. 16/17.
- Die Störungen der Heilung durch Infektion der Wunde. *Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914—1918.* Herausgegeben von O. v. Schjering. Bd. 8, S. 541. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1921.
- Ascoli, A.: Ergebnisse und Ausblicke der Thermopräcipitation. *Virchows Arch.* **213**, 181 (1913).
- Die Thermopräcipitinreaktion. *Deutsche verb. u. verm. Ausgabe von R. St. Hoffmann,* Wien. Wien u. Leipzig: J. Safar 1922.
- Bachmann: Beitrag zur Kenntnis der Bacillen des malignen Ödems. *Zbl. Bakter. I Orig.* **37**, 221 (1904).
- Bahr, H.: Einige Gärungsversuche mit Bacillen der Ödembacillengruppe. *Z. Infkrkh. Haustiere* **9**, 225 (1911).
- Balavoine: Die Schutzimpfung des Rindes gegen Rauschbrand in der Schweiz und anderen Ländern. *Inaug.-Diss.* Zürich 1909.
- Balazs, K.: Rauschbrand beim Schwein. *Husszemle* 1911, S. 82. *Ref. Ellenberger-Schütz* 1911, S. 27.
- Balozet, L.: Isolement de Cl. Chauvoei par culture de moelle osseuse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 295 (1926).
- Basset: Immunisation des bovidés par la toxine du charbon symptomatique. *Rec. Méd. vét.* **1925**, H. 22.
- Basset, J.: Etude experimentale sur le charbon symptomatique. La toxine de B. Chauvoei et son pouvoir immunisante. *C. r. Acad. Sci. Paris* **180**, 1300 (1925).
- Atténuation du B. Chauvoei. *Anatoxine symptomatique.* *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 72 (1925).
- Infection latente dans le charbon symptomatique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 170 (1925).
- B. Chauvoei et Vibriion septique sont des germes différents. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 513 (1925).
- Vibriion septique et B. chauvoei chez le cheval. *Rec. Méd. vét.* **80**, 65 (1927).
- Basset, J., E. Caillot u. E. Forgeot: Cas intéressant de septicaemie gangréneuse chez un boridé. *Rec. Méd. vét.* **1926**.
- Bauer: Über das Vorkommen von pathogenen Anaerobiern im Kot lebender Rinder. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1925**, 218.
- Bayer: Geburtsrauschbrand bei einer Kuh. *Münc. tierärztl. Wschr.* **1917**, 496.
- Becker, L.: Die Anaerobenflora des Meerschweinchenkadavers und ihre Bedeutung für die Rauschbranddiagnose durch den Tierversuch am Meerschweinchen. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **23**, 14 (1922).
- Vergleichende Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit von Anaerobensporen gegen Siedehitze in Hirnbreiröhrchen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **84**, 71 (1920).
- Behnke, A.: Die Entschädigung des Rauschbrandes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1925**, 487.
- Berg, W. N.: Practical aspects of blackleg-immunisation. *J. americ. vet. med. Assoc.* **62**, 607 (1923).
- Bericht des Kais. Jap. Veterinärlaboratoriums beim Ministerium für Land- und Forstwirtschaft für 1924. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **4**, 375f. (1925).
- Birger, J.: Erduntersuchungen auf Anaerobensporen. *Klin. Wschr.* **1929**, 598.
- Boden, E.: Gangrene foudroyante des organes génitaux externes chez la femme. *Presse méd.* **1928**, 1611.
- Boez, L. u. J. Schreiber: Les bactériémies a „bacillus perfringens“. *Presse méd.* **1927**, 1122.
- Böhler: Gasbrand beim Pferde, verursacht durch rauschbrandähnliche Bacillen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1917**, 181.
- Bollinger, O.: Zur Kenntnis des sog. „Geräusches“ einer angeblichen Milzbrandform. *Dtsch. Z. dtsch. tierärztl. Med.* **1**, 217 (1875).

- Bolten, H.: Zwei Fälle von sog. Geburtsrauschbrand des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1922**, 272.
- Bongert, J.: Bakteriologische Diagnostik der Tierseuchen. 7. Aufl. Leipzig 1926.
- Bosworth, T.: Immunisation against braxy. Vet. Rec. **5**, 652. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, 383.
- Breß: Malignes Ödem bei einer Kuh. Münch. tierärztl. Wschr. **1913**, 620.
- Bruland: Die Bradsot auf Island. Norsk vet. Tidsskr. **9**, 77.
- Bucher: Auftreten gelber Herde bei Rauschbrand. Sächs. Vet.-Ber. **1913**, 30.
- Buchholz, W.: Zur Bakteriologie des Dünndarms. Z. exper. Med. **42**, 235 (1924).
- Bull, L.: Notes on investigation into some sheeps diseases in South Australia. Rep. austral. Assoc. advancem. Sci. **17**, 715 (1924).
- Bull, L. B.: „Swelled Head“ in rams. Austral. vet. J. **1929**, 54.
- Carl, S.: Malignes Ödem bei Haustieren. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 4, S. 865. 1912.
- Cernowsky, J.: Zur aktiven Rauschbrandimmunität. Prag. Arch. Tiermed. **6**, 87 (1926).
- Chauveau et Arloing: Etude expérimentale sur la septicémie gangréneuse. Ann. Méd. vét. **1884**, 385 u. 601.
- — De la septicémie gangréneuse. Rec. Méd. vét. **1884**, 544.
- Chiari: Der Bacillus histolyticus. Zbl. Bakter. Orig. **94**, 81 (1925).
- Christiansen, M.: Der Walfischsepticämiebacillus und sein Verhältnis zur Ödembacillengruppe. Zbl. Bakter. I Orig. **84**, 127 (1925).
- Bacillus phlegmones emphysematosae (Welch-Fraenkel-Bacil) og dens Forkomst ved den spontane Forraadnelse. Soertryk af Bibliothek for Laeger 1919.
- Fremstilling af Bradsot-Vaccine. Soertryk af den kgl. Vet.-og Landbohjskoles Aarskrift 1921.
- Bakteriologische Untersuchungen von emphysematösen Feten (Putrescentia Feti). Festschrift till Prof. Bernhard Bang 1928.
- Cohrs, P.: Beitrag zur Histologie und Entstehung der postmortalen herdförmigen Veränderungen in der Leber und den Nieren beim Rauschbrand des Rindes. Z. Inf.krkh. Haustiere **30**, 228 (1928).
- Conradi u. Bieling: Zur Ätiologie und Pathogenese des Gasbrandes. Münch. med. Wschr. **1916**, 133, 178, 1024, 1068, 1560 u. 1608.
- — Gasbrand und seine Ursachen. Berl. klin. Wschr. **1917**, 449.
- Cordier, G.: Essais d'immunisation contre le charbon symptomatique. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 848 (1926).
- Dalling, T.: Anaerobic infections in animals. Vet. record **1924**.
- Immunisation against blackleg and braxy. J. of Path. **28**, 536 (1925).
- Braxy in sheep: Field test of vaccine in 1925/26. Vet. J. **1926**, 82.
- Lamb dysentery. J. comp. Path. a. Ther. **39**, 148 (1926).
- Lamb dysentery (? B. Welchii infection). J. of Path. **29**, 316 (1926).
- Dalling, T., A. Glenny, J. Mason and R. O'Brien: The testing and standardisation of B. Welchii (perfringens) antitoxin. Brit. J. exper. Path. **9**, 43 (1928).
- Dalling, T. and Mason, J. H.: Lamb dysentery, Prophylaxis. J. comp. Path. a. Ther. **1926**, 153.
- — Immunisation against B. Welchii. J. of Path. **29**, 129 (1926).
- Dalling, T., J. Mason and W. Gordon: Prophylaxis on lamb dysentery. J. comp. Path. a. Ther. **40**, 217 (1927).
- Dalling, T., J. H. Mason and Gordon: The Transference of Immunity from ewe to lamb. Vet. J. **85**, 9 (1929).
- Davesne, J.: Races sérologiques du vibrion septique. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 763 (1928).
- Decurtius, A.: Aus der Schweinepraxis. Schweiz. Arch. Tierheilk. **1927**, 500.
- Demetrescu: Der Rauschbrand. Rev. Méd. vét. **25**, 20, 61, 83 u. 183 (1912).
- Deneke: Ein Beitrag zur Ätiologie des Schafrauschbrandes (Muskel- und Magenrauschbrand-Bradsot) unter Verwendung der Zeißlerschen Traubenzucker-Blutagarplatte. Inaug.-Diss. Hannover 1922.
- Detre, L.: Die Ätiologie der tierischen Ruhr. Zbl. Bakter. **104**, 246 (1927).
- Diederichs: Rauschbrandähnliche Krankheiten bei Pferden. Preuß. Vet.ber. **1**, 30 (1910).
- Zur Rauschbrandfrage beim Pferde. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1911**, 97.
- Dodd, S.: The etiology of black disease. J. comp. Path. a. Ther. **34**, 1 (1921).

- Dorn: Malignes Ödem in der Parotisgegend einer Kuh. Münch. tierärztl. Wschr. **1914**, 295.
- Douma, S.: Darmrauschbrand bei einem Rind. Tijdschr. Diergenesk. **43**, 579 (1916).
- Ehlers, T.: Untersuchungen über den Rauschbrandpilz. Inaug.-Diss. Rostock 1884.
- Eichhorn, A.: Studies in blackleg immunisation with special reference to blackleg filtrate. J. amer. vet. med. Assoc. **1918**.
- Eidg. Veterinäramt: Ergebnisse der diesjährigen Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit natürlichen Aggresinen. Schweiz. Arch. Tierheilk. **1923**, 609.
- Erdos, D.: Pathologisch-histologische Veränderungen beim Emphysema oedematosum. Inaug.-Diss. Budapest 1918.
- M'Ewen, A. D.: Quarter evil and braxy: Studies regarding immunity. J. comp. Path. a. Ther. **39**, 253 (1926).
- Falke: Das Feuer der Schafe. Mag. ges. Tierheilk. **1856**, 285.
- Feser, J.: Studien über den sog. Rauschbrand des Rindes. Z. prakt. Vet.-Wiss. **1876**, 13 u. 103.
- Feßler, Jul.: Über Gasödeminfektion. Dtsch. Z. Chir. **215**, 248 (1929).
- Ficker: Über ein Toxin des aus Gasbrandfällen isolierten Bacillus oedematis maligni. Med. Klin. **1917**, Nr. 45.
- Fischer, F.: Vergleichende morphologische und kulturelle Untersuchungen über den Rinder- und Schafrauschbrandbacillus. Inaug.-Diss. Hannover 1926.
- Fortner, J.: Ein Fall von Gasbrand beim Schaf, hervorgerufen durch den Fraenkelschen Gasbrandbacillus. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 788.
- I. Zur Technik der anaeroben Züchtung. II. Zur Differenzierung der Anaerobier. Zbl. Bakter. **110**, 233 (1929).
- Foth, H.: Die Diagnose des Rauschbrandes. Z. Inf.krkh. Haustiere. **6**, 201 (1909).
- Die Diagnose des Rauschbrandes. (II.) Z. Inf.krkh. Haustiere **8**, H. 2/3 (1910).
- Die bakteriologische Diagnose des Milzbrandes und des Rauschbrandes in der veterinär-polizeilichen Praxis. Arch. Tierheilk. **36**, Suppl.-Bd., 93 (1910).
- Neue Rauschbrandimpfstoffe. Z. Inf.krkh. Haustiere **10**, H. 1 (1911).
- Ein neuer Rauschbrandimpfstoff (Emphysarcolum siccum Foth). Berl. tierärztl. Wschr. **1916**, Nr 11.
- Die Wertbestimmung des neuen Rauschbrandimpfstoffes (Emphysarcol Foth). Berl. tierärztl. Wschr. **1918**, Nr 18.
- Neue Rauschbrandimpfstoffe. Z. Inf.krkh. Haustiere **23**, 1 (1922).
- Rauschbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1922**, Nr 32, 416.
- Über keimfreie Filtration. Vortr. Sekt. Sozialhyg. u. Mikrobiol. 87. Verslg dtsh. Naturforsch. Leipzig, Sept. **1922**.
- Desgleichen. Vortr. Sekt. Vet.med. derselben Versammlung, Sept. **1922**.
- Rauschbrand und Rauschbrandschutzimpfungen. Vortr. 88. Verslg dtsh. Naturforsch. Innsbruck, Sept. **1924**. Dtsch. tierärztl. Wschr. **33**, 206 (1925).
- Über keimfreie Filtration. Vortr. Sekt. Hyg. 88. Vers. dtsh. Naturforsch. Innsbruck. Dtsch. tierärztl. Wschr. **33**, 202 (1925).
- Rauschbrand. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Uhlenhuth. 3. Aufl., Bd. 4, S. 1213. 1928.
- Fraenkel, Ernst, Frankenthal u. Königsfeld: Zur Ätiologie, Pathogenese und Prophylaxe des Gasödems. Med. Klin. **1916**, Nr 26/27.
- Fraenkel, Eug.: Einleitendes Referat zur Aussprache über den Gasbrand beim Menschen. Kriegspath. Tagg. Berlin, 26. u. 27. April 1916. Beih. **27** Zbl. Path.
- Über die Reinzüchtung der Krankheitserreger des malignen Ödems und Gasbrandes infizierter Wunden. Zbl. Bakter. II **81**, 13.
- Über malignes Ödem. Dtsch. med. Wschr. **1916**, Nr 46.
- Anaerobe Wundinfektion. Erg. Hyg. **2** (1917).
- u. Joh. Zeißler: Die Differenzierung pathogener Anaerobier. Münch. med. Wschr. **1919**, Nr 2.
- Franke, G. u. V. Goerttler: Grundsätzliches zur Rauschbrandfrage. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, Nr 2.
- Friedheim: Gasbrand oder Rauschbrand? Tierärztl. Rdsch. **1929**, 59.
- Fröhner, E. u. W. Zwick: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. 8. Aufl. 1919. Seuchenlehre I. Teil.

- Frosch, P. u. W. Nöller: Untersuchungen über die Dürener Rinderseuche. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, Nr 14.
- Frommelt, I. A.: Die desinfektorische Wirkung des Lichtes auf Mastitisstreptokokken, Rauschbrand, Tetanus und Botulinus. Arch. Tierheilk. **28**, 209 (1917).
- Fuß, E.: Tödliche Gasbrandsepsis nach Sondierung eines graviden Uterus. Zbl. Gynäk. **52**, 116 (1928).
- Gaiger, S.: Investigations into braxy. J. comp. Path. a. Ther. **35**, 191 (1922).
- Anaerobic infections in animals. J. comp. Path. a. Ther. **37**, 163 (1924).
- u. Dalling: Bacillary dysentery in lambs. J. comp. Path. a. Ther. **36**, 120 (1923).
- Geiger, W.: Gasödeme beim Schwein. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 561.
- Gaupp: Untersuchungen über das Vorkommen von Sporen pathogener rauschbrand-ähnlicher Bacillen im Darmkanal des Rindes. Inaug.-Diss. München 1919.
- Gerlach, F.: Über die Präcipitationsmethode bei Rauschbrand. Z. Inf.krkh. Haustiere **22**, 299 (1921).
- Immunisierung gegen Rauschbrand mit keimfreien Kulturfiltraten. Dtsch. österr. tierärztl. Wschr. **4**, 47 (1922).
- Die Bekämpfung des Rauschbrandes. Wien. tierärztl. Mschr. **9**, 481 (1922).
- Die Bekämpfung des Rauschbrandes. Wien. tierärztl. Mschr. **1923**, H. 11 u. 12.
- u. R. Baumann: Untersuchungen über Gasödemfälle bei Rindern in Österreich in den Jahren 1926/27. Z. Inf.krkh. Haustiere **34**, 153 (1928).
- Gieszczykiewicz, M.: Beiträge zur Kenntnis der Säureagglutination. Z. Immun.forschg Orig. **24**, 482 (1916).
- Gilruth, I. A.: A variety of the vibriion septique (Bacillus of malignant oedema) non pathog. for rabbits. Vet. J. **1911**, 471.
- Gins, A. H. u. H. Kemal: Über die serologische Differenzierung der Rauschbrand- und Pararauschbrandbacillen. Zbl. Bakter. **103**, 96 (1928).
- Glässer, K.: Die Krankheiten des Schweines. 2. Aufl. Hannover 1922.
- Zur Diagnose, veterinärpolizeilichen Bekämpfung und Entschädigung des Rauschbrandes. Berl. tierärztl. Wschr. **43**, 444 (1927).
- Goerttler, V.: Die Differenzierung von Rauschbrand und rauschbrandähnlichen Bacillen durch einen komplizierten Tierversuch. Z. Immun.forschg Orig. **36**, 463 (1923).
- Grundsätzliches zur Bakteriologie und Veterinärpolizei des Rauschbrandes. Berl. tierärztl. Wschr. **40**, 485 (1924).
- Kasuistischer Beitrag zur Ätiologie der Bradsot. Berl. tierärztl. Wschr. **40**, 502 (1924.)
- Der Wert der Anaerobenoberflächenkultur für die veterinärpolizeiliche Feststellung des Rauschbrandes. Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, 105.
- Grahame, E.: Some observations bearing upon the aetiology of black disease. Austral. vet. J. **5**, 55 (1929).
- Graßberger, R. u. A. Schattenfroh: Zur Rauschbranddiagnose. Berl. tierärztl. Wschr. **1913**, 889.
- — Die Rauschbrandschutzimpfung. Handbuch der Serumtherapie und -diagnostik in der Veterinärmedizin. Leipzig: Dr. W. Klinkhardt.
- Gräub, E.: Die Schutzimpfung mit keimfreien Filtraten gegen den Rauschbrand in der Praxis. Schweiz. Arch. Tierheilk. **63**, 106 (1921).
- Weitere Mitteilungen über die Schutzimpfungen gegen den Rauschbrand mit dem keimfreien Filtrat Gräub-Zschokke. Schweiz. Arch. Tierheilk. **66**, 33 (1924).
- Weitere Beiträge zu den Schutzimpfungen gegen den Rauschbrand mit dem keimfreien Filtrat Gräub-Zschokke. Schweiz. Arch. Tierheilk. **1926**, H. 7.
- u. W. Zschokke: Die Immunisierung gegen Rauschbrand mit keimfreien Filtraten. Berl. tierärztl. Wschr. **1920**, 99.
- — Immunisierung gegen Rauschbrand mit keimfreien Filtraten. Schweiz. Arch. Tierheilk. **62**, H. 2/3 (1920).
- Groer, Fr. v. u. K. Kassowitz: Über Infektion und Immunität bei Neugeborenen. Erg. inn. Med. **13**, 349 (1914).
- Grosso, G.: Über die Bedeutung der Agglutination in der Rauschbranddiagnose und über die Gärungsfähigkeit der Rauschbrandbacillen und die diesbezüglichen Unterschiede zwischen Rauschbrand und malignem Ödem. Berl. tierärztl. Wschr. **1911**, 621.
- Weitere Untersuchungen über die Unterscheidungsmerkmale zwischen Rauschbrand-, malignen Ödem- und Bradsotbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **70**, 156 (1913).

- Guillebeau: Über plötzliches Auftreten einer gehäuften Zahl von Rauschbrandfällen. Schweiz. Arch. **54**, 528 (1912).
- Hamilton, Mc Call and Wheler: Looping-ill and Braxy. Committee-Report 1906.
- Hare and Glynn: Observations on lamb dysentery. J. comp. Path. a. Ther. **30**, 473 (1927).
- Hartenstein: Über „Geburtsrauschbrand“. Berl. tierärztl. Wschr. **1922**, 414.
- Haslam, T. P. and J. W. Lumb: Blackleg toxin. J. inf. Dis. **24**, 362 (1919).
- — Immunisation with blackleg aggressin. J. of Immun. **5**, 539 (1920).
- Haubner: Das Feuer der Schafe. Mag. ges. Tierheilk. **1849**, 185.
- Das Vorkommen des Rauschbrandes bei Schafen. Münch. tierärztl. Wschr. **1885**, 41.
- Hecht: Die Präcipitindiagnose des Rauschbrandes mit einem Beitrag zur Frage der Thermoresistenz der Präcipitinogene. Zbl. Bakter. I Orig. **63**, 371 (1913).
- Heelsbergen, T. van: Rauschbrand-, maligne Ödem- und Gasbrandbacillen. Ref. Tierärztl. Rdsch. **1920**, 135. Nederl. Tijdschr. Diergeneesk. **46**, H. 6/8.
- En Geval van echten „Gasbrand“ (Bac. phlegmones emphysematosae. E. Fraenkel). Tijdschr. Diergeneesk. **53**, 4 (1926).
- Gasödem bij een Kat. Tijdschr. Diergeneesk. **54**, 749 (1927).
- Heim: Lehrbuch der Bakteriologie. 6. bis 7. Aufl. Stuttgart 1922.
- Held: Biologische Untersuchungen über Rauschbrand. Inaug.-Diss. Berlin 1913.
- Hempl-Heller, Hilda: Biology of acute gangrenous infections of animals. Studies on pathogenic anaerobes. J. inf. Dis. **17** (1920).
- Etiology of acute gangrenous infections of animals, a discussion of blackleg, braxy, malignant oedema and Whale septicemia. J. inf. Dis. **27**, 385 (1920).
- Henry, H.: On the composition of B. Welchii toxin. J. of Path. **26**, 497 (1923).
- On B. Welchii hemotoxin and its neutralisation with antitoxin. J. of Path. **25**, 1 (1922).
- Heuß, H.: Gasbrand nach subcutaner Injektion von Medikamenten. Med. Klin. **21**, 70 (1925).
- Hibler, E. v.: Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben. Jena: Gustav Fischer 1908.
- Rauschbrand. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 4. 1912.
- Hobstetter, K.: Zur Kasuistik des malignen Ödems bei Pferden. Z. Vet.kde **1904**, 19.
- Hölzel: Beiträge zur Züchtung, Isolierung und Desinfektion des Rauschbrandbacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **71**, 147 (1913).
- Hoopen ten: Rauschbranddiagnose. Nederl. Tijdschr. veearts. **40**, 471. Ref. Ellenberger-Schütz 1913, S. 32.
- Howard, A.: Races sérologiques du B. perfringens. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 133 (1928).
- Hunziker, R.: Untersuchungen über das Auftreten des Rauschbrandes im Amt Frutigen und seine Beziehungen zum Kalkgehalt des Bodens. Inaug.-Diss. Bern 1926.
- Hutyra, F. u. J. Marek: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 5. Aufl., Bd. 1. Jena 1920.
- Ivanic: Über die Erreger des Rauschbrandes der Rinder. Z. Hyg. **97**, 330 (1923).
- Jensen, C. O.: „Bradsot“. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1. Aufl., Bd. 2. Jena 1903.
- Jungherr, E.: Comparison of strains of B. chauvoei from cattle and sheep. J. inf. Dis. **42**, 84 (1928).
- u. H. Welch: Report on lamb diseases. J. amer. vet. Assoc. **25**, 317 (1927).
- Karmann, P.: Immunisierungsversuche bei Gasödemem. Zbl. Bakter. **104**, 171 (1927).
- Kultur- und Immunisierungsversuche bei Rauschbrand. Z. Inf.krkh. Haustiere **31**, 226 (1927).
- u. O. Seifried: Der Fraenkelsche Gasbacillus als selbständiger Erreger von Gasödemem bei Rind und Schaf. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 203.
- — Zur Gasödemfrage. Z. Inf.krkh. Haustiere. **28**, 304 (1925); **29**, 1 (1926).
- Kawamura, J.: Contributions to the experimental study on the preparation of the blackleg precipitinserum. J. jap. Soc. vet. Sci. **3**, 321 (1924).
- Kiesel: Rauschbrand des Herzmuskels. Berl. tierärztl. Wschr. **1913**, 400.
- Kitt, Th.: Schweinepest, Gasbrand und Schaumleber bei Wildschweinen. Mh. Tierheilk. **27**, 314 (1916).
- Die Untersuchungen der malignen Ödem- und Gasbrandkrankheiten in der tierärztlichen Praxis. Münch. tierärztl. Wschr. **1918**, Nr 40/42.
- Die derzeitigen Gesichtspunkte für die Unterscheidung von Rauschbrand und anderen Gasbranderkrankungen. Mh. Tierheilk. **34**, 232 (1924).

- Klose, F.: Über die Beziehungen in der Ätiologie der menschlichen Gasödemerkrankung und des tierischen Rauschbrandes. *Münch. med. Wschr.* **1919**, 66.
- Toxin- und Antitoxinversuche mit einem zur Gruppe der Gasödembacillen gehörenden Anaeroben. *Münch. med. Wschr.* **48**, 1541 (1917).
- Der Rauschbrand und verwandte Erkrankungen der Tiere. *Berl. klin. Wschr.* **1919**, 292.
- Knall, E.: Ätiologie und Epidemiologie des Schafrauschbrandes. *Inaug.-Diss. Hannover 1923*.
- Kögel, A.: Untersuchungen über das Vorkommen von Normalpräcipitinen gegen Rauschbrand im Blutserum verschiedener Tierarten. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **20**, 351 (1920).
- Kohl, A.: Über puerperale Gasbacilleninfektion. *Zbl. Gynäk.* **21**, 1324 (1928).
- Kohne, H.: Über das Vorkommen von Anaerobiern in der Muskulatur von nicht an einer Anaerobeninfektion eingegangenen Tieren. *Inaug.-Diss. Hannover 1923*.
- Kojima, K.: Über einen neuen Toxinbildner aus der Rauschbrandgruppe. *Z. Hyg.* **99**, 86 (1923).
- Beiträge zur Erforschung der Rauschbranderreger. I. Mitt.: Die Toxinbildung des Typus Foth und die toxikologischen, immunisatorischen und biologischen Eigenschaften des Toxins. *Z. Immun.forsch Orig.* **1923**, 170. II. Mitt.: Über Toxin und Antitoxin der Typen Foth und Kitt und ihre besonderen Verschiedenheiten. *Z. Immun.forsch Orig.* **1923**, 185.
- Kolle, W.: Bakteriologie der Faeces. *Med. Klin.* **1905**.
- u. Hetsch: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 7. Aufl., Bd. 1. Berlin 1929.
- H. Ritz u. H. Schloßberger: Untersuchungen über die Biologie der Bakterien der Gasödemgruppe. *Med. Klin.* **35**, 281 u. 854 (1918).
- H. Sachs u. W. Georgi: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen des Gasödemsersums. *Z. Hyg.* **86**, 113 (1918).
- Kopek: Heilung eines Rauschbrandfalles mit Yatreneinspritzungen. *Allatorvosi Lapok* **18**, 191 (1925). *Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1926**, 416.
- Köppen: Rauschbrandähnliche Erkrankungen im Anschluß an eine Puerperalinfektion. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927**, 600.
- Kovacs, N. u. E. Ehrlich: Zur Differenzierung der anaeroben Bakterien. *Zbl. Bakter. Orig.* **104**, 269 (1927).
- Köves, J.: Zur Ätiologie des sog. Rauschbrandes der Schweine. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1914**, 134.
- Über das emphysematöse Ödem der Schweine. *Allatorvosi Lapok* **1917**, 291. *Ref. Ellenberger-Schütz* **1917**, 42.
- Rauschbrand- und bradsetähnliche Krankheit der Schweine. *Zbl. Bakter. Orig.* **80**, 40 (1917).
- Ergebnisse der Schutzimpfungen mit keimfreiem Filtrat gegen Rauschbrand. *Allatorvosi Lapok* **1924**. *Ref. Dtsch.-österr. tierärztl. Wschr.* **1925**, 56.
- Kowalewski: Rauschbrandähnliche Erkrankungen bei Kälbern. *Arch. Vet.-Wiss. (russisch)* **1892**. *Ref. Ellenberger-Schütz* **1892**, 2.
- Kukuljewic, J. v.: Oedema malignum infolge Geschirrdruckes. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1913**, 43.
- Kürsteiner, J.: Beiträge zur Untersuchungstechnik obligat-anaerober Bakterien sowie zur Lehre der Anaerobiose überhaupt. *Zbl. Bakter. II Orig.* **19**, Nr 1/3 (1907).
- Lagerlöf, N.: Kliniskt bidrog till kändedom om puerperal gasbrand (Geburtsrauschbrand) hos not dess förekomst i Stockholmstrakten. *Skand. vet. Tidskr.* **1927**, 225. *Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 484.
- Landau: Untersuchungen über Gasbrand- und Rauschbrandbacillen mit besonderer Berücksichtigung ihres serologischen Verhaltens und ihrer Veränderlichkeit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **79**, 417 (1917).
- Lang: Nachprüfung ausgewählter Kulturen der v. Hible'schen Anaerobensammlung mit neuzeitlicher Anaerobentechnik. *Frankf. Z. Path. Festschrift für Gust. P o m m e r* **1922**.
- Laszlo, H.: Die Wirkung des Preisz'schen Rauschbrandimpfstoffes auf Rinder mit besonderer Berücksichtigung der unter 6 Monate alten Kälber. *Inaug.-Diss. Budapest* **1918**.
- Latif, A.: Prüfung von Rauschbrandimpfstoffen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1922**, 611.

- Leclainche, E. et H. Vallée: Recherches expérimentales sur le charbon symptomatique. Ann. Inst. Pasteur. **14**, 202 u. 513 (1909).
- — Etude comparée du vibron septique et de la bactérie du charbon symptomatique. Ann. Inst. Pasteur. **14**, 590 (1900).
- — Sur la vaccination contre le charbon symptomatique. Rev. gén. Méd. vét. **21**, 429 (1913).
- — Charbon symptomatique et gangrene gazeuse chez les bovidés. Ann. Inst. Pasteur. **33**, 357 (1924).
- — L'immunisation contre le Charbon symptomatique. Ann. Inst. Pasteur. **34**, 293 (1925).
- — A l'occasion du charbon symptomatique. Rec. Méd. vét. **1926**, H. 4.
- — Sur l'obtention du sérum contre le charbon symptomatique. Rev. gén. Méd. vét. **1926**, 481.
- Lehmann, W. v. u. E. Fraenkel: Weitere Erfahrungen zur Klinik der puerperalen Gasbaccilleninfektion. Arch. Gynäk. **122**, 692 (1924).
- Levens, E.: Kritische und experimentelle Beiträge zur Bakteriologie des Geburtsrauschbrandes beim Rinde. Zbl. Bakter. Orig. **88**, 474 (1922).
- Levens, H.: Über Rauschbrand beim Pferd. Tierärztl. Rdsch. **1928**, 873.
- Lichtenheld: Rauschbrand in Deutsch-Ostafrika. Med. Bericht über die deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1909/10, S. 172. Ref. Ellenberger-Schütz 1911, S. 27.
- Lopez, C. u. F. Vidal: Valeur immunisante de l'anatoxine du B. chauvoei. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1274 (1928).
- Lorscheid: Malignes Ödem und Gasbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1916**, 199.
- Lothes u. Profé: Zur Ätiologie der Dürener Krankheit. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 513.
- Lubovsky, J.: Beitrag zur Ätiologie des Rauschbrandes. Zverol. Obzr. (tschech.) **1925**, 44.
- Luitjens: Rauschbrand und Rauschbrandimpfung in Niederländisch-Indien. Nederl.-ind. Bl. Diergeneesk. en Dierentelt. **33**, 5 u. 6. Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1923**, 479.
- Maas: Über die Desinfektion der Häute von Rauschbrandkadavern. Arb. ksl. Gesdh.amt **44**, 157 (1913).
- Manley, F. H.: Blackquarter in Nigeria. J. comp. Path. a. Ther. **42**, 196 (1929).
- Manninger, R.: Rauschbrandimpfung mit keimfreien flüssigem Impfstoff. Allatorvosi Lapok **1923**, 35. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1923**, 360.
- Diskussionsbemerkung zu Rauschbrand und Rauschbrandimpfungen. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 245.
- Beitrag zur Ätiologie und Prophylaxe des Rauschbrandes und des malignen Ödems der Wiederkäufer. Zbl. Bakter. I Orig. **92**, 418 (1924).
- Medical Research Committee: The classification and study of the anaerobic bacteria of war wounds. National Health Insurance. His Majesty's Stationery Office London 1917.
- — Reports of the committee upon anaerobic bacteria and infections. Report on the anaerobic infections of wounds and the bacteriological and serological problems arising therefrom. His Majesty's Stationery Office London 1919.
- Mejlbo, E.: Ein Fall von spontaner Infektion mit Novys Bacillus bei einem Schwein. Zbl. Bakter. **95**, 339 (1925).
- Mießner, H.: Die Bradst der Schafe. Mitt. d. Kais.-Wilhelm-Inst. f. Landwirtschaft in Bromberg. Bd. 1, H. 3.
- Rauschbrand und Pararauschbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **30**, 413 (1922).
- Mießner, H. u. Albrecht: Die Gasödem unserer Haustiere. Dtsch. tierärztl. Wschr. **30**, 13, 49 u. 443 (1924); **33**, 179 (1925).
- — Methodik zum Nachweis von Infektionskrankheiten in der Veterinärmedizin. Handbuch der mikrobiologischen Technik von Kraus u. Uhlenhuth.
- Mießner, H. u. Lange: Der Nachweis des Rauschbrandes mittels der Präcipitationsmethode. Handbuch der mikrobiologischen Technik von Kraus u. Uhlenhuth, S. 657 u. 665. 1914.
- Mießner, H. u. A. Meyn: Vergleichende Untersuchungen über den Rinder- und Schaf-rauschbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34**, 571 (1926).
- — Der Pararauschbrand der Haustiere. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34**, 606 (1926).
- — Zeitiger Stand der Gasödemfrage. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 548.
- Morita, H.: An experimental study on the pathology of the Black-Leg. J. jap. Soc. vet. Sci. **8**, Nr 10 (1924).
- Müller, M.: Zur Diagnose des Rauschbrandes. Z. Inf.krkh. Haustiere **8**, 447.

- Nielsen: Über Bradsot (Gastromycosis ovis). *Mh. Tierheilk.* 8, 56 (1897).
- Nishiura, S.: Über die Immunisierung gegen Rauschbrand mit Kulturfiltraten. *Zbl. Bakter. I Orig.* 91, 401 (1924).
- Nitta, N.: Immunisation against blackleg by means of filtrate of artificial cultures of the bacillus. *Bull. Centr. vet. med. Assoc. Jap.* 1918, Nr 1. *Zit. Schweiz. Arch. Tierheilk.* 62, H. 9 (1920).
- Nöller, W. u. M. Seelemann: Befunde des Fraenkelschen Gasbacillus bei Fällen von Dürener Rinderseuche. *Berl. tierärztl. Wschr.* 1924, 296.
- Novy: Ein neuer anaerober Bacillus des malignen Ödems. *Z. Hyg.* 12, 209 (1894).
- Nürnberg, L.: Die Diagnose und Therapie der puerperalen Infektion mit Fraenkelschen Gasbacillen. *Münch. med. Wschr.* 1925, 1667.
- Okuda, K.: On a soluble toxin produced by B. Chauvoei. *J. jap. Soc. vet. Sci.* 1922, 1.
- Oppermann, Th.: Malignes Ödem bei Schaf und Schwein. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 1913, 81 u. 357.
- Lehrbuch der Krankheiten des Schafes. 3. Aufl. Hannover 1929.
- Ostertag, R. v.: Kommt Rauschbrand beim Pferde vor? Ein Beitrag zur bakteriologischen Feststellung des Rauschbrandes. *Z. Inf.krkh. Haustiere* 3, 95.
- Paarmann: Ein Beitrag zur Frage, ob das Gärungsvermögen ein Mittel zur Unterscheidung von Rauschbrand und Pararauschbrand ist. *Tierärztl. Rdsch.* 1924, 246.
- Peters: Die Bradsot der Schafe in Mecklenburg. *Arch. Tierheilk.* 23, 73 (1890).
- Pfeiler, W.: Die Erkennung der bakteriellen Infektionskrankheiten mittels der Präcipitationsmethode. Berlin: Richard Schoetz 1918.
- Pfeiler, W. u. V. Goerttler: Die Rauschbranddiagnose, durch einen komplizierten Tierversuch dargestellt an einem Falle aus der Praxis. *Zbl. Bakter. I Orig.* 88, 472 (1922).
- — Über den Nachweis der Infektionserreger bei Rauschbrand und rauschbrandähnlichen Erkrankungen durch Untersuchung des Knochenmarkes. *Arch. Tierheilk.* 48, 145 (1922).
- — Kasuistische Beiträge zur Diagnose des Rauschbrandes durch einen komplizierten Tierversuch. *Wien. tierärztl. Mschr.* 10, 241 (1923).
- — Bemerkung zu Zeißlers „Kritischer Beitrag zur ätiologischen Diagnose des Rauschbrandes“. *Wien. tierärztl. Mschr.* 10, 437 (1923).
- Plaut: Agglutinationstechnik und Dunkelfeldbeleuchtung. *Dtsch. med. Wschr.* 1917, Nr 10.
- Proescher, Fr. u. H. Hoffmann: Malignant oedema in swine. *Amer. J. vet. Med.* 1920.
- Profé u. Grüttner: Der Bakterienbefund bei der sog. Dürener Krankheit der Rinder und seine Bedeutung für deren Ätiologie. *Berl. tierärztl. Wschr.* 1925, 209.
- Pust: Kritische Betrachtung über die Literatur der Anaerobier. *Inaug.-Diss.* Hannover 1921.
- Raebiger, H. u. A. Spiegl: Der Rauschbrand der Schafe. *Z. Inf.krkh. Haustiere* 26, 208 (1924).
- Rahne, A.: Beitrag zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Rauschbrandes, zur Impfung und Entschädigungsfrage. *Arch. Tierheilk.* 50, 213 (1923).
- Raßfeld: Bakteriologische Leichenblutuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der obligaten Anaerobier. *Z. Hyg.* 93, 393 (1921).
- Rathmann: Über den Rauschbrand der Schafe. *Inaug.-Diss.* Dresden 1920.
- Ratz, St.: Zwei Fälle von malignem Ödem beim Pferde. *Veterinarius* 1889, Nr. 18. *Ref. Ellenberger-Schütz* 1899, S. 82.
- Rauschbrandimpfungen in Bayern im Jahre 1924. *Münch. tierärztl. Wschr.* 76, 849 (1925).
- Ravenna: La tossine del carbonchio sintomatico e l'endocardite tossica. *Clin. vet.* 1921, 237.
- Ravenna, E.: Immunizzazione et terapia nel carbonchio sintomatico sperimentale. *Clin. vet.* 1922.
- Reed, G. B., G. H. Orr u. C. M. Spence: Action of B. Welchii toxin and other hemotoxins on Erythrocytes in vivo. *J. inf. Dis.* 41, 282 u. 289 (1927).
- Régnier: Note sur le charbon bactérien. *Rev. gén. Méd. vét.* 23, 282 (1914).
- Reuter: Gasbrand des Menschen und Rauschbrand der Tiere. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 1916, 163.
- Zur Frage des Gas- und Rauschbrandes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 1916, 171.
- Gasbrand und Geburtsrauschbrand. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 1916, 335.

- Reuter: Gasbrand, Geburtsrauschbrand und Pferderauschbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1916**, 348.
- Richter, J.: Die wissenschaftlichen Grundlagen der simultanen Impfmethode gegen den Rauschbrand der Rinder. Österr. Wschr. Tierheilk. **1916**, 3.
- Riehlein: Über rauschbrandähnliche Erkrankungen beim Rinde und Pferde. Münch. tierärztl. Wschr. **1929**, 421.
- Robertson, M.: Serological groupings of *V. septique* and their relation to the production of toxin. J. of Path. **23**, 153 (1920).
- Ronca: Der Rauschbrand in den Verdauungswegen. Clin. vet. **1920**, H. 7/9. Ref. Ellenberger-Schütz. Bd. 41 u. 42, S. 24. 1921/22.
- Sulle alterazioni provocate dalle tossine del carbonchio sintomatico. Clin. vet. **1921**, 617. Ref. Ellenberger-Schütz. Bd. 41. 1921/22.
- Ricerche ematologiche nel carbonchio sintomatico sperimentale. Clin. vet. **1921**, 676. Ref. Ellenberger-Schütz. Bd. 41. 1921/22.
- Über die durch Rauschbrandbacillen hervorgerufenen Veränderungen. Clin. vet. **1921**, H. 21/22. Ref. Ellenberger-Schütz. Bd. 41. 1921/22.
- Rottgardt: Die Milch als Nährboden und zur Differenzierung des Rauschbrandbacillus und des *Vibrio septique* von Pasteur. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, 553.
- Zur Rauschbranddiagnose. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 441.
- Rottgardt, A.: Diagnostischer Wert des Präcipitations- und Agglutinationsverfahrens beim Rauschbrand. Zbl. Bakter. **113**, 245 (1929).
- Rudnowsky: Der Rauschbrand der Rinder. Österr. Ver.-Z. **1887**, 46.
- Ruggiero, F.: A proposito di carbonico sintomatico e di edema maligno post partum. Clin. vet. **1913**, 319. Ref. Ellenberger-Schütz. S. 93. 1913,
- Ruppert, F. u. A. Rottgardt: Rauschbrand und kein Pararauschbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34**, 603 (1926).
- Sabella: Bakteriologisch-differentialdiagnostische Untersuchungen bei Geburtsrauschbrand. Inaug.-Diss. Wien 1916.
- Sachweh, P.: Rauschbrand und Gasbrand. Berl. tierärztl. Wschr. **1916**, 64.
- Sanftliche: Der Rauschbrand der Schweine. Internat. agar-techn. Rdsch. **1916**. Ref. Münch. tierärztl. Wschr. **1916**, 798.
- Schattenfroh: Über den Rauschbrand. Tierärztl. Zbl. **25**, 353 (1920).
- Scheele, F.: Die Unterschiede bei der Rauschbrandimpfung mittels flüssiger Kultur und einer solchen mittels Fäden, die mit flüssigem Kulturmaterial imprägniert sind. Inaug.-Diss. Hannover 1917.
- Schlegel: Mitteilungen aus dem tierhygienischen Institut der Universität Freiburg i. Br. 1919. Z. Inf.krh. Haustiere **22**, 245.
- Rauschbrand beim Rind. Mitt. Verbd. bad. Tierärzte **1920**, 49.
- Rauschbrand beim Rind. Z. Inf.krh. Haustiere **22**, 245 (1921).
- Schleich, A.: Zur Frage der Resistenz der Rauschbrandsporen gegen Fäulnis. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1920**, 205.
- Schlemmer, C.: Beitrag zum Vorkommen von Gasbranderreger beim Pferd. Berl. tierärztl. Wschr. **1913**, 905.
- Schlingman, A. S.: A comparison of the causative organisme of la Mancha, Manquina, and European blackleg. J. amer. vet. med. Assoc. **68**, 482 (1926).
- A study of the protective power of the various blackleg immunising agents. J. amer. vet. med. Assoc. **66**, 712 (1924).
- Schlingmann u. Haines: Further cultural characteristics differentiating *B. Chauvoei* from other anaerobes. J. Bacter. **10**, 449 (1925).
- Schmidt, E.: Die Anaerobenflora im Darminhalt und Kot der Meerschweinchen. Inaug.-Diss. Berlin 1921.
- Schmidt, J.: Passive und aktive Immunisierung in der Bekämpfung des Rauschbrandes bei Schafen. Berl. tierärztl. Wschr. **1921**, 193.
- Schmitt (Cleve): Pseudorauschbrand? Malignes Ödem? Rauschbrand? Berl. tierärztl. Wschr. **1915**, 219.
- Rauschbrand beim Fohlen. Berl. tierärztl. Wschr. **1918**, 172.
- Rauschbrand beim Pferde. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1919**, 172.
- Schnürer, J.: Diskussionsbemerkung zum Vortrage Gerlachs „Die Bekämpfung des Rauschbrandes“. Wien. tierärztl. Mschr. **9**, 858 (1922).

- Schnürer, J.: Rauschbrand und Pararauschbrand. Wien. tierärztl. Mschr. **10**, 249 (1923).  
 — Erwiderung. Wien. tierärztl. Mschr. **10**, 436 (1923).
- Schöbl, O.: Weitere Versuche über Aggressinimmunisierung gegen Rauschbrand. Zbl. Bakter. **62**, 296 (1912).
- Schreiber: Bakteriell. und Seruminstitut in Landsberg a. d. W. Die Bekämpfung des Rauschbrandes des Schafe und Rinder mit Sarcovin. Vjber., Okt. **1921**.
- Schütt u. Warringholz: Über die Temperatur rauschbrandkranker Rinder. Berl. tierärztl. Wschr. **1909**, 826.
- Scott, J.: Studies on certain characteristics of *Cl. Chauvoei* and *Cl. oedematis*. J. Bacter. **10**, 265 (1925).  
 — A comparison study of strains of *Cl. Chauvoei* obtained in the U. S. and abroad. J. inf. Dis. **38**, 262 (1926).  
 — A method of increasing the virulence of *B. Chauvoei* by the use of ferric salt. J. inf. Dis. **38**, 511 (1926).  
 — The etiology of blackleg and methods of differentiating of *Cl. Chauvoei* from other anaerobic-organisms found in cases of blackleg. Cornell vet. **18**, 259 (1928).
- Scott, J. P.: Recent investigations on blackleg immunisation. J. amer. vet. med. Assoc. **67**, 623 (1925).  
 — Potency tests for blackleg filtrate and aggresin based on the aggressive action of these products. J. amer. vet. med. Assoc. **64**, 67 (1923).
- Seelemann, M.: Zur bakteriologischen Diagnose der Gasödeme beim Rind und Schaf. Arch. Tierheilk. **52**, 525 (1925).
- Seigneux, v.: Zur bakteriologischen Diagnose des Rauschbrandes. Arch. Tierheilk. **56**, 420 (1927).
- Seitz, F.: Beiträge zur Kenntnis septikämischer Formen des Rauschbrandes und der Ausscheidung und Tenazität des Erregers. Autorref. Münch. tierärztl. Wschr. **1923**, 494.
- Sigwart, H.: Zur Art des Auftretens des Rauschbrandes im südlichen Afrika. Berl. tierärztl. Wschr. **1921**, 304.
- Slavu: Der Einfluß der Atmung in reinem Sauerstoff auf die Rauschbrandbacillen und die Bacillen des malignen Ödems. Arch. vet. (rum.) **7**, 10. Ref. Ellenberger-Schütz, S. 39, 1910.
- Sobernheim, G.: Über Rauschbrand- und Ödembacillen. Berl. klin. Wschr. **1921**, 693.
- Sobernheim, G. u. K. Imaninshi: Immunisierungsversuche mit keimfreien Filtraten und mit Kulturverdünnungen des Ödembacillus (R. Koch). Z. Inf.krkh. Haustiere **27**, 161 (1924).
- Sordelli, A. u. J. Ferrari: Titration des sérums antigénérique. Sérum antihistolytique. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 651 (1928).
- Sohns: Rauschbrand in Niederländisch-Indien. Veearzt Blad. Nederl. Indien **26**, 252. Ref. Ellenberger-Schütz S. 14, 1914.
- Spiegel, A.: Untersuchungen über den Rauschbrand der Schafe. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1920**, 467.
- Steinbrück: Rauschbrand und Gasbrand. Münch. med. Wschr. **1915**, 1660.  
 — Kriegserfahrungen über die Beziehungen des Gasbrandes des Menschen zum Rauschbrand der Tiere. Berl. tierärztl. Wschr. **1918**, 441.
- Stockmann, St.: Further observations on Looping Ill. J. comp. Path. a. Ther. **38**, 282 (1925).
- Theiler, A.: Über Rauschbrand und anderes in Transvaal. Schweiz. Arch. Tierheilk. **36**, 258.  
 — Klinische Beobachtungen aus Südafrika. Schweiz. Arch. Tierheilk. **39**, 103.
- Tillmann: Beiträge zur Kenntnis des Rauschbrandes. Inaug.-Diss. Bern 1909.
- Titze, C. u. A. Weichel: Beitrag zur Erforschung des Bradsot bei Schafen. Arb. ksl. Gesdh.amt **36**, H. 2 (1910).
- Todorowitsch: Untersuchungen über die präcipitierende, agglutinierende und komplementbindende Wirkung des Rauschbrandserums. Inaug.-Diss. Bern 1922. Ref. Zbl. Bakter. I **1923/24**. Ref. **75**, 277.
- Trattner, K.: Interessante Fälle von Gasödem bei Schweinen. Allatorvosi Lapok. **1918**, 141. Ref. Ellenberger-Schütz S. 11, 1918.
- Trenker, A.: Pseudorausbrand bei Rindern. Österr. Wschr. Tierheilk. **37**, 450 (1912).
- Turner, A. W.: Hépatite infectieuse nérosante (Braxy, black disease) du mouton australien. Ann. Inst. Pasteur **42**, 211 (1928).

- Turner, A. W.: Infections necrotic hepatitis (Black disease) caused by *B. oedematiens* in a Cow. Austral. vet. J. **5**, 11 (1929).
- u. J. B. Davesne: *B. oedematiens* et braxy des moutons de Victoria (Australie). C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 921 (1927).
- — Rôle du *B. oedematiens* dans l'étiologie de l'Hépatite infectieuse nécrosante (braxy) du mouton australien. Ann. Inst. Pasteur **41**, 1078 (1927).
- u. M. Weinberg: Le sort des spores du *B. oedematiens* injectées par voie pulmonaire ou intraveineuse. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 558 (1928).
- Uchimura: Experimentelle Untersuchungen zur Biologie des Rauschbrandbacillus. Z. Inf.krkh. Haustiere **1921**, 291.
- Zur Frage der Rauschbrandschutzimpfung. Schweiz. Arch. Tierheilk. **63**, H. 2.
- Untersuchungen über Rauschbrandbakterien. Ein Beitrag zur Kenntnis der pathogenen Anaerobier. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 738.
- Viljoen, P. R. u. J. R. Scheuber: Blackquarter in South Africa: with special reference to improved methods of inoculation. II. u. 12. Report of the Dir. of vet. Education and Research. Pretoria 1926/27.
- Wagener, K.: Prüfung von Rauschbrandimpfstoffen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **32**, H. 6, 61 (1924).
- Die Diagnose des Rauschbrandes. Arch. Tierheilk. **52**, H. 2, 73 (1925).
- Warringholz: Beitrag zur Rauschbranddiagnose. Berl. tierärztl. Wschr. **1908**, 65.
- u. L. Raßfeld: Pathologisch-anatomische und bakteriologische Rauschbrandstudien. Berl. tierärztl. Wschr. **40**, 449 (1924).
- Weiler: Malignes Ödem beim Pferde. Mitt. Ver. bad. Tierärzte **1924**, 25.
- Weinberg, M. u. J. Barotte: L'emploi des toxines formolées dans la préparation des sérums antigangréneux. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 21 (1929).
- — Essais comparatifs de renforcement de l'immunisation antigangréneux des chevaux producteurs de sérum par des substances aspécifiques ou spécifiques. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1921 (1928).
- u. B. Ginsbourg: Données récentes sur les microbes anaérobies. Paris 1927.
- u. M. Mihailenco: *Bacillus oedematiens* et charbon symptomatique. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 709 (1928).
- — Cas de charbon symptomatique sans *B. Chauvoei* ni vibrion septique. C. r. Soc. Biol. Paris, 24. Nov. **1928**.
- — Recherches sur le charbon symptomatique et le *B. Chauvoei*. Ann. Inst. Pasteur **43**, 1408 (1929).
- u. Séguin: La gangrène gazeuse. Paris: Masson & Cie. 1918.
- Weißerrieder: 25 Jahre Schutzimpfung gegen Rauschbrand im Kanton Bern und deren Erfolg (1895—1920). Schweiz. Arch. Tierheilk. **63**, 524.
- Werdt, F. v.: Malignes Ödem. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl. Bd. 4. 1912.
- Witt: Spontaner Rauschbrand der Schafe, Scher-, Gebärmutter- und Euterbrand. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1919**, 171.
- Der Rauschbrand der Schafe und seine Bekämpfung. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1919**, 579.
- u. W. Stieckdorn: Der Rauschbrand des Schafes. Berl. tierärztl. Wschr. **1919**, 527.
- Wittmann: Ödem? Münch. tierärztl. Wschr. **1915**, 592.
- Wöhner: Malignes Ödem der Zunge des Pferdes. Münch. tierärztl. Wschr. **1912**, 412.
- Malignes Ödem bei einer Kuh. Münch. tierärztl. Wschr. **1913**, 704.
- Wolters, K. L. u. Dehmel: Zur Züchtung und Differenzierung der anaeroben Sporenbildner unter besonderer Berücksichtigung der Rauschbrand- und Pararauschbrandbacillen. Zbl. Bakter. **108**, 264 (1928).
- Wulff, F.: Der Rauschbrand beim Pferde. Berl. tierärztl. Wschr. **1911**, 501.
- Über Rauschbrand und rauschbrandähnliche Erkrankungen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1912**, 689.
- Die Rauschbranddiagnose durch Untersuchung der Galle. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1912**, 705.
- Zanolli, C. u. S. W. Catino: Infecciones gangrenosas en caballos producidas por germen anaerobios. Rev. Inst. Bacter. Depart. Nacional Hig. Buenos Aires **4**, 76 (1925).
- u. A. Sordelli: Sur l'identité du charbon symptomatique et de la mancha. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1035 (1924).

- Zanolli, C. u. Sordelli: Identidad del carbuncto sintomatico y de „la mancha“. Rev. Inst. Bacter. Depart. Nacionale Hig. Buenos Aires **4**, 10 (1925).
- Zeißler, Joh.: Zur Züchtung des Bacillus phlegmones emphysematosae Eugen Fraenkel. Dtsch. med. Wschr. **1917**, 878.
- Über die Reinzüchtung pathogener Anaerobier. Z. Hyg. **86**, 52. Dtsch. med. Wschr. **1917**, Nr 48.
- Untersuchungen über die Biologie der Bakterien der Gasödemgruppe usw. Med. Klin. **1918**, 592.
- Die Pferdeblut- oder Schafblut-Traubenzuckeragarplatte als Ersatz für die Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte zur Züchtung der pathogenen Anaerobier. Dtsch. med. Wschr. **1918**, 742.
- Der Rauschbrand und verwandte Erkrankungen der Tiere. Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 5, 107 u. Nr 21, 488.
- Die Differenzierung der anaeroben Gasödem Bakterien. Münch. med. Wschr. **1919**, 622.
- Menschliche Wundinfektionen und Tierseuchen. Z. Inf.krkh. Haustiere **21**, 1 (1920).
- Die Diagnostik der Anaerobensporenbildner. Vortr. 9. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Würzburg **1922**. Zbl. Bakter. I Orig. **89**, 117.
- Die Technik der Anaerobenzüchtung. Handbuch der Technik der Mikrobiologie von Kraus-Uhlenhuth. 2. Aufl., S. 691. Wien u. Berlin: Urban u. Schwarzenberg **1923**.
- Die Bakterien der Erde und der Rohhaut. Collegium **1926**, 21.
- Kritischer Beitrag zur ätiologischen Diagnose des Rauschbrandes. Wien. tierärztl. Mschr. **10**, 433 u. 529 (1923).
- Apparatur zur Anaerobenzüchtung im luftverdünnten Raum. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1928**, 494.
- Die Gasödeminfektionen des Menschen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Kraus-Uhlenhuth. 3. Aufl., Bd. 4, S. 1097. **1928**.
- u. L. Becker: Die Agglutination der anaeroben Bacillen. Zbl. Bakter. **1928**.
- u. Borbe: Wundrauschbrand beim Menschen. Frankf. Z. f. Path. Festschrift für G. Pommer **28**, 455 (1922).
- u. F. E. Kraneveld: Der Bacillus gigas. II. Mitt. Arch. Tierheilk. **60**, 441 (1929).
- u. K. Neller: Anaerobe Wundinfektionen im Frieden. Dtsch. Arch. klin. Chir. **149**, 793 (1928).
- u. Raßfeld: Ätiologische Rauschbrandstudien. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1922**, 300.
- — Rauschbrand- und Pararauschbrandsporen als Pfeilgift. Virchows Arch. **246**, 454 (1923).
- — Die Kohlenhydratspaltung durch die anaeroben Bacillen. Zbl. Bakter. **110**, 24 (1929).
- — Der Bacillus gigas. Arch. Tierheilk. **59**, 419 (1929).
- Ziegler, M.: Über das Vorkommen und die Art des Rauschbrandes im Freistaate Sachsen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1922**, 651.
- Pararauschbrand und Rauschbrand im Freistaate Sachsen. Arch. Tierheilk. **51**, H. 4 (1924).
- Bemerkungen zu den Ausführungen von Levens über Rauschbrand beim Pferd. Tierärztl. Rdsch. **1929**, 7.
- Zeller, H.: Über den gegenwärtigen Stand der Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit keimfreien Filtraten. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 49.
- Diskussionsbemerkung zu Rauschbrand und Rauschbrandschutzimpfungen. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 745.
- Die Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit Rauschbrandkulturfiltraten. Berl. tierärztl. Wschr. **1925**, 385.
- Schutzimpfungen gegen Rauschbrand mit Rauschbrandkulturfiltraten im Jahre 1925. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, 540.
- Zur Schafrauschbrandfrage. Dtsch. tierärztl. Wschr. **34**, 847 (1926).
- Untersuchungen über Rauschbrand. Arb. Reichsgesdh.amt **57** (1926).
- Zschokke, W.: Malignes Ödem beim Pferd. Schweiz. Arch. Tierheilk. **43**, 20.
- Versuche zur Herstellung eines flüssigen Rauschbrandimpfstoffes. Schweiz. Arch. Tierheilk. **1922**, 97.
- Untersuchungen über Rauschbrandaggressine. Schweiz. Arch. Tierheilk. **69**, 357 (1927).

# VI. Bakterienpleomorphismus und Bakterien- entwicklungsgänge<sup>1</sup>.

Von

**E. Klieneberger**-Frankfurt.

Mit 32 Abbildungen.

## Inhalt:

|  | Seite |
|--|-------|
| Einleitung . . . . .   | 499   |
| A. Eigene Untersuchungen . . . . .   | 501   |
| Methodik der Untersuchungen . . . . .  | 501   |
| I. Einfluß äußerer Verhältnisse auf die Bakterienformen . . . . .  | 503   |
| II. Vergleich zwischen den durch Bakteriophagen und den durch Salzzusatz entstehenden Formen . . . . .                                     | 510   |
| III. Nachprüfung von Beobachtungen Almquists und Enderleins . . . . .  | 512   |
| IV. Beobachtung von <i>Azotobacter agilis</i> (Löhnis) . . . . .   | 513   |
| B. Formveränderungen bei Bakterien und ihre Bedeutung nach den Angaben der Literatur. . . . .  | 515   |
| I. Pleomorphismus als Reaktion auf äußere Reize . . . . .  | 517   |
| II. Formveränderungen hervorgerufen durch einen Parasiten der Bakterien (Ph. Kuhn) . . . . .   | 523   |
| III. Formveränderungen und Bakterienentwicklungskreislauf . . . . .  | 527   |
| Almquist S. 527. — Löhnis S. 530. — Enderlein S. 533. — Hort S. 537. — Mellon S. 537. — Hadley S. 539. — Problem der Filtrabilität S. 547. |       |
| Schlußbetrachtung . . . . .  | 549   |
| Literatur . . . . .  | 551   |

## Einleitung.

Der Formenreichtum der Bakterien wird ganz verschieden beurteilt. Nach den Auffassungen dieser Erscheinungen teilt sich im wesentlichen die bakteriologische Welt in zwei Lager. Die einen sehen den Pleomorphismus als eine mehr nebensächliche Erscheinung an, der kein besonderer Wert beizulegen ist und sind geneigt, jede Bakterienart als eine unter sich übereinstimmende Formenwelt anzusehen, die sich unbegrenzt durch Teilung vermehrt; die entstehenden Teilstücke gleichen in den Hauptpunkten der Mutterzelle.

Von anderer Seite wird dem Pleomorphismus der Bakterien eine hohe Bedeutung zugemessen. Die verschiedenen Formen werden als besondere Entwicklungszustände gedeutet; neben der Vermehrung durch Spaltung werden häufig noch andere Fortpflanzungsarten angenommen.

<sup>1</sup> Aus dem städt. hygienischen Universitäts-Institut zu Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. Neißer.)

Die Vertreter der entgegengesetzten Meinungen beschäftigen sich häufig nicht genügend mit den Einwänden ihrer Gegner. Die Bakteriologen, welche den Pleomorphismus zwar nicht leugnen (wie ihnen fälschlich oft vorgeworfen wird), aber als bedeutungslos ansehen, nehmen sich oft nicht die Mühe, genauer den Formenreichtum zu studieren und kritisch die Untersuchungen der „Pleomorphisten“ nachzuprüfen. Diese ihrerseits bemühen sich nicht hinreichend, ihre Behauptungen mit Versuchen derart zu stützen, daß ihre Beobachtungen nicht angezweifelt werden können. Denn auch für ihre Feststellungen gelten die bekannten Worte, mit denen R. Koch sich über die „Abänderung pathogener Organismen in unschädliche und umgekehrt“ ausspricht; sie liegen durchaus im „Bereich der Möglichkeit“, aber „bei der außerordentlichen Tragweite einer solchen Tatsache“ können sie „nur dann von der Wissenschaft als vollgültig angenommen werden, wenn sie in exakter Weise bewiesen und über jeden Zweifel erhaben sind“. Und es handelt sich auch hier um Behauptungen von größter Wichtigkeit, denn wenn sich für jede Gattung z. B. bestimmte Zyklen aufeinanderfolgender Formen feststellen ließen, so hätten diese Tatsachen die größte Bedeutung für die Bakteriensystematik, für die bakteriologische Diagnose, für die Fragen der Variabilität, sowie für unser Verständnis der Pathogenität der Bakterien und für das Problem der Entstehung von Epidemien.

Um ein Urteil darüber zu gewinnen, inwieweit hier schon eindeutige Beobachtungen vorliegen, inwieweit es sich aber um unbewiesene Theorie handelt, habe ich mich in eigenen Untersuchungen mit den Formverschiedenheiten der Bakterien beschäftigt und dann die wichtigsten in der Literatur vorliegenden Arbeiten, die diese Fragen behandeln, an Hand dieser Untersuchungen und Nachprüfungen einer kritischen Durchsicht unterzogen.

Zunächst gebe ich einen kurzen Überblick der hauptsächlichsten Deutungen der Formverschiedenheiten der Bakterien. Die Auffassungen lassen sich, wenn man nur das Wesentliche beachtet, in drei Gruppen zusammenfassen:

1. Nach der ersten Ansicht wird die Form des Bacteriums als Reaktion auf die Einflüsse der Umgebung angesehen. Prägnant drückt H. Hammerl am Schluß seiner eingehenden Untersuchungen über die Salzformen der Bakterien diese Anschauung aus in den Sätzen: „Man kann demnach sagen, daß auch unter physiologischen Verhältnissen die Gestalt eines Mikroorganismus nicht etwas absolut Feststehendes ist, sondern vielmehr als eine Art Gleichung angesehen werden kann, auf deren einer Seite die verschiedenen äußeren Lebensbedingungen, ferner die Zusammensetzung des Protoplasmas, die Beschaffenheit der Membran und dergleichen zu setzen sind, während auf der anderen Seite der Gleichung die daraus resultierende Form zum Ausdruck kommt.“ Es ist demnach die Meinung der Autoren, die ich zu Gruppe 1 rechne, daß es sich bei den Formverschiedenheiten der Bakterien um Reaktionen der Bakterienzelle auf wechselnde äußere Bedingungen handelt.

Die Anhänger der zweiten und dritten Ansicht („Pleomorphisten“) legen der Vielgestaltigkeit der Bakterien eine ungleich höhere Bedeutung bei als die Vertreter der eben geschilderten Auffassung, wenn auch ihre Erklärungen des Pleomorphismus stark voneinander abweichen.

2. Die Formveränderungen der Bakterien werden nach der zweiten Auffassung hervorgerufen durch einen Parasiten der Bakterien. (Hauptvertreter dieser Ansicht ist Ph. Kuhn. Auch d'Herelles Deutung

des nach ihm benannten Phänomens kann von diesem Standpunkt aus betrachtet werden.) Nach dieser Vorstellung lebt gewissermassen in Symbiose (denn zwischen Parasit und Bakterien kommt es meist zu einem Gleichgewichtszustand) mit den Bakterien ein protozoenähnliches Gebilde, das fast in jeder Kultur vorhanden ist, und welches die Bakterien befällt wie der Malariaparasit das Blutkörperchen. Die Parasitenzelle macht im Bacterium eine Entwicklung durch (Teilung, geschlechtliche Vorgänge, Bildung von Fortpflanzungsprodukten, die aus den Bakterien austreten und andere von neuem befallen), welche eine Reihe von Formveränderungen der Bakterien bedingt. Die Bakterien selbst können sich nur durch Zweiteilung vermehren. Der Parasit dagegen besitzt einen komplizierten Entwicklungskreislauf und ist durch diesen Ursache des von uns beobachteten scheinbaren Bakterienpleomorphismus.

3. Nach der dritten Auffassung sind es die Bakterien selbst, die einen Entwicklungskreislauf durchmachen. Sie besitzen ähnlich manchen Pflanzen und Tieren verschiedene Fortpflanzungsarten, und es entsprechen ihren Vermehrungsprodukten besondere Gebilde. Die bekannte Form einer Gattung, die wir die typische zu nennen pflegen, ist nur ein Stadium besonderer Art, es wird durch andere (atypische), in die es übergeht, abgelöst; mehrere Generationen, durch verschiedene Fortpflanzungskörper und -arten (geschlechtlich und ungeschlechtlich) als Zwischenglieder miteinander verknüpft, wechseln ab, bis schließlich die „typische“ Form wiedererreicht wird und der Kreislauf zur Kette geschlossen ist. Im einzelnen weichen die Vorstellungen der verschiedenen Autoren, die diese Anschauung vertreten (Almquist, Löhnis, Enderlein, Hort, Mellon, Hadley u. a.), voneinander ab, aber allen gemeinsam ist die Ansicht, daß die Bakterien einen Entwicklungskreislauf besitzen, der sich in ihrem Pleomorphismus kundgibt.

Ehe ich zur eingehenderen Besprechung einzelner Theorien und Arbeiten übergehe, schildere ich kurz die eigenen Untersuchungen. Diese betreffen, gemäß der Aufgabe einer kritischen Durchsicht des in der Literatur Vorliegenden, die wir uns gestellt, eine Reihe verschiedener Gegenstände, nämlich:

1. Einfluß äußerer Bedingungen auf die Bakterienformen, wobei insbesondere die Wirkung von Salzzusätzen, Giften, verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen und wechselnden Nährbodenbedingungen studiert wurden.

2. Vergleich zwischen den durch Bakteriophagen und den durch Salzzusatz entstehenden Formen.

3. Untersuchung verschiedener Bakterienarten nach den Angaben von Almquist und Enderlein.

4. Beobachtung von *Azotobacter agilis* nach Löhnis.

## A. Eigene Untersuchungen.

### Methodik der Untersuchungen.

Die erste Vorbedingung für Studien über Bakterienpleomorphismus sind naturgemäß absolut sichere Reinkulturen. Im allgemeinen wird zur Gewinnung solcher Kulturen eine mehrfach hintereinander ausgeführte Isolierung einzelner Kolonien von Gußplatten ausreichen. Um der oft aufgestellten Forderung von „Einzellkulturen“ zu genügen, wurden

trotzdem noch mehrmals Kulturen, deren Entwicklung aus nur einem Bacterium beobachtet worden war, nach der Methode von J. Ørskov hergestellt und zur Untersuchung herangezogen, ohne daß hierdurch besondere Ergebnisse erzielt wurden.

Wichtig war für unsere Untersuchungen dauernde vergleichende Beobachtung von lebenden, sich entwickelnden Kulturen und entsprechenden gefärbten Präparaten. Beide Untersuchungsarten bedürfen besonderer, möglichst feiner Methoden. Da für die Lebendbetrachtung, die sich über längere Zeiträume hinziehen kann, die Ernährungs-, Feuchtigkeits- und Atmungsbedingungen günstig gestaltet werden müssen, ist die sonst oft geübte Beobachtung im hängenden Tropfen in einem Minimum von Nährsubstanz und unter Luftabschluß meist völlig ungenügend. Am besten für solche Untersuchungen erwies sich uns die von Ph. Kuhn<sup>1</sup>, G. Lutz u. a. empfohlene Beobachtung der Kulturen in Petrischalen auf nicht zu dicker, möglichst klarer Nährbodenschicht, wozu meist Nähragar verwendet wurde. Zur Betrachtung der auf dem Nährboden ausgesäten Bakterien wurde das Zeißsche Objektiv E mit 60facher Eigenvergrößerung und Korrektur zur Benutzung ohne Deckglas in Kombination mit 7- oder 10fachem Kompensationsokular verwendet und so eine 420- bzw. 600fache Vergrößerung erzielt. Da es oft notwendig war, die gleiche Stelle einer Kultur längere Zeit hindurch zu beobachten, wurde diese durch eine beliebige Tuschezeichnung<sup>2</sup> mit der Platinnadel markiert, das Tuschebild bei zwei verschiedenen Vergrößerungen skizziert und die Lagerung der zu beobachtenden Bakterien mit starker Vergrößerung genau aufgezeichnet. Nach einiger Übung gelang es schnell, die so markierte Stelle nach gewissen Zeitabständen wieder zu finden; auch konnten so ohne allzu große Mühe Einzelkulturen gewonnen werden. — Zweckmäßig ist es, dicht gewachsene Bakterienkulturen, anstatt sie im hängenden Tropfen zu betrachten, wo die Formen oft nicht scharf eingestellt werden können, mit etwas Flüssigkeit vorsichtig und dünn auf frischen Agarplatten auszustreichen, und sie mit dem angegebenen starken Trockensystem zu besichtigen. Bei langer Untersuchungsdauer ist naturgemäß die Gefahr der sich einschleichenden Verunreinigungen, besonders in Form der störenden Schimmelpilze, groß. Dies zu vermeiden, legte ich eine Anzahl gleicher Plattenkulturen vorsichtig an und verschloß sie mit Plastilin, um sie im Verlauf von Wochen und Monaten nach und nach zu öffnen und in die Untersuchungen einzubeziehen.

Zur Vergleichung der Kulturen im gefärbten Zustand mit den lebenden Bakterien wurden Klatschpräparate angefertigt; diese mußten möglichst schonend fixiert werden; hierfür kam die gewöhnliche Hitzefixierung nicht in Betracht; ich benutzte die von Ph. Kuhn angegebene Agarfixiermethode; danach wurden als Fixierungsmittel gesättigte, warme Sublimatlösung und Bichromat-Essigsäure verwendet. Auch andere Fixierflüssigkeiten, z. B. Flemmingsche Lösung (Chrom-Osmium-Essigsäure) wurden versucht. Die Kuhnschen Fixierungsflüssigkeiten erwiesen sich als besonders brauchbar. Als Färbungsmittel wurde häufig Giemsalösung verwendet; gute Bilder gab auch rotstichiges, 10fach verdünntes Methylenblau. — Um Kernfärbung zu erzielen, wurden Versuche mit dem Flemmingschen Dreifarbenverfahren (Safranin, Gentiana, Orange) angestellt; hier mußte natürlich das sonst für Schnitte größerer botanischer und zoologischer Objekte gebräuchliche Verfahren modifiziert werden; es gelang schließlich unter Weglassung des Orange — wodurch stets eine Überfärbung erzielt wurde — eine verwendbare Doppelfärbung, mit der sich z. B. der Bacillenleib der Azotobacterstäbchen rötlich-violett, die darin enthaltenen Körnchen tiefdunkelrot färbten. Die Färbung wurde in folgender Weise ausgeführt: Etwa 16 Stunden langes Vorfärben mit Safranin, Abspülen in Wasser, etwa 8 Stunden langes Nachfärben mit Gentianaviolett, kurzes Differenzieren mit Säurealkohol und 1 bis mehrere Minuten langes Differenzieren in 96% igem Alkohol, bis die Präparate bei Vermeidung völliger Entfärbung blaß werden.

Die von den lebenden Kulturen angefertigten Zeichnungen habe ich in ihren Umrissen bei 420- oder 600facher Vergrößerung mit Hilfe des Abbéschen Zeichenapparates gezeichnet.

<sup>1</sup> Bei diesen Untersuchungen waren die persönlichen Anregungen von Herrn Prof. Ph. Kuhn von großem Nutzen.

<sup>2</sup> Tusche für bakteriologische Zwecke nach Burri, E. Wagner, Hannover.

## I. Einfluß äußerer Verhältnisse auf die Bakterienformen.

Im ersten Teil meiner Untersuchungen beschäftigte ich mich mit dem Einfluß der Außenbedingungen auf die Gestalt der Bakterien. Die Versuche erhielten Richtung durch die Frage: Welche Bedingungen muß man wählen, um möglichst atypische Formen zu bekommen?

Zunächst wurde die alleinige Wirkung von Salzzusätzen zum Nährboden geprüft. Daß diese stark formverändernd auf Bakterien wirken, ist altbekannt. Die Vertreter der ersten von uns geschilderten Ansicht stellen sich vor, daß physikalisch-chemische Reaktionen der Salze diese Veränderungen bedingen, während die Pleomorphisten behaupten, daß sie die Entwicklung von Kreislaufformen — sei es des Parasiten oder der Bakterien — begünstigen.

Die Versuche zum Studium des Salzeinflusses auf die Bakterienformen wurden mit einem typischen *Bact. coli* begonnen. Da Lithiumion nach den Angaben der Literatur besonders große Wirkung auf die Gestalt der Bakterien besitzt, berücksichtigte ich zunächst hauptsächlich Lithiumsalz<sup>1</sup>. Das Wachstum von Kulturen auf Nähragar mit Lithiumchloridzusatz wurde mit dem auf normalem Agar am lebenden Objekt und im gefärbten Präparat verglichen.

Der Lithiumzusatz macht in einem Prozentsatz von 2—3 zu 100 seinen schädlichen Einfluß stark geltend. *Bact. coli* wächst mit so hohen Zusätzen, wenn keine Lithiumgewöhnung eingetreten ist, nicht mehr, andere Bakterien sind noch empfindlicher. Bei etwa 1%igem Lithiumzusatz wächst *Bact. coli* zuerst mit Hemmung auf normalem Fleischwasserpeptonagar ( $p_H = 7,2-7,4$ ), bildet aber nach 12—15 stündiger Bebrütung meist einen dichten Rasen, während bei geringerem Lithiumgehalt die Wachstumshemmung aufgehoben ist.

### Typische Entwicklung der Lithiumkultur von *Bact. coli*.

a) Lebendbeobachtung: Auf einer 1%igen, mit Kolibakterien besäten Lithiumchloridagarplatte tritt schon innerhalb der ersten Stunde (bei 37° C) Vermehrung ein, zuerst zeigen die Stäbchen keine Veränderungen, aber wie die Teilungen fortschreiten, werden sie kürzer und dicker, dann rundlich, fangen an, immer mehr anzuschwellen und teilweise auch unregelmäßige Gestalt anzunehmen. Nach etwa 4 Stunden (37° C) treten angeschwollene Formen verschiedener Größe auf, darunter auch kleine kugelförmige oder eckige Stäbchen; schließlich erwecken die Komplexe kleiner Kolikolonien den Eindruck eines Zellgewebes mit Einzelementen von zum Teil 10  $\mu$  Durchmesser. Die gequollenen Formen liegen dicht aneinander und haben sich da, wo sie zusammenstoßen, abgeplattet; in ihrem Inneren befinden sich Tröpfchen oder Körnchen von stärkerem Lichtbrechungsvermögen, die ihrem Aussehen nach den Vakuolen von Pflanzenzellen oder Protozoen zu gleichen scheinen; auch Größerwerden solcher Vakuolen läßt sich beobachten<sup>2</sup>. Die großen Formen werden bei weiterer Bebrütung zum Teil allmählich blasser, manche scheinen zu zerfließen und sich aufzulösen<sup>3</sup>.

b) Beobachtung an gefärbten Präparaten: In dem nach Kuhn fixierten, mit Giemsalösung gefärbten Präparat läßt sich die Veränderung der Formen ebenfalls gut verfolgen. Die geschwollenen jungen Formen sind fast durchweg gut färbbar, zwischen ihnen liegen kleinere, auch sind stets schmale Stäbchen vorhanden. Nach etwa 12 Stunden Bebrütung fallen große, tiefviolett gefärbte neben blaßblauen Formen auf, in denen man oft eine Struktur erkennen kann; einzelne Stellen der blauen Formen färben sich mit dem

<sup>1</sup> Mit Zusatz von Lithiumsalz zum Nährboden arbeitete insbesondere Ph. Kuhn, s. S. 523.

<sup>2</sup> Komplexe geschwollener Zellen sind abgebildet in den Zeichnungen Abb. 2, 23, 24 und im Photogramm Abb. 18. (Die Abbildungen stehen auf den Seiten 543—548.)

<sup>3</sup> Siehe Rand des Photogramms Abb. 18.

Azur der Giemsalösung rot und können dem Aussehen nach mit Kernelementen verglichen werden, während die großen Formen an Amöben oder Protozoen erinnern. Auch im gefärbten Präparat sehen manche Zellen in diesem Stadium wie in Auflösung begriffen aus und stellen häufig rötlich gefärbte Massen dar<sup>1</sup>; auch hier finden sich zwischen den großen Formen kleine rundliche, in der Regel distinkt und dunkel gefärbte Zellen.

### Verkleinerung der Zellen in der älteren Kultur.

Bei längerer Bebrütung verschiebt sich allmählich das Verhältnis zwischen großen und kleinen Formen zugunsten der kleinen. Nach Versuchen, die im folgenden noch beschrieben werden, scheint den Riesenformen, wenigstens zum Teil, die Fähigkeit der Weitervermehrung zu fehlen (sie lösen sich auf und verschwinden), während die kleineren und mittleren geschwollenen Formen diese Fähigkeit noch besitzen. Je länger man die Lithiumplatten bebrütet, um so mehr nehmen die kleinen und ganz kleinen rundlich-eckigen Formen überhand, auch am Rand der älteren Lithiumagarkolonien sieht man gewöhnlich kleine kokkoide Gebilde. Man könnte annehmen, daß insofern eine Auslese stattfindet, als die durch die Lithiumwirkung zu stark vergrößerten, von Flüssigkeitsvakuolen durchsetzten und vermehrungsunfähigen Formen zugrunde gehen, während die kleineren Formen mit immer kleiner werdenden Teilprodukten von annähernd kugelförmiger Gestalt sich weiter vermehren. Zwischen diesen kokkoiden Formen finden sich fast stets einzelne kleine Stäbchen.

### Lithiumgewöhnung.

Die auf den älteren Lithiumplatten sich entwickelnde Generation kleiner, kugelförmig-eckiger Gebilde besitzt schon eine gewisse Lithiumfestigkeit. Überimpft man sie weiter auf Lithiumagar, so kann man den Lithiumgehalt von Überimpfung zu Überimpfung steigern, ohne daß das Wachstum ausbleibt. Schon nach mehreren Passagen wuchsen unsere Kulturen dicht auf 8%igem Lithiumagar, der eine lithiumgewöhnte Kultur gänzlich hemmt. Man sieht auch bei weiteren neuen Überimpfungen auf Lithiumnährböden stets in der ersten Wachstumsperiode größere und etwas geschwollene Formen entstehen, die allerdings, ohne Steigerung des Lithiumgehaltes, nicht so abnorm groß werden wie bei Kulturen, die noch nie mit Lithium in Berührung gekommen sind, bald danach geht die Kultur in kleinere Formen über<sup>2</sup>. Im ganzen wurden 30 Lithiumagarpassagen hintereinander mit einem Kolistamm ausgeführt.

Wählt man den Lithiumgehalt kleiner als 1% (0,3, 0,1%), so sieht man ebenfalls Formveränderungen vor sich gehen, aber die atypischen Formen entwickeln sich in kleinerer Anzahl und schwellen durchschnittlich weniger stark an. Die Ausbildung abnormer Formen geht also dem Lithiumgehalt parallel.

Die Temperatur spielt eine Rolle für die Entstehung der pleomorphen Zellen durch Lithiumwirkung; bei niedriger Temperatur findet eine stärkere Entwicklung großer Formen statt als bei Brutschranktemperatur; deshalb wurden in vielen Versuchen die Kulturen bei Zimmertemperatur gehalten.

### Entwicklung der Kolikultur auf normalem Nährboden.

Auch die normale Kultur zeigt einen gewissen Rhythmus in der Entwicklung der Formen. Die zunächst ausgesäten kleinen Stäbchen einer alten Kultur werden im Verlauf von Teilungen größer, bis ein gewisses Maximum erreicht ist. Bei längerer Bebrütung werden die Stäbchen wieder kleiner, so daß man auf älteren Agarplatten durchschnittlich kleinere Formen findet als in jungen Kulturen. Mit dieser Verschiedenheit der Bakteriengröße beschäftigt sich K. A. Jensen (1928) in seiner lehrreichen Arbeit über das Wachstum des *Kolibacillus*. — Auch in den normalen Kolikulturen zeigen sich nicht ausschließlich

<sup>1</sup> Vgl. die farbige Abb. 26.

<sup>2</sup> Abb. 4 zeigt die Zellen einer Kultur von *Bact. coli* auf 8%igem Lithiumagar nach Lithiumagarpassagen, Abb. 3 gibt die Generation kleiner Zellen wieder, die nach 24stündiger Bebrütung auf Lithiumagar aus einer durch Passagen an dieses Salz gewöhnten Kultur entsteht.

Stäbchen. Durchsucht man sie genau, so findet man, abgesehen von vereinzelt geschwollenen Stäbchen, ab und an kugelförmige Zellen, größer oder kleiner, manchmal in kleinen Gruppen zusammenliegend; allerdings erreichen sie niemals auch nur annähernd die Größe der Lithiumformen. — Auch in der Färbbarkeit unterscheiden sich die Zellen einer Normalkultur voneinander.

### Entwicklung von Vibrionen auf Lithiumagar.

Um den Einfluß des Lithiumsalzes zu studieren, wurde außer der untersuchten Koltkultur ein Stamm von *Vibrio Metschnikoff* genauer, lebend auf der Agarplatte und in gefärbten Präparaten, untersucht<sup>1</sup>. Die Untersuchung ergab, daß *Vibrio Metschnikoff* auf Lithiumagar eine entsprechende Entwicklung durchmacht wie *Bact. coli*. Die Bakterienzellen werden kürzer im Laufe einer Anzahl von Teilungen, dann schwellen sie an; in ihrem Innern entstehen Vakuolen; schließlich geht ein Teil der Riesenformen zugrunde, während aus den anderen Zellen, besonders den mittelgroßen und kleinen durch weitere Zellteilungen eine Generation auf Lithiumagar gut wachsender, sehr kleiner, rundlich-eckiger Zellen hervorgeht.

### Weiterentwicklung der Riesenformen.

Zur Entscheidung, ob es sich bei den Salzformen um besondere Bakterien- oder Bakterienparasitenstadien oder nur um Formveränderungen, bedingt durch chemisch-physikalische Ursachen handelt, war Beobachtung der Weiterentwicklung der großen und kleinen Lithiumformen besonders wichtig. Es wurden zu diesem Zweck von eintägiger Lithiumagarkultur verschiedene Zellen auf gewöhnlichen Agar überimpft. Die isoliert liegenden Formen der dünn besäten Platten wurden mit dem starken Trockensystem betrachtet und große von Vakuolen durchsetzte Gebilde bis zu 10 Stunden lang beobachtet; eine Anzahl solcher Zellen veränderte sich in dieser Zeit nicht, andere wurden immer durchsichtiger und waren nach 8—10 Stunden nur noch undeutlich zu sehen; sie lösten sich auf. Keine der beobachteten, allein liegenden Riesenformen vermehrte sich. Die mittleren und kleinen Formen streckten sich auf dem normalen Nähragar, teilten sich — sofern sie geschwollen waren — zunächst meist anormal, so daß bizarre Verzweigungen, Hirschgeweihsformen, verschlungene Fäden u. dgl. entstanden<sup>2</sup>. Bald sah man von diesen Gebilden Stäbchen sich abschnüren, die nach einer Anzahl von Teilungen kleine Gruppen bildeten, welche zu normalen Kolonien auswuchsen. — Die einzeln liegenden Riesenformen wurden so stets nach einiger Zeit überwuchert und konnten dann nicht weiter beobachtet werden.

Ebenso wie auf Normalagar wurde Material von gut entwickelten Lithiumkulturen mit großen Zellen auf Lithiumagar übertragen und die Entwicklung der einzelnen Formen

<sup>1</sup> Abb. 5 gibt normal gestaltete Vibrionen auf gewöhnlichem Nähragar nach 2½ Stunden Bebrütung wieder; ein Vergleich mit Abb. 6 zeigt, wie die gleichen Vibrionen nach ebenso langer Bebrütung auf 1/2 0/0 igem Lithiumagar bereits ihre Form verändert haben und zu gedrunghenen Stäbchen geworden sind; in Abb. 7 sieht man die Weiterentwicklung zu ganzen Komplexen atypischer, geschwollener Formen, daneben sind noch reichlich Stäbchen verschiedener Gestalt sowie einzelne unveränderte Vibrionen vorhanden, in Abb. 8 und 9 kann der Fortschritt in der Ausbildung atypischer Formen weiter verfolgt werden; Bezirke rundlicher Zellen, zum Teil mit Vakuolen erfüllt, haben sich gebildet; an anderen Stellen sieht man zwischen langgestreckten Zellen zwiebel förmige Anschwellungen, in Abb. 10 erkennt man große Zellen, die reichlich von Vakuolen durchsetzt sind, auch kleine Stäbchen sind vorhanden, Abb. 11 gibt einen Teil der Vibrionenkultur nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wieder; ein Teil der großen Formen hat sich aufgelöst, an anderen Stellen der Kultur finden sich, wie Abb. 12 zeigt, kleinere, angeschwollene, rundlich-eckige Zellen, während Abb. 13 eine 4tägige Vibrionolithiumkultur darstellt, die hauptsächlich aus sehr kleinen, rundlich-eckigen Zellelementen besteht.

<sup>2</sup> Abb. 28 gibt solche merkwürdige Entwicklungen von Lithiumformen auf normalem Agar wieder; Photogramm Abb. 17 zeigt rechts eine Geweihsform, Photogramm Abb. 19 eine sich streckende und im Beginn der Verzweigung sich befindende große Lithiumform, die auf normalen Nährboden übertragen wurde.

beobachtet, auch hier blieben die Riesenformen entweder unverändert liegen oder lösten sich auf, während kleinere Formen sich weitervermehrten.

Die bis jetzt mitgeteilten Beobachtungen über die Lithiumwirkung sind in Kürze die folgenden:

1. Durch den Lithiumeinfluß schwellen von Zellteilung zu Zellteilung die Formen an.

2. Bei Übertragung der Bakterien von Lithium- auf Lithiumnährböden beginnt das Spiel bis zu gewissem Grade von neuem; doch tritt nach einiger Zeit eine Gewöhnung ein, die sich in geringerem Schwellen und Auftreten kleiner lithiumfester Formen äußert.

3. Die Riesenformen sind unfähig zur Weiterentwicklung, sie sterben unter Auflösung ab.

4. Je stärker die Lithiumkonzentration, je größer die Zahl abnormer Formen.

5. Bei Übertragung auf normale Nährböden verwandeln sich die noch entwicklungsfähigen mittleren und kleineren Formen unter Streckungen (wobei oft bizarre Formen entstehen) in normale Stäbchenkolonien zurück.

Es sei hier noch hinzugefügt, daß Zerfall der großen Zellen in Körnchenhaufen und Verschmelzungen verschiedener Formen miteinander nicht beobachtet wurden.

Die einfachste Erklärung finden diese Beobachtungen nach meiner Auffassung durch die Annahme, daß Lithiumsalz, welches in stärkerer Konzentration das Wachstum völlig hemmt, als Gift in die Zellen eindringt und sie zu hypertrophischem Wachstum reizt. Die zu stark veränderten Zellen gehen zugrunde. Eine gewisse Gewöhnung tritt wie bei allen Giften ein. Sobald der Giftreiz aufhört, sehen wir die Bakterien unter Streckungen wieder in normale Formen übergehen. Die Fortsetzung der Untersuchungen brachte weitere Klärung.

Die an verschiedenen Bakterienstämmen (Koli, Parakoli, Ruhr, Typhus, Paratyphus) auf Lithiumagar gemachten Beobachtungen zeigten, daß alle zur Bildung abnormer Formen unter diesen Bedingungen neigen, daß sie sich aber im Grade ihrer Reaktionsfähigkeit unterscheiden, sowohl Wachstums- hemmung wie auch Bildung atypischer Zellen betreffend. Diese Eigenschaft ist der verschiedenen Beeinflussbarkeit einzelner Stämme durch Gifte vergleichbar. Ein Zusammenhang zwischen bakteriophagischer Resistenz und Lithiumfestigkeit ließ sich an den untersuchten Stämmen nicht feststellen. — Es sei hier auch bemerkt, daß wir im Gegensatz zu Ph. Kuhn aus Abschwemmungen von Lithiumkulturen Bakteriophagen nicht gewinnen konnten.

### **Einfluß verschiedener Salze und Bakteriengifte auf die Bakterienformen.**

Lithium wirkt in der geschilderten Weise in Verbindung mit verschiedenen Anionen. Die formverändernde Wirkung der Lithiumsalze ist also allein dem Lithiumion zuzuschreiben. Von weiteren Kationen wurden zum Vergleich mit Lithium noch geprüft; Ammonium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Barium. In 1%igen Zusätzen zum Nährboden bewirken Salze dieser Stoffe fast keine Formveränderungen, wohl aber in höheren Konzentrationen. So wurden bei einem Kochsalzgehalt von 4,5% *Vibrio Metschnikoff* Choleravibrionen und Ruhrbacillen im Wachstum leicht gehemmt; die beiden ersteren zeigten keine hervortretenden Formveränderungen, während die Ruhrbacillen als verdickte atypische Stäbchen wuchsen; auch Magnesium bewirkte bei einer Konzentration

von 4,5% Formveränderungen bei Ruhr- und Kolibacillen<sup>1</sup>; Vibrio Metschnikoff und Choleravibrionen wurden bei dieser Magnesiumchloridkonzentration gehemmt. Ganz besonders reagieren die Ruhrbacillen auf Magnesium<sup>1</sup> mit geschwollenen Zellen, merkwürdigen Schleifen- und Keulenformen. — Auch Calciumchlorid machte erst bei 4,5% Zusatz seinen Einfluß auf die Formen geltend; es traten bei Bact. coli eigenartige Schwellungen mit unscharfen Umrissen (vielleicht ein Kalküberzug?) auf. — Die Versuche zeigen, daß die geprüften Bakterienarten am stärksten durch Lithiumsalz in Form verschiedener Verbindungen beeinflusst werden. Andere Salze wirken erst in viel höheren Konzentrationen und auch da nicht in dem gleichen Maße formverändernd. Möglicherweise sind einzelne Bakterienarten der Wirkung bestimmter Salze vor allem zugänglich. — Beim Vergleich des Einflusses der verschiedenen Salze ist zu bedenken, daß Lithium ein kleines Atomgewicht besitzt, und daß daher bei Verwendung gleichprozentiger Lösungen mehr wirksame Lithiumionen in der Lithiumsalzlösung vorhanden sind als z. B. entsprechende Ionen in der Natrium- oder Magnesiumsalzlösung. Aber davon abgesehen haben die Lithiumionen eine größere gestaltverändernde Wirkung als die Natrium- und Magnesiumionen, denn auch wenn man von molaren Lösungen ausgeht, übt die Lithiumsalzlösung einen viel stärkeren Reiz aus als entsprechende Natrium- oder Magnesiumsalzlösungen.

Um festzustellen, ob die geprüften Salze der Alkali-Erd-Metalle allein die Bildung atypischer Formen anregen, wurde der Einfluß einiger Bakteriengifte untersucht. Zusatz von Carbolsäure zum Nährboden lieferte im Wachstum gehemmte Kulturen mit den bekannten atypischen Zellen, besonders auch bei Bact. coli mit langen, teilweise ganz verschlungenen Fäden, welche vereinzelt dicke Enden aufwiesen<sup>2</sup>. Also auch hier treten starke Formveränderungen, aber teilweise anderer Art als die durch Lithium, Natrium, Calcium, Magnesium hervorgerufenen auf. — Auf Malachitgrün- und Chininsalzagar bildeten sich keine unregelmäßigen Formen. Sublimat wurde geprüft durch Auftragen einer Öse konzentrierter Lösung auf eine dicht beimpfte Agarplatte, so daß diese weiterdiffundierte und nach Bebrütung eine sterile kreisförmige Fläche entstand, während der übrige Teil der Platte von dichtem Bakterienrasen bedeckt war. Am Rande des sterilen Kreises, der mit dem starken Trockensystem durchmustert wurde, waren leicht angeschwollene Stäbchen zu sehen.

### Salzgehalt und wechselnde Wasserstoffionenkonzentration.

#### a) Bei Verwendung von Normalnährboden.

Da wir die günstigsten Bedingungen für die Entstehung atypischer Formen feststellen wollten, lag es nahe, die Lithiumwirkung bei variierendem  $p_{H}$  zu prüfen.

Diese Prüfung hatte ein überraschendes, sehr wichtiges Ergebnis<sup>3</sup>; sie zeigte, daß nach 16stündiger Bebrütung bei saurer Reaktion (Kultur 1,  $p_{H} = 6,2$ <sup>4</sup>) die Stäbchen normales Aussehen trotz des Lithiumzusatzes haben; bei zunehmendem  $p_{H}$ , aber noch schwach saurer Reaktion (Kultur 2,  $p_{H} = 6,6$ <sup>5</sup>) verdicken sich die Stäbchen, werden rundlich oder langoval; bei neutraler Reaktion (Kultur 3,  $p_{H} = 7$ <sup>6</sup>) ist die Lithiumwirkung schon typisch, wird aber noch ausgeprägter mit weiter steigendem  $p_{H}$ ; bei alkalischer Reaktion (Kultur 4,  $p_{H} = 7,4$ <sup>7</sup>; Kultur 5,  $p_{H} = 7,8$ <sup>8</sup>) erreicht die Anomalie und Hypertrophie der Zellen ihr Maximum; bei noch stärkerem Alkalitätsgrad (Kultur 6,  $p_{H} = 8,4$ ) bleibt die Vermehrung aus. — Gleichzeitig zeigen die Kulturen auf Lithiumnährboden bei saurer Reaktion reichliches Wachstum; je alkalischer die Reaktion (aber noch innerhalb der Grenzen, die sonst dem Bakterienwachstum günstig sind), um so spärlicher sind die Kulturen gewachsen.

Wir schließen: Saure Reaktion hemmt, alkalische Reaktion verstärkt die Wirkung der Lithiumionen.

Diese Erscheinung entspricht offenbar der von N. Leitner aufgefundenen

<sup>1</sup> Vgl. Abb. 1.

<sup>2</sup> Vgl. Braun und Schaeffer; Feiler; Braun und Gersbach (siehe S. 520).

<sup>3</sup> Vgl. Abb. 20, 21, 22, 23, 24, 25. <sup>4</sup> Abb. 20. <sup>5</sup> Abb. 21. <sup>6</sup> Abb. 22. <sup>7</sup> Abb. 23. <sup>8</sup> Abb. 24.

Salz- und Säurehemmung der Metallionenwirkung in oligodynamischen Wässern und dissoziierten stark verdünnten Metallsalzlösungen; auch hier tritt Verminderung der abtötenden Kraft (also Hemmung der oligodynamischen Wirkung) durch Säure bzw. Salz, Verstärkung durch Alkali ein.

Die Weiterbeobachtung der 16stündigen Lithiumagarkulturen von verschiedenem  $p_H$  lieferte nach 3 Tagen folgendes Ergebnis: Auf der dicht bewachsenen Platte 1 ( $p_H = 6,2$ ) finden sich nur noch kleine, kokkoide Formen; Platte 2 ( $p_H = 6,6$ ) zeigt makroskopisch und mikroskopisch fast das gleiche Bild, vielleicht sind die kokkoiden Formen eine Spur größer; auf Platte 3 ( $p_H = 7,0$ ) ist eine große Zahl mikroskopisch kleiner Einzelkolonien entwickelt, die aus großen Formen bestehen und nicht mehr weiterwachsen, außerdem ist Platte 3 übersät von einer Anzahl größerer Schleimkolonien aus kleinen Formen; die mikroskopische Durchmusterung von Platte 4 ( $p_H = 7,4$ ) und 5 ( $p_H = 7,8$ ) ergibt, daß beide Platten von sehr kleinen Zellkomplexen übersät sind, die aus Riesenformen bestehen, sich nicht weiter entwickeln und sogar teilweise in Lösung begriffen sind<sup>1</sup>, über beide Platten verstreut finden sich große, makroskopisch sichtbare Schleimkolonien, die aus sehr kleinen kokkoiden Formen, manchmal untermischt mit einzelnen mittelgroßen, zusammengesetzt sind<sup>2</sup>; Platte 6 ( $p_H = 8,4$ ) läßt nach 3 Tagen winzige kleine Komplexe, aus einigen größeren und einer Anzahl kleiner kokkoider Zellen bestehend, erkennen, makroskopische Kolonien haben sich hier nicht mehr entwickelt.

Nimmt man bei derartigen Versuchen einen kleineren Lithiumgehalt, so treten ebenfalls bei saurer Reaktion keine, bei neutraler und alkalischer Reaktion abnorme Formen auf; aber nach einiger Zeit zeigen alle Kulturen, auch die alkalischen, dichtes Wachstum.

Die Versuche beweisen die große Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für das Wachstum unter Salzeinfluß. Bei saurer Reaktion sind nach eintägigem Wachstum keine Veränderungen durch den Salzgehalt zu bemerken; bei längerer Entwicklung der Kulturen werden die Stäbchen kürzer als auf Agar ohne Salzzusatz und schließlich nehmen sie kokkoide Gestalt an; gleichzeitig ist die wachstumshemmende Wirkung des einprozentigen Lithiumzusatzes vermindert oder fast aufgehoben; es entwickelt sich ein dichter Rasen. Unter den gleichen Bedingungen finden sich bei neutraler Reaktion nur Einzelkolonien, deren Zahl bei alkalischer Reaktion von  $p_H = 7,4$  bis  $7,8$  noch abnimmt, während bei  $p_H = 8,4$  makroskopisch sichtbares Wachstum nicht mehr auftritt. Bei etwa neutraler Reaktion findet also ein Umschwung in der Empfindlichkeit der Kolibakterien gegen Lithium statt; es entstehen geschwollene und atypische Formen in großer Anzahl; die Abnormität der Formen nimmt bei wachsender Alkalität noch zu, bis der sich summierende ungünstige Einfluß von Alkalität und Lithium starke Wachstumshemmung bewirkt. Je größer die Alkalität, um so geringer ist die Weiterentwicklungsfähigkeit der Komplexe großer Formen und um so kleiner die Anzahl nachgewachsener, aus kleinen, kokkoiden Formen bestehender Schleimkolonien. Wählt man den Lithiumgehalt geringer als  $\frac{3}{4}$ —1%, so liegen die Ergebnisse in der gleichen Richtung, nur ist die Wachstumshemmung durch Lithium bei stark alkalischer Reaktion vermindert bzw. aufgehoben.

Es entwickeln sich also immer bei Lithiumanwesenheit und alkalischer Reaktion im ersten Wachstumsstadium anormale Lithiumformen; neue Generationen meist kokkoider Formen lassen die Kulturen in ein Stadium sekundären Wachstums übergehen, das je nach Lithiumgehalt und Alkalität entweder ganz ausbleiben oder in Form weniger schleimiger Einzelkolonien oder als dichter Rasen auftreten kann.

<sup>1</sup> Abb. 14. <sup>2</sup> Abb. 15.

Wirkung von Magnesiumchlorid bei verschiedenem  $p_{\text{H}}$ .

Nicht nur der Einfluß von Lithiumsalz, sondern auch der anderer Metallsalze ist abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. In einem Versuch wurde die Wirkung von Magnesiumchlorid auf das Wachstum von Koli bei verschiedenen  $p_{\text{H}}$ -Werten geprüft. Bei  $p_{\text{H}} = 6,6$  gleichen die Stäbchen den typischen auf Normalagar, bei  $p_{\text{H}} = 7$  sind die Stäbchen verlängert, vibrionen- bzw. spirillenartig gebogen und gewunden; auffallend werden die Veränderungen bei  $p_{\text{H}} = 7,4$  und  $p_{\text{H}} = 7,8$ ; hier treten Verdickungen und kugelförmige Abschnürungen auf.

## b) Bei Verwendung von synthetischem Nährboden.

Um ein klares Bild der Abhängigkeit der Lithiumwirkung von den Nährbodenbedingungen zu erhalten, wurden synthetische Nährböden nach H. Braun verwendet.

Zur Gewinnung verschiedener  $p_{\text{H}}$ -Stufen wurde der für *Bact. coli* geeignete Milchsäure-Ammoniaknährboden mit den von Michaelis angegebenen Gemischen von primärem Kaliumphosphat und sekundärem Natriumphosphat gepuffert bzw. nach den Angaben von E. Speyer zubereitet. Meist wurden diesen Nährböden in fester Form durch Zusatz von ausgewaschenem Agar hergestellt, um Dauerbeobachtung von Plattenkulturen zu ermöglichen. Die Prüfung der Lithiumwirkung auf die Wuchsformen einer auf Milchsäure-Ammoniak-Nährboden gezüchteten Kolikultur bei wechselndem  $p_{\text{H}}$  zeigte, daß auch hier die Stäbchen bei saurer Reaktion keine Formveränderungen nach eintägiger Bebrütung aufweisen; mit steigendem  $p_{\text{H}}$  nehmen sie rundliche Formen an, während sie gleichzeitig anschwellen, die Zellen werden aber nicht so groß wie auf normalem Fleischwasserpeptonagar.

Der Nährstoffgehalt des benutzten synthetischen Agars genügt also nicht zur Entwicklung der maximalen Lithiumformen, weshalb in weiteren Versuchen dem synthetischen Nährboden noch andere Stoffe zugesetzt wurden, um die optimalen Verhältnisse für die Ausbildung der großen Formen zu bestimmen. Es wurde der Einfluß von Traubenzucker, Mannit, Maltose, Saccharose, Aminosäuren als Zusätze zum synthetischen Nährboden untersucht und mit der Wirkung von Pepton und Fleischwasser verglichen.

Das Hauptergebnis dieser Versuche ist folgendes: Bei alkalischer Wasserstoffionenkonzentration und genügendem Vorhandensein von Nährstoffen werden unter Lithiumeinfluß abnorme, geschwollene Formen gebildet, deren Entstehung bei saurer Reaktion ausbleibt; als Nährstoffe, die besonders die Bildung großer Formen begünstigen, kommen Kohlehydrate, Pepton und Fleischwasser in Betracht.

Es ist also nicht nur der Salzeinfluß, sondern auch ein gewisser Gehalt an Nährstoffen zur Ausbildung der großen Formen nötig, während die runde Gestalt auch bei Nährstoffmangel unter Salzwirkung von den Bakterien angenommen wird. — Wenn wir die Lithiumwirkung als Giftwirkung auffassen, so können wir hieraus schließen, daß zum hypertrophischen Wachstum der Zellen nicht nur der Salzreiz, sondern auch genügende Nährstoffmengen nötig sind.

Auch die Feststellung der Abschwächung der Salzwirkung (Li, Mg, ...) durch saure Reaktion, der Verstärkung durch alkalische Reaktion (unabhängig von der Art wie die Reaktion hergestellt wurde<sup>1</sup>), läßt sich am einfachsten erklären unter der Annahme, daß der Einfluß der Salze auf das Bakterienwachstum eine **chemisch-physikalische Funktion** der

<sup>1</sup> Die Reaktionen wurden meist durch Puffer, gelegentlich auch durch Säuren und Laugen hergestellt.

**Metallionen** ist. Die alte „chemisch-physikalische“ Erklärung, welche die Salzformen durch osmotische Druckveränderungen erklären will, kann auf Grund der Versuchsergebnisse ausgeschlossen werden. Denn erstens müßten in diesem Fall die Formen mit vermehrtem Salzgehalt der Außenflüssigkeit kleiner werden anstatt zu schwellen. Aber davon abgesehen<sup>1</sup>, müßte ihr Abnehmen oder Schwellen der Molekularzahl des Nährmediums parallel gehen; das ist aber nicht der Fall, denn die Formen nehmen ab mit dem Sauerwerden der Reaktion, sie schwellen mit dem Alkalischerwerden; die Reaktionen kann man aber auf verschiedene Weise (mit gleichzeitiger Steigerung oder Verkleinerung der Molekularzahl des Mediums) bereiten; beides hat keinen Einfluß auf die Formen, nur der Wert der Wasserstoffionenreaktion selbst ist von Bedeutung. Osmotische Druckveränderungen als Ursache der Veränderung der Zellen durch Salze kommen also nicht in Betracht.

Vielmehr ist die Annahme berechtigt, daß die Metallionen als Gifte auf die Bakterienzellen wirken, die verschiedenen  $p_H$ -Stufen aber die Aufnahmefähigkeit des Bacteriums verändern; bei saurer Reaktion dringen die Metallionen nicht oder wenig in die Zellen ein, die Wachstumshemmung durch 1%iges Lithium bleibt demgemäß aus; bei starker alkalischer Reaktion dringen die Lithiumionen in die Zellen ein, wohl besonders während der Zellteilungen (denn nur sich vermehrende Kulturen zeigen die Salzwirkung), das Protoplasma wird geschädigt, die Zellen nehmen, falls genügend Nährstoffe vorhanden sind, abnorme, geschwollene Gestalt an, die Kulturen werden gleichzeitig im Wachstum gehemmt.

## II. Vergleich zwischen den durch Bakteriophagen und den durch Salzzusatz entstehenden Formen.

E. Wollmann (1925) schildert die besonders bei Shigabakterien (weniger bei Koli) unter Bakteriophageneinfluß entstehenden ovoiden Formen, die enorme Dimensionen (4–5  $\mu$  Breite, 8, 10–15  $\mu$  Länge) annehmen können. Es handelt sich auch hier um geschwollene Zellen, die zum Teil Vakuolen enthalten. Der Inhalt wird granuliert und nach und nach verschwinden die großen Formen, statt dessen kann man Granulationen beobachten. Eine Tatsache, auf die Wollmann hinweist, scheint auch uns von besonderem Interesse, nämlich, daß die hypertrophischen Elemente, welche Zeichen der Bakteriophagenwirkung aufweisen, sich in Teilung zu befinden scheinen. Auch J. da Costa Cruz (1926) beschreibt besonders große Formen, die sich unter bakteriophagischem Einfluß bilden („formes en cigare“). Die Lyse selbst wird als plötzliches Verschwinden von Bakterien geschildert. Im Ultramikroskop wurden Granulationen verschiedener Größe beobachtet, die als Reste gelöster Bakterien aufgefaßt werden. Bemerkenswert sind die von J. Bronfenbrenner (1927) geschilderten Beobachtungen, der die Vergrößerung der phagisch beeinflussten Zellen durch Viscositätsmessungen bestimmte. Er stellte fest, daß das Volumen der Gesamtpopulation um das 6- bis 12fache durch Bakteriophagenwirkung sich vergrößert; nach vollzogener Lyse erreicht die Viscosität wieder

<sup>1</sup> Hammerl (vgl. später) macht eine komplizierte Annahme, um das Größerwerden der Zellen mit steigendem Salzgehalt des Mediums unter der Annahme osmotischer Vorgänge zu erklären.

ihren normalen Stand. Da die Beobachtung der durch Lyse verschwindenden Zellen nicht möglich ist, wurden kinematographische Aufnahmen gemacht, die zeigten, daß zunächst die Zellen schwellen, plötzlich in weniger als 3 Sekunden die Zellumrisse unsichtbar werden, eine amorphe Masse von geringem Lichtbrechungsvermögen zurückbleibt, die im Zeitraum von 1 Minute ebenfalls verschwindet und nur eine Anzahl mehr oder weniger stark lichtbrechender Körnchen hinterläßt. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß vor Beginn dieses Prozesses das Cytoplasma in der Zelle gelöst wird.

Es schien von Interesse, die morphologischen durch Bakteriophagenwirkung hervorgerufenen Veränderungen mit den durch Salzzusatz erzeugten zu vergleichen und den morphologischen Einfluß der Bakteriophagenwirkung mit und ohne gleichzeitigen Salzzusatz zu beobachten.

Verwendet man eine derartige Menge bakteriophagischen Lysats als Zusatz zur Gußplatte, auf welche Kolibakterien dicht aufgestrichen werden, daß diese nach Bebrütung über Nacht steril ist, so tritt in den ersten Stunden eine gewisse Bakterienvermehrung ein; im nach Kuhn fixierten, mit Methylenblau gefärbten Präparat sind stellenweise dicke, tiefdunkelblaue, von einem rötlichen Hof umgebene Stäbchen vorhanden, schon nach 4 Stunden hat die Zahl der Stäbchen stark abgenommen, vereinzelt erscheinen Zwiebelformen und kugelförmige Zellen mit Vakuolen; nach 7stündiger Bebrütung sind kaum noch einige Stäbchen zu finden.

Bei Verwendung einer Lysatmenge, die nach Bebrütung über Nacht einen durchbrochenen Rasen bzw. nur eine größere Zahl von bakteriophagischen Löchern ergibt, setzt zunächst überall eine starke Bakterienvermehrung ein; aber schon nach 4 Stunden kann mikroskopisch die Ausbildung von Löchern beobachtet werden. An den Lochstellen sieht man stets dickere, gequollene Stäbchen und atypische geschwollene Formen, stellenweise auch Mengen von schattenhaften, kaum noch färbbaren Bakterien mit unscharfen Konturen, über denen einzelne, klare, größere, stark färbbare Stäbchen lagern. Nach etwa 7 Stunden findet sich stellenweise dichtes Wachstum; in der Mitte der Löcher und bis zu ihrem Rande liegen wolkige, schwach färbbare Massen, auf denen viele kugelige, teils stärker, teils schwächer färbbare Gebilde und andere leicht geschwollene und atypische Formen wahrnehmbar sind. — In ihrer Gestalt sind die abnormen Formen den Lithiumformen oft ähnlich, in ihrer Größe bleiben sie bei *Bact. coli* durchschnittlich weit hinter ihnen zurück<sup>1</sup>. — Nicht nur bei Stäbchen — auch bei Staphylokokkenlysaten finden sich an den Lochstellen wolkige Detritusmassen, darauf vereinzelt und in kleinen Gruppen etwas geschwollene, stark färbbare Kokken.

Beim Vergleich der bakteriophagischen Wirkung mit der Lithiumwirkung fällt auf, daß der Umschwung in der Wirksamkeit ungefähr bei der gleichen Wasserstoffionenkonzentration, nämlich bei  $p_H = 7$ , eintritt. Bekanntlich wirken bakteriophagische Lysate nicht oder schwach bei saurer Reaktion. Gußplatten, die bei  $p_H = 7$  Lochbildung aufweisen, zeigen bei saurer Reaktion dichtes Wachstum. Mit steigender alkalischer Reaktion wird bei gleichen Lysatmengen die Zahl der Löcher größer, auch können sterile Platten entstehen.

Ein zweiter Vergleichspunkt ist das Auftreten atypischer Formen, besonders von Kugelgestalt. Allerdings ist Zahl, Abnormität und Größe der atypischen Lithiumzellen weit auffallender als die Abnormität der Zellen durch Bakteriophagenwirkung.

Ferner tritt bei beiden Phänomenen eine Art Auflösung von Zellen ein, durch Lithium in geringerem Maße als durch Bakteriophagenwirkung, da hier nur Komplexe großer Formen sich teilweise lösen.

<sup>1</sup> Abb. 27 zeigt eine Lochstelle im Kuhnpräparat (Methylenblau).

Schließlich kann bei beiden Erscheinungen ein sekundäres Wachstum auftreten. Ich erinnere an die Generationen kleinzelliger Elemente auf älteren Lithiumplatten sowie an die bei Kolistämmen entstehenden Schleimkolonien, die aus den gleichen Elementen bestehen und wohl eine gewisse Lithiumfestigkeit besitzen; resistente Schleimkolonien treten ja auch auf Bakteriophagenplatten auf.

### III. Nachprüfung von Beobachtungen Almquists und Enderleins.

E. Almquist benutzte zu seinen Untersuchungen zuerst salzreiche Medien, später trockenen Agar bei niedriger Temperatur, übertrug dann von den 14tägigen und älteren Kulturen Material in Bouillon und beobachtete Weiterentwicklung im hängenden Tropfen. Auch der trockene Nähragar ist, wie betont werden muß, ein salzreiches Medium, da schon der Normalagar — wohl überflüssigerweise nach meinen Erfahrungen —  $\frac{1}{2}\%$  Kochsalz enthält und durch Eintrocknung der Salzgehalt sich steigert. Bei Haltung der trockenen, beimpften Nähragarplatten bei niedriger Temperatur entwickelte sich in unseren Kulturen eine fädige Wuchsform, die Almquist als „Myceloid“ bezeichnet. Nach Übertragung der älteren Typhuskulturen aus diesen Bedingungen in frische Bouillon traten regelmäßig **Kugeln** auf, die häufig an den Enden von Stäbchen sich befanden. Eine Weiterentwicklung dieser Kugeln, Heraussprossen von Stäbchen, wie es Almquist beschreibt, sahen wir niemals. Es ist zu beachten, daß die von Almquist beschriebenen und abgebildeten Erscheinungen zum Teil den von A. Fischer als Plasmoptyse geschilderten Beobachtungen auffällig gleichen. Da es sich bei Almquists Versuchen um Einbringung von Bakterien aus salzreichen Nährböden (trockener Agarnährboden!) in salzärmere (Bouillon) handelt, so liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei den Beobachtungen beider Autoren um die gleichen Erscheinungen handelt. — Jedenfalls muß Almquists Theorie über die Fortpflanzung der Bakterien mit vorsichtiger Kritik aufgenommen werden, wie noch eingehender ausgeführt werden wird.

Vielmehr als Almquists gründliche Untersuchungen fordern G. Enderleins Beobachtungen Kritik heraus. Bei Färbung einer Reihe von Bakterien nach seinen Angaben wurden winzige, sich mit Fuchsin rot färbende Körnchen mehr geahnt als gesehen, ein klares Bild des Bakterienleibes mit den eingelagerten Kernen (Mych) konnte nicht gewonnen werden. Wie Enderlein die Kernteilung (Mychomitose) und gar die Reduktionsteilung (siehe später), die er beide zeichnerisch wiedergibt, beobachtet haben will, ist unerfindlich. Auffällig ist, daß er in seinem Buch eine große Reihe von Zeichnungen, die in 10 000facher Vergrößerung die Objekte darstellen, abbildet, aber weder Photogramme, noch Zeichnungen in üblicher mikroskopischer Vergrößerung veröffentlicht. So scheinen Enderleins Ausführungen über den Aufbau der Bakterienzellen mehr theoretischen Überlegungen als realen Beobachtungen zu entspringen. Auch seine Darstellung der Bakterienkopulation, die er an Choleravibrionen beobachtet haben will, müssen abgelehnt werden; wir legten öfters nach seinen Angaben junge Kulturen in Peptonwasser an und prüften ihre Entwicklung in den ersten 7 Stunden des Wachstums; stets sahen wir im hängenden Tropfen kleinste Formen, die sich zum Teil mit großer Schnelligkeit

bewegten, aber wir fanden ebenso oft schnell bewegliche, größere Stäbchen, manchmal auch zu zweien aneinanderhängend und „schüttelnde Bewegungen“ ausführend. Eine scharf umrissene Gestalt, wie Enderlein sie als Spermit und Oit abbildet, kann — nach unseren Nachprüfungen — mit den besten zu Gebote stehenden Hilfsmitteln nicht erkannt werden. Ich halte es nach meinen Beobachtungen für ausgeschlossen, daß eine Verschmelzung von Formen durch Betrachtung im hängenden Tropfen und eine Kernverschmelzung durch Untersuchung gefärbter Präparate bei den von Enderlein benutzten Kulturen festgestellt bzw. auch nur wahrscheinlich gemacht werden kann. Enderleins Theorien werden später besprochen werden.

#### IV. Beobachtung von *Azotobacter agilis* (Löhnis).

Kulturen eines Stammes von *Azotobacter agilis* (Krälsche Sammlung) wurden 2 $\frac{1}{2}$  Monate lang auf verschiedenen Nährböden gezüchtet und lebend sowie in gefärbten Präparaten untersucht. Es fanden die von Löhnis angegebenen, S. 530 genannten Nährböden Verwendung. Auf Erdextrakt-Mannit-Agar entwickelten sich die Kulturen am besten; ihre Züchtung fand ausschließlich bei Zimmertemperatur statt; Plattenkulturen wurden häufig in feuchter Kammer gehalten, da die *Azotobacter*stäbchen sich oft auf trockenen Nährböden schlecht oder gar nicht weitervermehrten.

Stäbchentypus I und II. Die ersten Untersuchungen wurden mit einer etwa 4 Wochen alten Kultur begonnen, die einen auffallenden Pleomorphismus zeigte und aus großen Stäbchen (Typ I) und sehr kleinen Stäbchen (Typ II) bestand. Die großen Stäbchen traten auf neuem Nährboden bald in Zellteilung ein und entwickelten sich zu kleinen Kolonien aus gleichmäßig großen Stäbchen vom Typus I. Eine Vermehrung der kleinen Stäbchen aus der ersten *Azotobacter*kultur wurde nicht beobachtet. Die großen Stäbchen wuchsen zu einer Kolonie heran, während die kleinen unverändert auf der Agarfläche liegen blieben. Die großen *Azotobacter*stäbchen, die manchmal auch viel länger werden können, sind gramnegativ, lebhaft beweglich, begeißelt. Sie fanden sich einzeln oder zu zweien aneinanderhängend in allen jüngeren Kulturen; sie kommen auch in älteren Kulturen vor, doch finden sich in diesen meist viele kleine Stäbchen vom Typus II.

Mikrocysten. Häufig bilden sich in jungen Kulturen nach etwa zweitägigem Wachstum innerhalb von Bezirken großer Stäbchen des Typus I ovale und rundliche größere Zellformen. Diese größeren Zellen liegen meist nicht in dichtem Verband, sondern sie lassen Zwischenräume frei<sup>1</sup>. Manchmal befinden sich zwischen diesen Zellen auch einzelne von unregelmäßiger Gestalt, die reich an Vakuolen sein können. Die großen, eben beschriebenen Zellen seien als Typus III bezeichnet. Bei älteren Kulturen kann man die Komplexe größerer Zellen, umgeben von regelmäßig gestalteten *Azotobacter*stäbchen, ebenfalls noch häufig finden, nur sind die Zellelemente etwas kleiner geworden. Inmitten kleiner Stäbchen liegen dort rundlich-ovale, hefeähnliche Zellen, die sich offenbar aus den Zellen vom Typus III entwickelt haben; diese Bezirke hefeähnlicher Gebilde finden sich meist reichlich in 7—14tägigen *Azotobacter*kulturen auf Erdextrakt-Mannit-Phosphat-Agar. Diese Zellen, die als die Löhnisschen

<sup>1</sup> Vgl. Photogramm 16.

Mikrocysten aufgefaßt werden müssen, sind kleiner oder größer, hängen in Trauben zusammen oder liegen als kleine Komplexe auf dem Rasen der normalen Azotobacterstäbchen. Im gefärbten Präparat fallen sie durch ihre dicke, meist deutlich wahrnehmbare Membran auf. Sie sind gut und viel stärker färbbar als die sie umgebenden Stäbchen<sup>1</sup>. Die Entwicklung typischer Stäbchen (Typ I) aus den Mikrocysten läßt sich leicht beobachten. Legt man von 7–14 Tage alten Azotobacterkulturen neue Plattenkulturen an, so findet man die ausgesäten Mikrocysten zwischen den Stäbchen ohne Mühe mit dem starken Trockensystem auf. Ihre Streckung und spätere Teilung läßt sich schrittweise verfolgen. In Klatschpräparaten nach Kuhn (Methylenblaufärbung) von einer wenige Stunden alten Kultur besitzen die Mikrocysten außer der dicken Membran noch eine rosa gefärbte Schleimhülle (Kapsel), die erst nach der frischen Aussaat gebildet scheint, vielleicht durch Quellung der Membran bedingt ist. Präparate von 12–24stündigen Kulturen zeigen einen großen Teil der Cysten in Streckung und Teilung. Auch die Teilstücke sind länglich, stäbchenförmig; gestreckte Cysten und Teilstücke sind auch jetzt noch von einem rosa gefärbten Schleimhof umgeben. Die Teilungen schreiten fort, es entstehen typische Azotobacterstäbchen. Auch die kleineren Stäbchen scheinen sich in solchen Kulturen teilweise zu vermehren<sup>2</sup>.

Verschiedene Zellformen mit Körncheninhalt. Überimpft man von einem Nährboden auf einen anderen, von älterer Kultur auf frischen Nährboden oder aus flüssigem Nährmedium auf festen Nährboden, so sieht man häufig nach etwa eintägigem Wachstum viele unregelmäßige, oft birn- und zwiebel förmig angeschwollene und sehr lange Formen. Manchmal entstehen in solchen großen Zellen Vakuolen; einzelne große Zellen scheinen sich unter Umständen aufzulösen, die Membran schwindet. Im gefärbten Zustand sieht man in den großen, atypischen, unregelmäßigen Zellen oft Körnchen, die durch Methylenblau tiefdunkelblaue Farbe annehmen<sup>3</sup>.

In nicht mehr jungen Kulturen findet man häufig zahlreiche kleine, kurze Stäbchen, die in ihrem Innern Körnchen enthalten, einzeln oder zu mehreren in einer Zelle liegend; in den ungefärbten Stäbchen sind sie oft wenig sichtbar, können in Färbungen stärker hervortreten; besonders gut konnten sie verschiedentlich mit Hilfe der angegebenen Modifikationen der Flemmingschen Färbung dargestellt werden<sup>4</sup>; die Stäbchen sind rötlichlila, die Körnchen tiefdunkelrot gefärbt. Aus dem Gelingen dieser färberischen Darstellung sind kaum Schlüsse auf die Substanz dieser Körnchen möglich, keinesfalls können die Körnchen ohne weiteres als Chromatinkörnchen, Zellkerne od. dgl. angesprochen werden.

In älteren Kulturen sind häufig in größerer Anzahl kugel- und blasenförmige Gebilde vorhanden, die stark lichtbrechende Körnchen enthalten und in der ungefärbten Zelle auf der Agarplatte deutlich zu sehen sind. Auch kleine Gruppen freiliegender Körnchen liegen ab und zu in solchen Kulturen. Auch

<sup>1</sup> Abb. 29 zeigt Mikrocysten im mit Methylenblau gefärbten Kuhnpräparat.

<sup>2</sup> Abb. 30 gibt das charakteristische Aussehen einer etwa 24stündigen Aussaat von einer „Mikrocystenkultur“ wieder.

<sup>3</sup> In Abb. 32 sieht man alle Arten abnormer Formen, von Körnchen erfüllt, außerdem Mikrocysten und viele Stäbchen, zum Teil auch von Körnchen erfüllt.

<sup>4</sup> Abb. 31 gibt eine solche Stäbchenkultur wieder.

die Azotobacterzellen vom Typus I enthalten oft schon in jüngeren Kulturen lichtbrechende Körnchen, die häufig an einem Pol der Zellen sich befinden.

Viele solcher Körnchen, freiliegend und in Zellen eingeschlossen, wurden auf Agarplatten längere Zeit hindurch (bis 3 Tage lang) beobachtet. Niemals ließ sich eine Weiterentwicklung freier oder eingeschlossener Körnchen beobachten. Von einer Kultur, die reich an Körnchen war, wurde eine Aufschwemmung gemacht, diese in sechs Portionen geteilt und jede Portion gesondert durch eine Chamberlandkerze L 5 filtriert. Die Filtrate wurden in je drei verschiedene Nährböden auf Röhren verimpft; fast alle Röhren blieben viele Wochen lang steril, eine Azotobacterkultur konnte aus den Filtraten nicht gewonnen werden. Ein entsprechender Filtrationsversuch, mit junger Kolikultur angestellt, hatte ebenfalls negatives Ergebnis.

Verschiedentlich wurden auch größere abnorme Zellen, die mit Körnchen von innen her besetzt erschienen, länger beobachtet. Sie veränderten sich nicht während der Beobachtungszeit, obwohl andere Zellen der gleichen Kultur inzwischen auf der Platte zu Kolonien auswuchsen.

Die in den Zellen beobachteten Körnchen sind zweifellos mit den von Löhnis beobachteten Gonidien identisch, ebenso wie die großen körnchenerfüllten Zellen den Löhni'schen Gonidangien entsprechen. Da wir eine Weiterentwicklung dieser Körnchen nicht beobachten konnten, stehen wir der Löhni'schen Auffassung dieser Gebilde als Fortpflanzungskörper skeptisch gegenüber, wie später näher ausgeführt wird.

**Brückenbildung.** In jungen Kulturen liegen die Azotobacterstäbchen (Typ I) vielfach nebeneinander und hintereinander; ihre Enden laufen in Spitzen aus, die einer benachbarten Zelle zugekehrt sein können. Oft befinden sich diese Spitzen an Stäbchen, die sich gerade geteilt haben; es werden durch sie, im Leben und im gefärbten Präparat häufig „Brücken“ vorgetäuscht. Keines der von uns beobachteten Bilder, lebend oder gefärbt, rechtfertigt den Schluß, daß es sich hier um Protoplasmabrücken „konjugierender“ Zellen handelt.

**Sporen.** Die untersuchte Kultur war wenig resistent und zeigte bei mikroskopischer Prüfung niemals Sporen.

**Zellhaufen.** Besonders in flüssigen Nährmedien wurden häufig aneinanderhängende, festverbundene Zellhaufen beobachtet. Die von Löhnis beschriebenen amorphen Zellhaufen (Symplasma) konnten trotz längerer Bemühungen nicht aufgefunden werden.

Nach den angegebenen Untersuchungen konnte ich das von Löhnis beschriebene Vorkommen der kleinen und großen Azotobacterstäbchen, der Mikrocyten, der verschiedenen Zellformen mit Körncheninhalt sowie freiliegender Körnchen bestätigen; eine Weiterentwicklung der Körnchen, Konjunktion, Symplasmabildung und -regeneration wurde nicht beobachtet.

## **B. Formveränderungen bei Bakterien und ihre Bedeutung nach den Angaben der Literatur.**

Nach den geschilderten Untersuchungen, Beobachtungen und Nachprüfungen kann zwar kein Zweifel darüber bestehen, daß es bei manchen Bakterienarten verschiedene vegetative Zellformen wie Sporen, Dauerzellen (Mikrocyten bei

Azotobacter) und anderes gibt, aber die große Vielgestaltigkeit einer Art, die wir unter besonderen Verhältnisse entstehen sehen oder durch bestimmte Bedingungen experimentell hervorrufen können, ist eine physiologische Reaktion der Zellen auf die Einflüsse der Umgebung. Für das Bestehen eines komplizierten Entwicklungskreislaufes mit geschlechtlichen Vorgängen konnten auf Grund von Beobachtungen und Experimenten keinerlei Anhaltspunkte gefunden werden.

Von dem so durch eingehende eigene Beobachtungen gewonnenen Standpunkt aus und mit den über die Kompliziertheit und Schwierigkeit morphologischer Untersuchungen an Bakterien gesammelten Erfahrungen, durch die allein die Beurteilung fremder Untersuchungen und Arbeitsmethoden möglich ist, gehen wir nun daran, die wichtigsten vorliegenden Arbeiten aus neuerer Zeit, die sich mit der Deutung des Pleomorphismus bei Bakterien beschäftigen, einer kritischen Durchsicht zu unterziehen.

Die reinen Angaben über Vielgestaltigkeit bei Bakterien interessieren uns wenig; Beschreibungen dieser Art finden wir vom ersten Beginn bakteriologischer Forschung bis auf den heutigen Tag in großer Zahl. Eine umfassende Literaturübersicht und reichhaltige Sammlung von Abbildungen über Bakterienpleomorphismus aus den Jahren 1838—1918 gibt F. Löhnis in seiner „Review of the literature“<sup>1</sup>. Zahlreiche Literaturangaben finden sich auch bei E. Gotschlich in seiner „Allgemeinen Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen“ (1927) im Handbuch von Kolle-Wassermann. Uns interessieren hier vor allem die Erklärungsarten der Vielgestaltigkeit.

Die Auffassung, die sich kennzeichnet, indem sie alle Unregelmäßigkeiten der Gestalt als Degenerationsformen bzw. mit dem von Nägeli geprägten Namen „Involutionsformen“ belegt, braucht nicht näher erörtert zu werden; sie wird von den „Pleomorphisten“ mit Recht angegriffen, weil ihre Vertreter überhaupt nicht versucht haben, die Richtigkeit ihrer Behauptung zu beweisen und vor allem nicht festgestellt haben, ob diese Formen einer Weiterentwicklung fähig sind oder zugrunde gehen. Wäre diese Untersuchung erfolgt, so hätte sie ergeben, daß manche Formen sehr lebenskräftig sind, andere nicht, daß es sich hier also um Zellen verschiedener Befähigung und demgemäß sicher nicht um eine einheitliche Erscheinung der Degeneration handelt. Die meisten neueren Autoren, die nicht die Ansichten der Pleomorphisten teilen, betonen, daß die Abweichungsformen nicht als absterbende Zellen angesehen werden dürfen; sie vertreten den Standpunkt A. Kirchensteins (1923), der angibt, daß die von ihm im Organismus und in Kulturen beobachteten verlängerten Formen, Verzweigung und Körnchenbildung der Bazillen, Vibrionen und Kokken zwar nicht als normale Formen aber auch nicht als Entartung aufgefaßt werden können. Daß der einseitige Standpunkt, der alle Vielgestaltigkeit und Abweichung von der Norm einfach als „Involution“ abtut, heute auch nicht mehr als Schulmeinung der Lehrbücher bezeichnet werden kann, beweisen die folgenden Äußerungen von Gotschlich im Handbuch von Kolle-Wassermann (1927): „Die besonderen Wuchsformen, die früher oft als Degenerations- oder Involutionsformen gedeutet wurden, lassen sich offenbar (wenigstens zum Teil) nicht unter diesem Gesichtspunkt betrachten, da die in Rede stehenden Formen eine starke Lebens- und Entwicklungsfähigkeit zeigen können.“

<sup>1</sup> Vgl. auch H. Pringheim (1910): Die Variabilität niederer Organismen.

## I. Pleomorphismus als Reaktion auf äußere Reize.

Dagegen kommt der Ansicht, die den Pleomorphismus als Reaktion auf äußere Reize erklärt, eine große Bedeutung zu. Eine Anzahl von Forschern aus alter und neuer Zeit hat sich auf Grund eingehender Untersuchungen diese Meinung gebildet, die wir zunächst an Hand von Angaben aus der Literatur besprechen wollen. Verschiedene Substrate genügen bekanntlich schon, um Bakterien derselben Art in ihrem Aussehen zu verändern. So zeigen die instruktiven Bilder von Demme (1926) die großen Formverschiedenheiten der gleichen Stämme auf Nährböden von verschiedener Zusammensetzung und verschiedenen  $p_H$ -Stufen. Armut an Nährstoffen bewirkt morphologische Veränderungen. Das beweisen die Untersuchungen an in Wasser gehaltenen Choleravibrionen von M. Stamm (1914). Dieser Autor beschreibt hypertrophische, kokkenartige, ovoide, kugelige Gebilde, gigantische Spirillen, Verzweigungen, unregelmäßige Färbbarkeit, die nach Wasserpassagen durch Züchtung einer an  $15^{\circ}$  C gewöhnten Kultur bei Brutschranktemperatur (auf normalem Nährboden) auftraten. Hier kommen neben der Nährstoffarmut als formveränderte Reize plötzlich veränderte Temperaturbedingungen in Betracht. Die Wirkung ungünstiger Bedingungen auf Diphtheriebacillen schildern Abbott und Gildersleeve (1904), die besonders Auftreten verzweigter Wuchsformen beobachteten. Nach den Untersuchungen von H. Braun und H. Schaeffer (1919) wachsen Proteusbakterien auf „Hungeragar“ „winzig klein, fast kokkenförmig und haben eine Ähnlichkeit mit Influenzabacillen“; die Zahl der Einzelindividuen ist sehr groß; hier kommt nach der Meinung der beiden Autoren vielleicht ein Bestreben der lebenden Substanz zum Ausdruck im nährstoffarmen Medium eine möglichst große Oberfläche zu erzeugen. Auch ein Stamm von Kolitisbacillen zeichnete sich bei Züchtung auf nährstoffarmem Milieu nach H. Braun und A. Gersbach (1921) durch Wachstum in „kurzen“, „plumpen“, „kokkenähnlichen“ Stäbchen aus. Ferner sind nach H. Braun und C. E. Cahn-Bronner (1921) und C. E. Cahn-Bronner (1921) die im einfachen, künstlichen Nährmedium, das an die synthetischen Fähigkeiten der Bakterien die größten Anforderungen stellt, gewachsenen Paratyphus-Bacillen „meist 2—3mal so lang und viel dünner und schlanker als die Bouillonbakterien“; sie bilden eine im Verhältnis zum Inhalt große Oberfläche, die ausgiebigere Nährstoffaufnahme gewährleistet. Eine ganz besondere Wirkung des Nährstoffmangels auf das Ektoplasma der Proteus (Braun und Schaeffer) bzw. Typhusbacillen (Feiler) zeigt sich im Verlust der Geißeln. K. A. Jensen (1928) beschreibt, wie in jeder Kultur in gewissem Alterszustand kleine Wuchsformen auftreten, durch Erschöpfung des Mediums an einem für rasches Wachstum notwendigen Nährstoff. Wie die kleinen Formen häufig bei Nährstoffarmut, so werden atypische große Formen oft besonders in nährstoffreichem Medium gefunden. Unter günstigen Bedingungen sahen Le Sondier und Verge (1925) Formen bei Gonokokken, die sie als große runde, von Vakuolen durchsetzte, schlecht färbbare Gonokokken beschreiben; auch riesige Diplokokken „en grain de café“ und Tetraden 2—4 mal so groß als gewöhnliche Gonokokken wurden gefunden; unter ungünstigen Bedingungen traten diese Formen nicht auf. Wir erinnern daran, daß auch in unseren Versuchen die großen Salzformen nur unter guten Ernährungsbedingungen sich

bildeten; Pepton, Fleischwasser, Zuckerarten begünstigten ihre Entwicklung. Die Reaktion des Mediums übt einen starken Einfluß auf die Gestalt der Zellen aus. Ihre Bedeutung für die Salzformen haben wir in vielen Versuchsreihen erwiesen. In einer großen Reihe von Arbeiten, die sich — geleitet von den verschiedensten Anschauungen — mit dem Pleomorphismus der Bakterien beschäftigt, wird auf die Wichtigkeit der Beachtung der Reaktion hingewiesen. Wie mit zunehmendem Essigsäuregehalt die „Abweichungsformen“ bei Essigsäurebakterien in alkoholischen Nährsubstraten immer zahlreicher werden, schildert A. Janke (1916). Die von ihm beobachteten Formen sind besonders lang und gebläht, vermehrungsfähig und widerstandsfähiger als gewöhnliche Zellen; Janke möchte ihr Auftreten als Schutz gegen „Selbstvergiftung“ deuten; unter günstigeren Bedingungen wandeln sie sich in typische Formen um. Besonders große Unterschiede wurden von jeher zwischen den Formen der pathogenen Bakterien im Wirtsorganismus und auf künstlichen Nährböden beschrieben; sie fallen jedem Untersucher auf. H. A. Gins beschreibt in seiner Abhandlung über Diphtherie (1928) im Handbuch von Kolle-Wassermann diese verschiedenen Formen<sup>1</sup>. Er selbst hat mit Fortner Diphtheriebacillen im Hodengewebe infizierter Tiere studiert und fand die Stäbchen dort sehr „uniform“, während die von Leukocyten phagocytierten Bacillen sich erheblich in der Größe unterschieden und ähnlich wie in Kultur starke Keulenformen zeigten. Die echten, in Züchtungen häufig vorkommenden Verzweigungen möchte Gins als „Ausdruck gesteigerter Vitalität“ auffassen. „Übermäßige Längenentwicklung“, „breite Keulenformen“, „Veränderung der Färbbarkeit“ kommen nach ihm in alten Kulturen häufig vor. Durch Schädigungen kommen Faden- und Knäuelbildungen zustande. In konzentriertem Meerschweinchen Serum sah Gins Diphtheriebacillen zerfallen und nach Überimpfung wieder in echte Stäbchenformen übergehen. Wie stark die Verschiedenheit von Bakterien im Wirtsorganismus und nach Gewöhnung an künstliche Kulturbedingungen sein können, zeigen die interessanten Abbildungen von G. Wagner (1920), die „teratologische Formen des Bacillus anthracis“ im Blutausstrich wiedergeben. Die Züchtung aus diesem menschlichen Leichenblut ergab einen Stamm, der sich zunächst morphologisch atypisch verhielt (Neigung der Stäbchen zu gekrümmter Form, Bildung von Scheinfäden), um im Verlauf mehrerer Jahre diese Besonderheiten zu verlieren. Wir selbst konnten bei aus Urin gezüchteten Kolistämmen häufig die merkwürdigsten Zwiebel-, Faden- und Riesenformen, die sich stets nach einigen Kulturpassagen verloren, beobachten. Wie frisch aus Halsabstrichen gezüchtete Influenza- und vor allem Pseudoinfluenzabacillen oft außerordentlich vielgestaltige Formen aufweisen, habe ich in einer mit den Typen der Influenzabacillen sich befassenden Arbeit angegeben. Durch die von M. Neisser (1926) empfohlene „Normierung“ auf optimalem Nährboden verschwinden diese morphologischen Variationen allmählich. Veränderung der Formen durch Züchtung in Körperflüssigkeiten *in vitro* sind bekannt. Den tiefgreifenden Einfluß auf das Ektoplasma zeigen M. Feilers Kultivierungsversuche in inaktivem Immuns Serum (1920); die Typhusbacillen büßten darin ihre Geißeln ein und konnten sie nach 25 Passagen auf normalen Nährböden nicht wieder

<sup>1</sup> Vgl. dort S. 457 im Kapitel „Morphologie der Diphtheriebacillen“ die Literatur über den Pleomorphismus dieser Bakterien.

regenerieren. Wichtig ist für die Morphologie der einzelnen Zellen das Alter der Kultur. K. A. Jensen hat (1928) den normalen, morphologischen Rhythmus der wachsenden Kultur an *Bact. coli* (s. auch S. 520) untersucht. Er gibt an, daß die jungen Bakterien (2—3 Stunden alt) stark lichtbrechend sind, sie wachsen und vermehren sich alle; in der folgenden Periode (3. bis 6. Stunde) entwickeln sich große Wuchsformen mit geringem Lichtbrechungsvermögen; am Ende des logarithmischen Wachstumsstadiums gehen ganz plötzlich die großen Bakterien in kleine, stark lichtbrechende Stäbchen über; gleichzeitig verschwinden die in der zweiten Periode vorhandenen „großen Bakterienschatten“. Nach Ansicht des Autors werden „die Bakterienschatten und der Übergang von großen in kleine Bakterien durch mangelhafte Nahrungszufuhr hervorgerufen“. Die Bakterienschatten entwickeln sich nach Überimpfung nicht weiter, während die in der dritten Periode ausschließlich vorhandenen kleinen Wuchsformen alle keimfähig sind; aber nach Ansicht Jensens sind auch die Schatten nicht abgestorben, sondern nur wenig resistent, und Überimpfung schädigt sie derart, daß sie zu weiterer Entwicklung unfähig werden. Die kleinen Formen dagegen sind resistent und keimen sämtlich bei Übertragung. Plattenaussaat gibt daher im Stadium der großen Wuchsformen ein falsches Bild von der Zahl vorhandener lebender Bakterien. Es sei noch die interessante Tatsache hinzugefügt, daß die Bakteriolyse der Kulturen durch Bakteriophagen im Stadium der Schatten beginnt und daß in der Periode der kleinen Wuchsformen keine Bakteriophagenwirkung mehr stattfindet. Die wichtigen Feststellungen von Jensen werfen ein Licht auf manchmal ganz anders gedeutete Beobachtungen (s. später) über Weiterentwicklung von zu verschiedenen Zeiten entnommenem Kulturmaterial, das besonderen Einflüssen ausgesetzt war. So untersuchte Hayaishi (1924) die Absterbeordnung von Pneumokokken in Optochinlösungen. Er fand, daß Abimpfungen nach 3 bis 5 Stunden wuchsen, nach 12—24 Stunden steril blieben, nach 48 Stunden wieder Wachstum zeigten; gleichzeitig erwiesen sich diese nach 48 Stunden gewonnenen Kulturen optochinfester als Kontrollkulturen. Nach den Beobachtungen Jensens können wir wohl in Übereinstimmung mit Hayaishi annehmen, daß die Pneumokokken nach 12—24 Stunden so wenig resistent waren, daß sie die Noxe einer Übertragung in völlig andere Bedingungen nicht überstanden, während sie durch den längeren Aufenthalt in dem Desinfektionsmittel in resistente Formen übergingen und dann nach Übertragung angingen. In entsprechender Weise möchte ich die von F. E. Haag (1929) kurz geschilderten Bactericidieversuche deuten, für deren Erklärung mir im Gegensatz zu Haag die Annahme eines Formenwechsels im Sinne der Ausbildung besonderer Fortpflanzungsprodukte nicht notwendig erscheint (s. später). Auch Haag fand bei Abimpfung von in Pferdeserum aufgeschwemmten Milzbrandkeimen nach 14 Tagen kein Wachstum, während nach 3—4 Wochen Weiterentwicklung eintrat.

Ähnliche Vorstellungen wie Jensen über den Entwicklungsgang in der normalen Kultur und die Formverschiedenheiten in aufeinanderfolgenden Altersstufen hat A. T. Henrici (1926a), der mit *Bacillus megatherium*, *Kolibacillen*, diphtheroiden Stäbchen und *Cholera*vibrionen arbeitete. Henrici nennt die kleinen Zellen der ersten Teilungen „Embryoformen“, die großen Zellen der beschleunigten Wachstumsphase „reife Zellen“, diese wandeln sich wieder in kleine Formen um; in alten Kulturen stellen die abnormen Zellen eine

„Altersform“ dar. Nach Aussaat der kleinen Formen tritt Weiterentwicklung erst nach einer vom Alter und der Beschaffenheit der Kultur abhängigen kleineren oder größeren Ruhepause ein. In einer zweiten Arbeit (1926 b) beschäftigte sich Henrici mit den „Involutionenformen“ von *Bact. coli* und konnte in Kulturen auf verschiedenem Milieu (alkalisch, neutral, sauer, kochsalz-, calciumchloridhaltig) eine Beziehung zwischen dem Grad morphologischer Variation (die er für ein Characteristicum des Todesstadiums hält) und dem Prozentsatz autolysierter abgestorbener (d. h. nach Henricis Versuchen durch Kongorot färbbarer) Zellen feststellen.

Die formverändernden Reize alter Kulturen zeigen sich nach Gins, wie bereits erwähnt, bei Diphtherie im Auftreten atypischer Formen. Wie verzweigte Zellen aus alten Kulturen sich zu normalen Stäbchen entwickeln, hat A. D. Gardner (1925) an Hand klarer Zeichnungen demonstriert. Seine Y- und Geweihformen („three-point multiplication“) erinnern stark an die Gebilde, die wir beim Übertragen von Lithiumkulturen auf normale Nährböden mit Regelmäßigkeit beobachten konnten<sup>1</sup>; auch wir verfolgten den Übergang in normale Wuchsformen; in beiden Fällen handelt es sich um frische Übertragung aus ungünstigen in günstige Bedingungen. Es sei noch vermerkt, daß Gardner keine Anhaltspunkte für die Auffassung der verzweigten Formen als Glieder eines Lebenskreislaufs der Bakterien fand.

Die Einflüsse, die in alten Kulturen abnorme Formen entstehen lassen, sind vermutlich Giftwirkungen. Daß Gifte Formveränderungen mannigfacher Art hervorrufen können, sahen wir an den eigenen Untersuchungen. Auch aus der Literatur lassen sich hierfür Belege bringen. A. Ambroz (1920) konnte besondere morphologische Veränderungen an *Bacillus megatherium* durch Kombination chemischer Bedingungen hervorrufen. H. Braun und H. Schaeffer (1919) sahen bei Proteusbakterien unter Karboleinfluß, abgesehen vom Geißelverlust, Veränderungen in der äußeren Gestalt: „sie sind gequollen, plump und neigen zur Fadenbildung“. Ebenso beobachtete M. Feiler (1920) an Typhusbakterien auf Karbolagar, neben Stäbchen von normaler Gestalt, plumpere Formen und Fadenbildung; ganz besonders bizarr gestaltet waren die Zellen in der ersten Passage auf diesem Giftmedium; große kugelige und kegelförmige Gebilde wurden dort festgestellt; auch die Färbbarkeit der Individuen des Karbolstammes war teilweise verändert. Als Ursache der morphologischen Abweichungen werden von Feiler „Stoffwechselstörungen“ vermutet, da bei Rückkehr in günstige Bedingungen sofortige Umwandlung in den beigeißelten Normaltyp eintritt. Entsprechende Veränderungen wurden von H. Braun und A. Gersbach (1921) auch bei *Kolitisbacillen* unter Karbolsäureeinfluß festgestellt. Von besonderem Interesse ist, daß die durch den Desinfizienzzusatz zum Nährboden morphologisch veränderten Bakterienzellen der Intravitalfärbung schwerer zugänglich und bei der Gramfärbung schwerer entfärbbar als auf giftfreiem Nährboden gewachsene Bakterien waren, daß sie gleichzeitig eine Dichtigkeitszunahme und Membranverdickung bei mikroskopischer Untersuchung zeigten und im Abtötungsversuch eine größere Resistenz gegen Methylenblau aufwiesen. Diese Veränderungen sind nach Meinung der beiden Autoren, der ich mich anschließen möchte, nicht als Degeneration,

<sup>1</sup> Vgl. Abb. 17, 19, 28.

sondern als „eine zweckmäßige Anpassung an ungünstige Verhältnisse“ aufzufassen. Über den Einfluß von Giften auf Influenzabacillen sagt W. Levinthal (1928): „Bekannt ist die extreme Vergrößerung des Influenzabacillus auf Nährböden mit Zusätzen gewisser Giftsalze, ihr schleimiges Wachstum auf Seifenagar.“ W. Wade und C. Manalang geben (1920) an, daß drei von ihnen untersuchte Influenzabacillenstämme unter gewissen Bedingungen pilzartig wuchsen.

Den Einfluß von Farbstoffen auf die Bakterienformen hat N. Kawai (1930) ausführlich studiert. Er fand, daß die Bakterienzellen mit Formveränderungen reagieren, wenn durch den Farbstoffzusatz zu „einem geeigneten Nährmedium ein Reiz ausgeübt wird, der auf die Bakterien entwicklungshemmend, aber nicht zu stark schädigend wirkt“.

Wie wir an den eigenen Versuchen zeigten, kommen eine Reihe von Salzen ganz besonders als formverändernde Reize in Betracht. Schon N. Gamaleia (1900)<sup>1</sup> sah bei Züchtung auf Nährböden mit Zusatz von Lithiumsalz verschiedene Zellformen sich entwickeln, erstens Riesenzellen, zweitens amöbenartige Formen und „Mikromiten“ (dünnste Fäden), bezeichnet die von ihm beobachteten Erscheinungen als Heteromorphismus und sieht als dessen Ursache die Bildung phosphorsauren Lithiums in der Bakterienzelle an. Er zeigt insbesondere, daß die Abweichungen auf der Höhe des Wachstums der Kultur auftreten und lebenskräftig sind wie normale Formen.

E. H. Hankin und B. H. F. Leumann beschrieben (1897) die absonderlichen, bekannten und viel zitierten Formen, die von Pestbacillen auf Nährböden mit einem Kochsalzgehalt von 2,5–3,5% gebildet werden.

T. Matzuschita machte (1900) Züchtungsversuche auf Nährböden mit hohem Kochsalzgehalt (3–8%) und beobachtete das Wachstum einer größeren Reihe von Bakterienarten unter diesem Einfluß. Kokken zeigten keine auffallenden Veränderungen, grampositive Stäbchen (*B. subtilis*, *Megatherium* und andere) nur Verlängerung ihrer Glieder. Andere Bakterien wuchsen unter starker Gestaltsveränderung als Kugel-, Spindel-, Keulen- und Spirillenform, wieder andere bildeten blasige Formen. Alle Veränderungen traten nach 1 bis 5 Tagen auf. Auch A. Meyer beobachtete (1900) Bakterienverzweigungen auf Kochsalzagar.

A. Maassen studierte (1904) die durch verschiedene Salze hervorgerufenen „teratologischen“ Wuchsformen. Für die vergleichenden Untersuchungen benutzte er die Chloride von Na, Li, K, Pb, Ce, NH<sub>3</sub>, Mg, Ba, Ca, Sr und fand, daß besonders Li und Ce, bei manchen Bakterien auch Mg, starke Umbildungen erzeugen. Auch wurden Plasmaveränderungen durch den Salzeinfluß hervorgerufen, die mit Methylenblau, noch besser mit Romanowsky-Färbung hervortraten (leuchtend rot gefärbte Körnchen in den Zellen!) Bei Fortzüchtung auf den jeweils wirksamen Salznährböden sah Maassen eine gewisse Gewöhnung eintreten, die sich in allmählicher Verminderung der Zahl der geblähten Formen äußerte.

Eingehend hat sich H. Hammerl (1906) mit den Salzformen der Bakterien beschäftigt. Er beobachtete eine größere Anzahl von Cholerastämmen verschiedenster Herkunft auf Salznährböden in Untersuchungen, die sich über

<sup>1</sup> Zitiert nach Hammerl und nach Maassen.

2 $\frac{1}{2}$  Jahre ausdehnten. Schon in ganz jungen Kulturen sah er runde Scheiben (1–3  $\mu$  Durchmesser) von lebhafter Beweglichkeit, größere und kleinere Kugeln (6  $\mu$  und mehr Durchmesser), die erst homogen, dann gekörnt erschienen und Spindelformen mit Fortsätzen. Sehr schön entwickelten sich diese Formen in flüssigen Nährböden. Für die Entstehung runder Formen ist nach Hammerl der Salzgehalt von wesentlicher Bedeutung. Eine Reihe der gebildeten Wuchsformen zerfielen und bildeten schließlich einen körnigen Detritus; Hammerl nimmt an, daß es sich hier um eine schwere Protoplasmaschädigung handelt, durch welche die Zellen zugrunde gehen. Bei Salzagarpassagen nahm der Salzeinfluß allmählich ab; die Zahl der geblähten Formen ging zurück.

Hammerl führt das Zustandekommen der Abweichungsformen auf osmotische Verhältnisse zurück, nimmt — ohne jede Begründung — an, daß die an sich geringe Durchlässigkeit der Bakterienmembran in Nährlösungen von höherem Salzgehalt größer wird, daß die gelösten Salze in die Zelle eindringen, ihr Wassergehalt steigt, und die Zelle sich soweit ausdehnt als es die Dehnbarkeit der Membran gestattet; weiter führt er aus, daß durch die nicht überall gleiche Dehnungsfähigkeit der Membran die beobachteten merkwürdigen Deformierungen entstehen, bei der Salzgewöhnung einer Kultur die Zellen allmählich ihr normales Durchlässigkeitsvermögen zurückgewinnen und so die Zahl der geblähten Formen geringer wird. Wie S. 510 gezeigt wurde, kommen osmotische Veränderungen als Ursache für das Anschwellen der Formen nicht in Betracht. Wichtig und einwandfrei sind dagegen Hammerls Schlußsätze, die ich deshalb wörtlich bringe: „In bestimmten Konzentrationen verursachen verschiedene Neutralsalze bei zahlreichen Bakterienarten weitgehende Abweichungen von der ihnen als Norm zugeschriebenen Gestalt, ohne daß man deshalb berechtigt wäre, von Degenerations- oder Involutionsformen zu sprechen. Vermehren sich doch diese Gebilde üppig und zeigen meist lebhaft bewegliche, beides Lebensäußerungen, welche absterbenden Formen nicht zukommen.“ Diese Äußerungen schließt Hammerl mit den S. 500 zitierten Sätzen.

Wie Hammerl sehen auch die folgenden Autoren die Ursache des Salzeinflusses auf die Bakterienformen in chemisch physikalischen Vorgängen. S. Hata stellte (1908) elektive Beziehungen zwischen bestimmten Salzen und bestimmten Bakterienarten (Calciumsalz und Dysenteriebacillen, Magnesiumsalz und Pestbacillen) fest. M. v. Eisler kommt auf Grund seiner Versuche (1909) zu dem Schluß, daß die Stärke des formativen Reizes der Salze von der Wertigkeit der Kationen abhängt, die Wirkung bestimmter Salze durch den Zusatz anderer Salze aufgehoben werden kann.

Eine Reihe der in den angeführten Mitteilungen gemachten Beobachtungen, wie Abhängigkeit der atypischen Formen vom Salzgehalt (Hammerl), Auftreten der Abweichungsformen auf der Höhe des Wachstums (Gamaleia), Zurückgehen der geschwollenen Formen durch Gewöhnung, Zerfallen veränderter Zellen (Hammerl), konnten durch unsere eigenen Untersuchungen (vgl. diese) Bestätigung finden.

Wie in diesem ersten Kapitel über den Einfluß der äußeren Bedingungen auf die Bakterienformen gezeigt wurde, lassen sich eine Fülle von Angaben, die diese Beziehung beweisen, anführen. Es sei noch angegeben, daß oft der Wechsel der Bedingungen (Nährmedium, Temperatur, Feuchtigkeit) allein schon genügt, um besondere Formen hervorzurufen.

Auch die „Pleomorphisten“, deren Ansichten wir jetzt zu besprechen haben, betonen durchweg die Wichtigkeit besonderer Untersuchungsbedingungen zur Hervorrufung der Kreislaufformen. Wir werden dies an den betreffenden Stellen hervorheben.

## II. Formveränderungen, hervorgerufen durch einen Parasiten der Bakterien.

Zunächst bringen wir eine Deutung, die in gewissem Gegensatz zur verbreitetsten Auffassung der Pleomorphisten als Ursache der Vielgestaltigkeit der Formen einen Parasiten der Bakterien ansieht. Diese Anschauung vertritt Ph. Kuhn, der in einer Reihe von Veröffentlichungen von 1919—1929 besondere von ihm studierte Formen beschrieben und eine bis zu gewissem Grade in sich geschlossenen Theorie, die alle Beobachtungen erklären soll, aufgestellt hat. Seine Untersuchungen erstrecken sich auf eine Reihe von Arten, vor allem auf Vibrionen (*Vibrio Metschnikoff*) und Stäbchen der Typhus-Koligruppe. Besonders ist hervorzuheben, daß Kuhn erstens mit Methoden gearbeitet hat, die eine fortlaufende Lebendbeobachtung der Kulturen gestatten, daß er zweitens eine Fixierung und Färbung verwendet hat, die den gebräuchlichen Methoden überlegen ist. Die Lebendbeobachtung wurde mit starkem Objektiv ohne Benutzung eines Deckglases ausgeführt, so daß die Kultur auf der Agaroberfläche während ihrer Entwicklung studiert werden konnte. Seine „Agarfixierungsmethode“ (Modifikation der von v. Wasielewski und Kühn angegebenen Fixierungsmethode für Amöben), die prächtige Bilder liefert, läßt in Klatschpräparaten die verschiedenen Entwicklungsstadien einer Kultur am gefärbten Objekt aufs Genaueste verfolgen (vgl. S. 502).

Die Beobachtung der besonderen Formen gelang Kuhn am besten auf einem Agar mit Lithiumchloridzusatz (1—3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> wird in einer früheren, 0,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> in der letzten Arbeit angegeben); Zimmertemperatur (22—28<sup>0</sup> C) war für ihre Entwicklung günstiger als Brutschranktemperatur. Es werden also besondere Bedingungen in Form eines recht hohen Lithiumsalzzusatzes und niedrigen Temperaturen den Kulturen geboten. In seinen ersten Arbeiten war Kuhn sich noch nicht darüber klar, ob die von ihm beobachteten, immer wieder unter den gleichen Bedingungen in entsprechender Weise entstehenden Formen Entwicklungszustände der Bakterien oder eines Parasiten der Bakterien seien. Später spricht er sich mit Bestimmtheit darüber aus, daß gewisse Formen als Lebewesen anzusehen seien, „die mit den Bakterien in einer Art von Symbiose leben und sich von ihnen nähren“. Kuhn unterscheidet vier Gruppen hauptsächlich auftretender Formen: 1. B-Formen: die eigentlichen typischen Bakterienformen, bei denen auch Fadenbildung (F-Formen) vorkommt; 2. D-Formen: dickere, verflochtene Fadengebilde mit scheinbaren, nicht echten Verzweigungen; 3. C-Formen: kokkenähnliche Bildungen, die aus den Bakterien entstehen; 4. A-Formen oder „Pettenkoferiaformen“: auffallende, rundliche, amöboide Gebilde. Diese ließen sich bisher allein, ohne Bakterienformen, nicht auf die Dauer weiterzüchten, während Kuhn schon nach der Mitteilung von 1921 Reinkulturen der C-Formen geglückt waren. 1929 sagt er über die C-Formen, die er auch als „abgekugelte Bakterien“ bezeichnet: sie „finden sich in alten Schrägagarkulturen und entstehen als

besondere Kolonien bei der Ausführung des d'Herelleschen Phänomens“ und teilt weiter mit, daß er bis jetzt 22 C-Formen-Stämme isoliert habe. „Ihre Kolonien sind auf Agar sehr zart und klein, rund, farblos und undurchsichtig. Sie überschreiten eine bestimmte Größe nicht. Frisch isoliert, sind manche Stämme farblos auf dem Endonährboden oder röten ihn nur sehr schwach. Stämme, die mehrere Jahre in Agar und in Brühe fortgezüchtet sind, röten den Endoagar wie die B-Kolonien des *Bact. coli*“. „Die Größe der C-Formen schwankt sehr. Es kommen Kokken vor, die den Durchmesser eines mittleren Kolistäbchens haben, und auf der anderen Seite ganz winzige Formen, die sich zu ersteren etwa verhalten wie ein Stecknadelkopf zu einer Linse.“ Die kleinen Formen gehen nach Kuhn durch Berkefeldfilter hindurch. Ihre Form ist sehr verschieden, sie können als Diplo- und Kettenkokken, in Kerzenflammenform und als Kokkobacillen vorkommen. Frisch isoliert sind sie grampositiv, später gramunbeständig bis gramnegativ. Es ist noch nicht vollständig gelungen sie in die B-Form, von der sie abstammen, wieder zurückzuführen. Aus dem menschlichen Körper gezüchtete Enterokokkenstämme waren von den aus Kolikulturen gewonnenen C-Formen nicht zu unterscheiden. Die B-, C-, D- und F-Formen sind Bakterienformen, die A-Formen, die Kuhn ganz besonders studiert hat, sind Parasiten der Bakterien, die auch Pettenkoferien genannt werden, weil Kuhn in ihnen das Pettenkofersche „Substrat Y“ sieht, das zu dem Bakteriengift X hinzukommen müsse, um das krankmachende Agens zu erzeugen. Der Lebenskreislauf der Pettenkoferien vollzieht sich nach Kuhn in folgender Weise: Der Parasit ist zunächst als kleines Körnchen im Bakterienleib eingebettet. Die Körnchen schwellen zu eckigen und rundlichen Formen an. Dabei gehen die Bakterien zugrunde, es bleiben von den Bakterienfäden oft nur „Zwirnfäden“ übrig. Die Zellen werden nun noch größer und zerfallen in oft ungleichmäßige Teilstücke. In ihnen sieht man häufig Vakuolen; durch Giemsa-Färbung kann man vielfach einen Kern nachweisen. Amöboide Fortsätze und Schleimstränge (durch Zettnowfärbung nachweisbar), in die manchmal Bakterien eingebettet sind, gehen von ihnen aus. Unter den durch die oben erwähnte Zerfallsteilung entstandenen Schizomeren tritt bald eine Differenzierung auf, und zwar in stark färbbare kleinere und weniger färbbare größere Gebilde. Zwischen den kleinen und großen Formen findet eine Kopulation statt. Das Verschmelzungsprodukt, die „Zygote“, wächst groß heran, es entstehen die sog. „Luftballonformen“. In ihrem Innern bilden sich stark lichtbrechende Körnchen, die durch Zerfall der Zygote frei werden und die man oft in Haufen daliegen sieht. Bakterien, die in der Nähe von Körnchenhaufen liegen, sind häufig von einem oder mehreren solcher Körnchen besetzt. Auch innerhalb von Bakterien sieht man einzelne Körnchen. Wenn diese zu schwellen anfangen, so beginnt der beschriebene Zyklus in der Entwicklung der Parasiten von neuem. Die Körnchen, offenbar Fortpflanzungskörper der Parasiten, bezeichnet Kuhn auch als „Sporen“; sie sind nach seiner Meinung durch bakteriendichte Filter filtrierbar. Kuhn konnte nach seinen Ausführungen niemals feststellen, daß die Körnchen sich zu Bakterien entwickeln, sondern kennzeichnet sie als Entwicklungsformen der Parasiten, welche die Bakterien infizieren und zum Teil vernichten, ohne normalerweise die Kultur zum Absterben zu bringen. In seinen letzten Arbeiten beschreibt er den geschlossenen Entwicklungsgang seiner Parasiten, der Pettenkoferien, bei denen es sich möglicherweise um den

Chlamydozoen oder Rhizopoden nahestehende Organismen handelt; ein echter Kern fehlt ihnen.

Das d'Herellesche Phänomen ist nach Kuhn mit dem Auftreten der Pettenkoferien verknüpft. Als Beweis dieser Behauptung führt Kuhn an, daß auf dem Grund der „taches vierges“ alle von ihm beschriebenen Abweichungsformen aufgefunden werden. Vor allem finden sich in den Bakteriophagenlöchern stets massenhaft „Sporen“ (Körnchen). Aus Abschwemmungen von Lithiumkulturen konnte Kuhn ferner d'Herellesche Filtrate gewinnen, ein Ergebnis, das ihn in seiner Auffassung des Zusammenhangs von Pettenkoferien und Bakteriophagenwirkung noch bestärkt; er verquickt aber zu Unrecht die Wachstumshemmungen durch Bakteriophagen mit der wachstumshemmenden Wirkung alter Kulturen (Besredkaphänomen). Er sah nach Ausstreichen alter Kulturmasse zusammen mit frischen Bakterien auf Agarplatten A-Formen sich entwickeln und schloß daraus (1923): „Die A-Formen verkörpern demnach den Vorgang der Bakterienschädigung durch das lytische Agens und ihre Entstehung begünstigt die Bildung des letzteren“; in einer späteren Veröffentlichung (1924) spricht er sich über bakteriophagische Filtrate dahin aus: „Der Bakterientod spielt sich mikroskopisch bei Verwendung dieser Filtrate ebenso ab, wie wir es bei Verwendung alter Kulturmasse zur Vorbehandlung von Agarplatten gesehen haben: „Die Pettenkoferien verhindern die Entfaltung der Bakterien.“

Auch in den bekannten Knopfbildungen vieler Kulturen, die besonders auf Kohlehydratnährböden auftreten, wies Kuhn Pettenkoferien nach, ebenso in Schleimkolonien und glaubt daher, daß auch bei den als Bakterienvariation und Mutation bezeichneten Veränderungen vieler Kulturen die Pettenkoferien beteiligt sind.

Durch die eigenen Untersuchungen an Stäbchen und Vibrionen auf Nährböden mit Lithiumchloridzusatz kann ich das Vorkommen der meisten Formen, die Kuhn in seinen Arbeiten beschreibt und abbildet, bestätigen. Wie früher geschildert, sah ich die Stäbchen anschwellen und die großen Zellen, die Kuhn als A-Formen bezeichnet, heranwachsen<sup>1</sup>. Auch die Schleimfortsätze dieser Zellen konnten durch Tusche auf dem Nährboden leicht zur Anschauung gebracht werden. Ferner beobachtete ich den Zerfall und die Auflösung eines Teiles dieser Gebilde<sup>2</sup>; ein von Körnchen durchsetzter Detritus blieb zurück. Die kleinen kokkoiden Zellen, die auf älteren Lithiumplatten und in an Lithium gewöhnten Kulturen reichlich auftreten, entsprechen vermutlich Kuhns C-Formen<sup>3</sup>. Die verzweigten, oft geweihähnlichen D-Formen traten stets bei Überimpfung von Lithiumkulturen auf Normalnährböden auf<sup>4</sup>. Kuhns Beschreibungen und Abbildungen der Formen scheinen mir durchaus getreu; aber diejenigen Beobachtungen, durch welche Kuhn seine Pettenkoferientheorie beweisen will und die sich auf den Lebenszusammenhang zwischen den einzelnen Formen beziehen, konnte ich nicht bestätigen: So sah ich niemals Körnchen in die Zellen eindringen (Partikelchen, die an den Zellen haften, können Zufälligkeiten bedeuten); auch beobachtete ich weder

<sup>1</sup> Vgl. die Abbildungen, besonders 2, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 19.

<sup>2</sup> Vgl. Abb. 11, 14, 18.

<sup>3</sup> Vgl. Abb. 3, 4, 13, 15.

<sup>4</sup> Vgl. Abb. 17, 19, 28.

solche Gebilde in den Zellen, noch sah ich sie darin heranwachsen; sondern nach meinen Beobachtungen sind es die Zellen selbst, die anschwellen. Die A-Formen vermehrten sich nach meinen Untersuchungen entweder durch Teilung (dies war meist der Fall bei den mittelgroßen Formen) oder sie lösten sich auch häufig als „Riesenformen“ auf, Reste ihres Zellplasmas mit Körncheninhalt blieben unverändert auf dem Nährboden liegen. Eine amöboide Bewegung der großen Formen konnte ich nicht feststellen; wenn kleine Bakterien, wie Kuhn angibt, zwischen ihren Fortsätzen liegen, so sehe ich darin nichts Auffälliges sondern Zufälligkeiten; ein Anhaltspunkt dafür, daß die großen Formen die Stäbchen verzehren, konnte nicht gefunden werden. Niemals wurde eine Verschmelzung irgendwelcher Formen festgestellt. So kann nach meiner Ansicht Kuhns Theorie, daß ein Parasit in die Bakterienzellen eindringt, in ihnen heranwächst, einen Entwicklungskreislauf mit geschlechtlicher Phase durchläuft, seine Fortpflanzungsprodukte neue Bakterien befallen, bis jetzt durch keine einzige sichere und unwiderlegliche Beobachtung gestützt werden.

Infolgedessen muß auch die Identifizierung der Erreger des d'Herelleschen Phänomens mit den Kuhnschen Parasiten von uns abgelehnt werden. Die Körnchen in den Bakteriophagenlöchern, die Kuhn als „Sporen“ des Parasiten ansieht, fasse ich als die oft beschriebenen körnigen Detritusmassen, Überreste gelöster Bakterien, auf. Die Gewinnung von Bakteriophagen aus Abschwemmungen von Lithiumkulturen, die Kuhn beschreibt, mir dagegen nicht gelang, ist sicher keine regelmäßige Erscheinung. Daß Kuhn die wachstumshemmende Wirkung alter Kulturmaße auf frisch ausgesäte Bakterien mit Bakteriophagenwirkung, zwei grundverschiedene Phänomene, identifiziert, weil in beiden Fällen abnorme Zellen (A-Formen) auftreten, wurde schon erwähnt.

Die von Kuhn isolierten und in Reinkultur fortgezüchteten C-Formen, die nach Angabe aus bakteriophagischen Kulturen als resistente Kolonien gewonnen wurden, offenbar auch Lithiumfestigkeit besitzen und sich morphologisch und kulturell von typischen Kolistäbchen unterscheiden, sind wohl als Formen anzusehen, wie sie vielfach nach Einwirkung von Bakteriophagen und auch ohne diese aus Kolkulturen isoliert werden können (gaslose, milchzuckernichtsäuernde, zart wachsende Kulturen; vgl. F. Hoder, E. Klieneberger u. a.). Für ihre Kolinatur spricht, daß sie allmählich wieder „lernen“ Eigenschaften des Ausgangsstammes, wie das Röten des Endoschen Nährbodens, zurückzugewinnen.

Mit der Entwicklung von „Bakterienparasiten“ beschäftigten sich auch H. Ziegenspeck und M. Koch im Königsberger botanischen Institut; sie untersuchten *Bacillus mesentericus*, *subtilis* und *mycoides* in eiweißfreier Nährlösung und in durch Ultrafiltration optisch leer gemachten Medien im Dunkelfeld. In der Abhandlung „die Kuhnschen Bakteriophagen“ schildert M. Koch seine Beobachtungen, die ihm Veranlassung zur Aufstellung folgender Arbeitshypothese geben; kleinste Körnchen von starkem Lichtbrechungsvermögen, die „scheinbar“ begeißelt sind, befallen die Bakterien und dringen in sie ein; „bewegliche Bakterien versuchen zu entfliehen, aber sie werden meist doch infiziert“; die Endoparasiten wachsen im Bacterium heran und „fressen es aus“; sie teilen sich, durchbrechen die Bakterienwand, um wieder neue Bakterien zu befallen. Die Bakterien können zur Abwehr des Parasiten die infizierte Stelle

abschnüren; die Parasiten, die nach Kuhn auch „Pettenkoferien“ genannt werden, besitzen neben dem vegetativen noch einen generativen Kreislauf, wobei es zu einer „Plasmodien- und Cystenbildung“ kommt; der Cysteninhalte zerfällt wieder in kleine Körnchen, Infektionskeime, die „ausschwärmen“.

Bei der bekannten Schwierigkeit der Beobachtung des Schicksals von Körnchen außerhalb und innerhalb von Bakterienzellen im Dunkelfeld und der Unsicherheit, die der Feststellung ihrer Herkunft anhaftet, können Kochs Experimente nicht als Beweise seiner Theorie angesehen werden.

### III. Formveränderungen und Bakterienentwicklungs-Kreislauf.

Wir sahen, wie durch die Theorie vom Bakterienparasiten alle Beobachtungen über die Vielgestaltigkeit der Bakterien, die unter besonderen Bedingungen in Erscheinung tritt, systematisch zusammengefaßt werden. Trotzdem mußten wir sie ablehnen, da sie nicht durch klare Beobachtungstatsachen bewiesen ist. Die meisten Forscher, die in den atypischen Zellen der Bakterien besondere Lebensformen sehen, fassen sie als Zellelemente der Bakterien auf, die besondere Entwicklungsstufen im Leben der Art darstellen. Einer der ersten, der sich eingehend mit diesen Formen beschäftigte, und einen Entwicklungskreislauf mit geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung beschrieben hat, war E. Almquist. Auch er stellte fest, daß das Auftreten der atypischen Zellen durch Züchtung unter besonderen Bedingungen begünstigt wird. In seinen ersten Arbeiten (1904, 1906, 1908) betont er, daß die von ihm in Cholera- und Typhuskulturen beobachteten „Kugeln“, die er als „exogene Bildungen“ beschreibt, und „Konidien“ nennt, besonders infolge Züchtung in Extrakten von verrottetem Dünger, verwestem Laub, verunreinigter Erde, Algenschlamm und dergleichen sich entwickeln. Diese Extrakte waren, wie er fand, reich an Salzen; so enthielt eine Probe 2% Salpeter und 1,2% Kochsalz. Auch in Peptonbouillon mit 2% Kochsalzzusatz erzielte er Cholerakulturen, die nach einiger Zeit bei Weiterverimpfung zahlreiche Kugeln bildeten. Später hat Almquist niedrigere Temperatur (10° C) und ausgetrockneten Nähragar als günstig für die Entwicklung exogener Bildungen erkannt. Zur kritischen Würdigung muß hier gesagt werden, daß trockener Nähragar einen stärkeren Salzgehalt als frischer besitzt; wir sehen also, daß auch Almquist ebenso wie Kuhn unter den besonderen Verhältnissen salzhaltiger Nährböden züchtet.

Aus den Beobachtungen Almquists sind hauptsächlich folgende Formen hervorzuheben: 1. Lange, ineinander verschlungene Fäden ohne Verästelung entstehen, wenn Typhusbacillen auf trockenem Agar bei niedriger Temperatur gezüchtet werden; Almquist bezeichnet diese Wuchsformen als „Myceloid“. 2. Exogene Kugeln, Conidien, größerer und kleinerer Art bilden sich, wenn Kulturen auf trockenem Agar bei niedriger Temperatur einige Zeit gehalten und dann in frische Bouillon oder auf Nähragar übertragen werden; Almquist hat im hängenden Tropfen beobachtet, wie aus ihnen ein neues Stäbchen oder ein Vibrio herausproßt oder sich aus ihnen neue Kügelchen, Mikroconidien, bilden und aus diesen die Stäbchen sich entwickeln; bei der Keimung der Kugeln sah Almquist die „Schale bersten“ und „beseitigt“ werden. 3. Eckige, formlose Massen, Protoplasmaklumpen ohne feste Membran, die Almquist Bakterienplasmodien nennt, entstehen manchmal aus den

Kugeln oder aus Stäbchen. 4. Besonders große exogene Conidien, die mehrere Gebilde (Zellen) enthalten und von Almqvist Bakteriensporangien genannt werden, können sich ausbilden.

Den Bezeichnungen legt Almqvist mit Recht keine besondere Bedeutung bei und sagt: „Zur Schaffung von Standardbezeichnungen ist unser Wissen zu unvollständig. Wir müssen warten, bis sowohl die Bakterien wie auch die anderen Klassen der Pilze sorgfältiger untersucht sind. Jetzt müssen wir unsere hauptsächlichsten Bemühungen auf genaue Beobachtungen und einigermaßen geeignete Bezeichnungen richten<sup>1</sup>.“

Almqvist glaubt nach Heidenhains Methode in den Plasmodien und großen Kugeln diploide Kerne, in anderen Formen dagegen nur durch Reduktionsteilung entstehende haploide nachgewiesen zu haben. Aus dieser und anderen Beobachtungen wie Auftreten von „anteridienähnlichen Schläuchen“, schließt er auf das Vorkommen sexueller Vorgänge bei Bakterien, sagt aber, daß er Kopulation nie sicher beobachtet hat. Um seine Vorstellungen über Befruchtung experimentell zu stützen und zu beweisen, legte er Mischkulturen von Typhus- und Dysenteriebacillen an, die er auf trockenem Agar bei 10–18° C züchtete. Von diesen Kulturen legte Almqvist Plattenaussaaten an und suchte von ihnen Bakterien zu isolieren, die sich von den Ausgangsstämmen unterscheiden. Er glaubt, einen Hybriden zwischen Typhus und Dysenterie, *Bacillus* diploides, hergestellt zu haben, der sich serologisch und in den Entwicklungsformen von den Ausgangsstämmen unterscheidet und stark von Typhus-, schwach von Dysenterieserum agglutiniert wird. Die von Almqvist gebrachten Beweise für die Herstellung von Hybriden ruhen auf schwacher Basis, da feststeht, daß Einzelkolonien, die von einem Stamm abgespalten werden, sich häufig serologisch verschieden verhalten, wie sie sich auch oft in ihrer bakteriophagischen Empfindlichkeit und Resistenz unterscheiden.

Endlich glaubt Almqvist auch die Existenz filtrierbarer Formen von Typhusbacillen festgestellt zu haben. Er gewann bei Filtration von Typhuskulturen durch Berkefeldfilter mehrmals kleine Körnchen, die auf gewöhnlichen Nährmedien und bei Körpertemperatur kaum wachsen, aber bei 10° C auf Lactose- und Lactataragar eine dick wachsende, hellgelbe Kultur erzeugten, die von Typhusserum agglutiniert wurde, selbst Typhusimmunkörper produzieren konnte und im Pfeifferschen Versuch gewissermaßen Schutz gegen Typhusbakterien gab. Diese merkwürdigen Befunde bespricht Almqvist sehr vorsichtig, indem er die großen Schwierigkeiten hervorhebt, den Ursprung dieser durch Filtration gewonnenen Kultur sicher zu beurteilen.

Die bis jetzt beschriebenen Beobachtungen Almqvists bezogen sich fast durchweg auf Bakterien der Typhus- und Dysenteriegruppe und auf Vibrionen. Mit seinen Schülern hat Almqvist noch weitere Gruppen von Bakterien untersucht. So haben Almqvist und Koraen verschiedene Formen an Diphtheriebacillen beobachtet. Koraen stellte an *Staphylococcus pyog. aur.* eine Art von Fruktifikation auf trocknendem Agar fest: „In Agarplatten mit mäßiger Anzahl von Kolonien bilden sich bei Zimmertemperatur nach einem Monat äußerst kleine Conidien, die mit einem Stiel von dem Mutterkokkus ausgehen“ und aus denen bei frischer Aussaat wieder normale Eiter-

<sup>1</sup> Von Verf. aus dem Englischen übersetzt.

kokken entstehen. Die beigegebenen Photogramme lassen diese Befunde mit beweisender Deutlichkeit nicht erkennen.

Zur Kritik der Almquist'schen Theorie möchte ich folgendes sagen: Die Myceloidformen, die kleineren und größeren Kugeln, die an den Stäbchen sitzen, kann man leicht zur Anschauung bringen, wenn man nach Almquist's Methoden verfährt. Weiterentwicklung der Kugeln (Keimung) konnte ich in den Nachprüfungen, wie schon erwähnt, niemals feststellen. Auch die Abbildungen, mit denen Almquist seine Beschreibungen illustriert, liefern dafür keinen einwandfreien Beweis. Über seine Untersuchungen geschlechtlicher Vorgänge spricht Almquist sich selbst vorsichtig aus. Die Hybridisationsversuche, durch welche er diese unsicheren Beobachtungen stützen will, können wir nicht als Beweis für eine geschlechtliche Verbindung zweier Arten ansehen, da bekanntlich auch ohne Hybridenbildung durch Isolierung abweichend aussehender Kolonien Stämme gewonnen werden können, die sich agglutinatorisch (und kulturell) vom Ausgangsstamm unterscheiden. Am dunkelsten sind Almquist's Versuche über Filtrierbarkeit von Typhusbacillen, die er selbst nicht als beweisend ansieht. Ich kann mich daher, obwohl die von Almquist beschriebenen Formen festgestellt werden konnten, seiner Deutung dieser Gebilde als Glieder eines Entwicklungskreislaufes nicht anschließen, sondern sehe sie als durch besondere Bedingungen hervorgerufene Wuchsformen an.

Die besonderen Zellformen, die Almquist beschreibt, sind in der alten und neuen Literatur vielfach geschildert, ohne daß sie immer als Kreislaufformen gedeutet wurden. Erwähnt seien hier nochmals die ausführlichen Untersuchungen von M. Stamm (1914), der seine „hypertrophischen“ Formen (kokkenartige, ovoide, kugelige Gebilde, Kugeln mit Auswüchsen, aufgetriebene Formen usw.) aus in Wasser gehaltenen Choleravibrionen bei Züchtung unter veränderten Temperaturbedingungen erhält. Von neueren Publikationen, die sich zum Teil auf Almquist beziehen, erwähne ich R. Kraus (1928), I. Jacobsohn (1928) und H. David (1927), die ihre Beobachtungen ebenfalls an Vibrionstämmen machten. R. Kraus fand in der Tiefe von Bouillonkulturen neben spärlichen Vibrionen größere und kleinere Kügelchen oder Körnchen, die sich teilweise intensiv, teilweise schwächer färbten, auf der Oberfläche dieser Kulturen typische Vibrionen. Nach der Meinung von Kraus gehört vielleicht der Sauerstoff zu den optimalen Bedingungen, unter denen sich Vibrionen entwickeln. Ausführlicher beschäftigt sich die Arbeit von I. Jacobsohn (aus dem Krausschen Institut) mit der geschilderten Erscheinung. Verf. beobachtete die Entstehung der Vibrionenkugeln aus Klumpen, die amöboiden Gebilden vergleichbar sind, und sieht in den Kugeln Produkte eines autolytischen Vorgangs, weil sie herdweise entstehen. In Tarozzibouillon wird ihr Auftreten begünstigt (Sauerstoffmangel), auch in konzentrierter Bouillon (höherer Salzgehalt) entwickeln sie sich in größerer Zahl. Jacobsohn hält sie nicht für Stadien einer Bakterienzyklogenie. David beobachtete in seinen zahlreichen Untersuchungen, daß die an Zimmertemperatur gewöhnten Stämme keine besonderen Wuchsformen bildeten, bei 37° C dagegen sich stark vergrößerte Abweichungsformen entwickelten. Nach einiger Zeit fanden sich in diesen grampositive, kugelförmige Einlagerungen, die frei wurden, sich als kokkoide Gebilde vermehrten und schließlich wieder in gramnegative Formen übergeführt werden konnten. Mit Recht faßt David seine bei ungünstigen Temperatur-

verhältnissen entstandenen Abweichungsformen als Kampfformen auf. Auch ist ihm beizustimmen, wenn er sagt: „Es hat demnach den Anschein, als ob die Bakterien dann derartige Kugeln bilden, wenn sie Temperaturen ausgesetzt werden, an die sie nicht gewöhnt sind. Da diese Kugelbildungen auch in konzentrierten Nährlösungen, in mit Giften versetzten Nährböden usw. zustande kommen können, dürfte die Vermutung berechtigt erscheinen, daß die Kugelbildung eine Reaktion der vegetativen Zelle gegenüber der veränderten Außenwelt darstellt.“ Die Schlußfolgerung Davids, daß die Gesetzmäßigkeit der Aufeinanderfolge verschiedener Formen nur durch einen Entwicklungszyklus im Sinne von Almquist, Löhnis, Enderlein erklärt werden kann, muß abgelehnt werden, da seine Untersuchungsergebnisse keine Beweise für diese Anschauungen bringen, zumal diese Autoren, was besonders betont werden muß, in vieler Beziehung nicht übereinstimmen.

K. W. Clauberg (1928) beschäftigte sich mit der Frage der Weiterentwicklung der Almquistschen kleinen Formen und beobachtete bei Typhuskulturen reichliches Auftreten von kleinen Kugeln, die „an den Polen der Bakterienleiber hervorsprossen“. Weiterentwicklung konnte er bei eintägiger Beobachtung weder im hängenden Tropfen noch auf Agar feststellen. Aus Filtraten von Kulturen mit kleinen Körnchen hat er niemals lebende Kulturen irgendwelcher Art gewonnen. In den Filtraten sah er mikroskopisch Körnchen, was selbstverständlich ist, da auch filtrierte, sterile Bouillon Körnchen zu zeigen pflegt.

Eine der Hybridenbildung Almquists in gewissem Sinne vergleichbare Annahme macht F. H. Stewart (1928). Nach ihm durchlaufen die Bakterien einen Lebenszyklus, der aus zwei Phasen bestehen soll; die eine ist asexuell, Vermehrung wird durch einfache Zweiteilung bewirkt; in der zweiten findet eine „autogame Konjugation“ (also eine Art Selbstbefruchtung innerhalb der Einzelzelle) statt, nach welcher Variationen als Antwort auf besonderen äußeren Reiz (z. B. Entstehung der laktosespaltenden Abart aus *Bact. coli mutabile* Neisser-Massini auf Milchzuckernährböden) auftreten können, welche von Stewart durch die Theorie eines modifizierten Mendels erklärt werden.

Wie Almquist durch seine ausführlichen, genauen, jahrzehntelang verfolgten Untersuchungen eine größere Bedeutung zukommt, so hat auch F. Löhnis auf Grund wichtiger eingehender Studien ein systematisch durchdachtes zyklonetisches System aufgestellt. Er arbeitete hauptsächlich mit Bodenbakterien, vor allem mit *Azotobacter*kulturen, den bekannten stickstoffbindenden Organismen. Als Nährböden benutzte er für die Züchtungsversuche hauptsächlich: sterilisierte Erde mit Mannitzusatz, Bodenextrakt mit Mannit- und geringem Kaliumphosphatzusatz, Kartoffelwasser mit Zusatz von Calciumcarbonat. Fleischwasser mit  $\frac{1}{4}\%$  Natriumcarbonat oder  $\frac{1}{8}\%$  Calciumphosphat oder 2–8% Natriumchlorid und verdünntes Fleischwasser, auch mineralische Lösungen wurden verwendet. Löhnis führt aus, daß Einzellkulturen und dauernde mikroskopische Beobachtung nicht unbedingt notwendig, dagegen eine genügende Zahl von Parallelbeobachtungen, Untersuchung während hinreichend langer Zeit und Wiederholung aller Versuche drei bedeutungsvolle Momente sind.

Seine wichtigste Behauptung ist, daß alle Bakterien in einem organisierten und einem amorphen Zustand, „Symplasma“, leben. Die Entstehung des Symplasmas geht in zwei Phasen vor sich; zuerst sammeln sich die Bakterien

in kleineren oder größeren Haufen, dann lösen sich die Zellen völlig in eine krümelige oder schleimige Masse auf, die manchmal amöboide Beweglichkeit zeigt. Alle Bakterienarten und alle Sorten von Bakterienzellen — seien es vegetative Formen oder Fortpflanzungskörper — können in das symplastische Stadium eintreten, welches in alten und jungen Kulturen, je nach den äußeren und inneren Bedingungen, sich bildet. Im Symplasma findet eine „Verschmelzung und Durchmischung“ des Inhaltes der verschiedenen Zellen statt, wodurch auch Bastardisierung erfolgen kann. Aus dem Symplasma gehen wieder neue Einzelzellen hervor; es entstehen kleinste Körnchen, die sogenannten „Regenerativeinheiten“, die entweder zu mehreren sich vereinen und mit einer Membran sich umgeben oder sich zu „Regenerativkörpern“ vergrößern, aus welchen Zellen von normaler Gestalt hervorgehen.

Eine Art von geschlechtlichem Vorgang, d. h. eine Vermischung von Zellbestandteilen, wie sie für das symplastische Stadium angenommen wird, kann auch durch die „Konjunktion“ stattfinden. In jungen *Azotobacter*kulturen (2—4 Tage alt) sieht man oft zwei Zellen seitlich aneinanderliegen, die durch Brücken verbunden sind, besonders fallen Fortsätze an den Enden der Zellen auf, die seitlich zur benachbarten Zelle umgebogen sind.

Eine häufige vegetative Fortpflanzungsart ist die durch „Gonidien“, die als kleine Körnchen, einzeln oder zu mehreren in den Zellen entstehen. In größeren Zellen, die kugelig, birn- und schlauchförmig („Gonidangien“) sein können, sieht man oft eine höhere Anzahl von Gonidien, die nach Platzen oder Auflösung der Mutterzellenwand frei werden können. Sie vermehren sich zuweilen durch Teilung und schaffen Generationen kleiner kokkoider Körper; in der Regel vergrößern sich die Gonidien und wachsen zu normalen Zellen heran; auch innerhalb der Mutterzelle wurde eine Weiterentwicklung der Gonidien beobachtet; die sich entwickelnden Gonidien durchbrechen die Wand der Mutterzelle als Knospen oder kurze Zweige. Die Gonidien sind zum Teil so klein, daß sie bakteriendichte Filter passieren können.

Andere Vermehrungskörper ungeschlechtlicher Art stellen bei *Azotobacter* runde oder ovale, von dicker Membran umgebene, meist größere Zellen dar, die Löhnis als „Mikrocysten“ bezeichnet und die angeblich eine größere Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen haben als die typischen *Azotobacter*-stäbchen.

Auch „Endosporen“ und „Arthrosporen“, die durch Segmentation der normalen Stäbchen entstehen, sollen nach Löhnis bei *Azotobacter* vorkommen.

Abgesehen von den Fortpflanzungskörpern, deren verschiedene Arten schon besprochen wurden, zeigen auch die vegetativen *Azotobacter*zellen große Vieltätigkeit, es wechseln hier in gewisser Gesetzmäßigkeit verschiedene Formen miteinander ab. Mindestens 7 Formen können unterschieden werden, große und kleine, nichtsporulierende Zellen, kokkoide Formen, kleine Zwergformen, fungoider Zelltypus, kleine und große sporulierende Stäbchen. Alle Formen des von Löhnis für *Bac. acotobacter* beschriebenen Formenkreislaufes werden von ihm in einer schematischen Tafel dargestellt, die eine Übersicht über das ganze System und den Zusammenhang der einzelnen Formen miteinander geben soll.

Löhnis hat nicht nur eine große Reihe von *Azotobacter*arten untersucht, sondern seine Anschauungen auch durch Prüfung vieler anderer Bakterien-

arten zu bestätigen sich bemüht. In seiner „Review of the Literature von 1838—1918“ hat er die Literatur über Bakterienpleomorphismus zusammengestellt und die Richtigkeit seiner Anschauungen durch Untersuchungen anderer Autoren zu stützen versucht.

Den ausführlichen und gründlichen Untersuchungen von Löhnis wurde von vielen Seiten Aufmerksamkeit geschenkt. Trotzdem sind seine Beobachtungen nur von wenigen Nachuntersuchern geprüft worden. Um so mehr interessieren die vorhandenen Nachprüfungen. Die ausführliche Arbeit von H. Jones (1920), der sich schon 1914 mit *Azotobacter* beschäftigte, stimmt in vielen Punkten mit den Befunden von Löhnis überein. Jones spricht von einem „complex life cycle“ seiner *Azotobacter*kulturen, bestätigt die Bildung reproduktiver Körnchen oder Gonidien, die Löhnis beschreibt, und die sich auch nach den Beobachtungen von Jones im Innern der Zellen entwickeln. Sie werden nach Auflösung der Mutterzellen frei und wachsen zu typischen Stäbchen heran. Die Körnchen sind in ihrer Größe sehr verschieden und erweisen sich nach Jones im Gegensatz zu den Beobachtungen von Löhnis als nicht filtrierbar.

Jones beschreibt noch eine zweite Art von Körnchen, die vergesellschaftet mit Gonidien in *Azotobacter*zellen vorkommen, sich nicht weiter vermehren und von ihm als Ansammlungen von Nahrungs- bzw. Reservestoffen angesprochen werden.

In etwas älteren Kulturen (14 Tage) fand Jones große, rundliche, dickwandige Zellen in Gruppen und Paketen, die er als „resting cells“ oder Arthrosporen bezeichnet. Bei Überimpfung entstanden aus ihnen große Stäbchen. Zweifellos sind Jones Ruhezellen mit den Löhnisschen Mikrocyten identisch.

Im Gegensatz zu Löhnis ist Jones der Ansicht, daß der Ausdruck „Involutionen“ für eine Reihe von Bildungen, die er bei *Azotobacter* beobachtete, am Platze ist. So faßt er die angeschwollenen, unregelmäßigen und verlängerten Zellen als infolge Temperatur- oder Nährbodenveränderungen geschwächt oder zum mindesten weniger lebensfähig auf, deren Weiterentwicklung trotz längerer (bis zu 14tägiger) Beobachtung häufig nicht feststellbar war. Trat eine Entwicklung ein, so entstanden Knospungen, die abgeschnürt wurden und sich später weiter teilten.

Die sporenbildenden Stäbchen in *Azotobacter*kulturen hält Jones entgegen der Ansicht von Löhnis für Verunreinigungen. Nach öfterer Reinzüchtung verschwanden sie aus den frisch aus Erde isolierten Stämmen, in denen sie häufig zunächst vorhanden waren.

Auch in bezug auf die Konjunktion ist Jones anderer Ansicht als Löhnis. Er hält die Stadien mit schnabelartigen Fortsätzen, die oft Brückenbildung vortäuschen, für Zellen, die sich im letzten Stadium der Teilung, in welchem sie noch nicht ganz von der Nachbarzelle losgelöst sind, befinden. Bemerkenswert sind die Ausführungen von Jones über das symplastische Stadium. Er hat in *Azotobacter*kulturen schon vor den Veröffentlichungen von Löhnis und Smith Zellhaufen beobachtet, die er lange nur für „mechanical agglomerations“ hielt. Allmählich hat er sich zur Symploplasmtheorie von Löhnis bekehrt und beschreibt in Übereinstimmung mit diesem seine Beobachtung von Zellhaufen, in denen noch Einzelzellen zu erkennen, und von Haufen, die in Auflösung begriffen waren. Ferner fand er Symploplasmamassen mit kleinsten

Körnchen, größeren Körnchen und schließlich solche mit kleinen Azotobacterzellen, die sich durch Spaltung vermehrten. Angaben über die Beobachtung der fortlaufenden Entwicklung von Azotobacterzellen aus den Symplasmamassen finden sich bei Jones nicht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Jones die Löhnisschen Angaben über Gonidien und Mikrocyten voll, diejenigen über das symplastische Stadium nur bis zu gewissem Grade bestätigt, während er die Konjunktion, die Filtrierbarkeit der Körnchen und die Sporenbildung der Azotobacterkulturen ablehnt.

In seiner Abhandlung: *Le symplasm bactérien existe-t-il?* kommt J. Beauverie (1925) zur völligen Ablehnung des von Löhnis beschriebenen Symplasmas. Er hat 6 Monate lang Züchtungsversuche mit *Azotobacter chroococcum* durchgeführt und tägliche Untersuchungen an lebendem Material und gefärbten Präparaten gemacht, ohne entsprechende Gebilde aufgefunden zu haben. Er hält die Symplasmen und die sich daraus entwickelnden Regenerativkörper, die Löhnis beschreibt, für Kunstprodukte.

R. Tunicliff und L. Jackson beschreiben (1925) den von ihnen gezüchteten *Bac. gonidiaformans*, der in den Zellen in wechselnder Zahl und Anordnung Körnchen (Gonidien) bildet, die frei werden können. Ihre Umbildung zu typischen Bakterienzellen wurde nicht beachtet, auch das Vorkommen eines symplastischen Stadiums nicht sichergestellt.

H. Bergstrand bezieht sich (1920) auf Almquist und Löhnis, er hat nach seinen Angaben besonders bei Corynebakterien die von diesen Autoren beschriebenen Formen gesehen; aber er gibt für den Formenreichtum der Bakterien eine „einfachere Erklärung“, da er sie als „*Fungi imperfecti*“ ansieht und in ihrem Wachstum mit *Monilia* vergleichen zu können glaubt.

Nach den eigenen Untersuchungen an *Azotobacter agilis* konnte ich das von Löhnis beschriebene Vorkommen von verschiedenen Stäbchenarten, von besonderen Ruhezellen (Mikrocyten) und ihre Keimung, sowie von körnchenerfüllten großen und kleinen Zellen bestätigen. Ein Wachstum und eine Vermehrung der als Gonidien aufgefaßten Körnchen wurde weder innerhalb noch außerhalb von Zellen festgestellt. Ebenso wenig erwiesen sich unsere Körnchenkulturen als filtrierbar. Ich stimme in der Auffassung der großen geschwollenen, mit Körnchen erfüllten Zellen als geschwächter, lebensunfähiger Formen mit Jones überein, da auch ich an solchen Gebilden Weiterentwicklung nicht beobachten konnte. Auch möchte ich mich in bezug auf die Konjunktion und Brückenbildung seiner Ansicht anschließen. Das Symplasma, das für die Theorie von Löhnis eine so große Rolle spielt, weil geschlechtliche Vorgänge in diesem amorphen Zustande sich vollziehen sollen, konnte ich ebenso wenig wie Beauverie auffinden, während Jones solche Gebilde beobachtet haben will. Ich erkenne demnach die verschiedenen, morphologischen, sicher auch in ihrer physiologischen Bedeutung sich unterscheidenden, bei *Azotobacter* von Löhnis beschriebenen Zellen durchaus an, aber das Vorkommen geschlechtlicher Zustände (Symplasma) und besonderer Fortpflanzungskörper (Gonidien) halte ich, wie die Filtrierbarkeit für nicht bewiesen.

Eine gesetzmäßige Aufeinanderfolge verschiedener Stadien sowie Fortpflanzungsarten und sexueller Vorgänge schildert auch G. Enderlein. Er

führt in seiner „Bakteriencyclogenie“ (1925) aus grundsätzlichen Prinzipien eine Nomenklatur ein, in der er jeden Begriff mit einem Terminus fixiert, und begründet diese Ansicht mit dem Satze: „Ohne eine scharfe vergleichend-morphologische Nomenklatur ist es unmöglich, eine klare Vorstellung vom Wesen der Organismen zu erlangen.“ Zur Illustration seien einige Begriffe erläutert und seine Ansichten kurz wiedergegeben. Enderlein sieht als das Wesentliche in der Bakterienzelle, „den Träger des Lebens“, den karyologischen Bestandteil an, den er „Urkerne“ oder Mych nennt. Das Zellelement, das ein Mych enthält, ist das Mychit. Eine Bakterienzelle kann aus dieser kleinsten möglichen Einheit, einem Mychit, bestehen, wie z. B. die Mikrokokkenzelle, oder sich aus einer Anzahl dieser Bausteine zusammensetzen; je nachdem handelt es sich um Dimychite, Didimychite, Syndimychite usw. Die Urkerne sind selten ohne weiteres in der Zelle nachweisbar, meist sind sie umschlossen von Nähr- oder Reservestoffen, ihrer Trophokonienhülle; diese aus Mych und Trophokonienhülle bestehenden Körnchen werden von ihm nach ihrer jeweiligen Größe Trophosome oder Trophosomellen genannt.

Die Bakterien vermehren sich nach Enderlein nicht nur (Auxanogenie), sondern machen auch eine fortschreitende Entwicklung (Probaenogenie) durch, indem die aufeinander folgenden, verschiedenen Formen aus einer immer größeren Anzahl von Einheiten (Mychiten) sich zusammensetzen. Den höchsten morphologischen Aufbau besitzt die „Kulminante“ der Spezies, auf die in absteigender Entwicklung einfachere morphologische Einheiten folgen, bis der Ring geschlossen ist und der Kreislauf mit der der Spezies zukommenden kleinsten Einheit wieder beginnt. Diesen einmaligen Entwicklungsgang nennt Enderlein eine Cyclode. Die einzelnen Stadien des Kreislaufes sind die Cyclostadien. Eine Vermehrung ohne Fortschritt in der Cyclode ist Folge einer Hemmung (Mochlose), die durch die Mochlolyse aufgehoben wird. Den Urkern, das Mych, will Enderlein in Zellen mit geringen Reservestoffmengen färberisch nachgewiesen haben, nachdem er zuvor — wenn nötig — die Trophokonienhülle durch Behandlung mit Alkohol und Alkalien wegzulösen versuchte. Die gramnegativen Bakterien enthalten nach ihm weniger, die grampositiven mehr Reservestoffe; die gramnegativen sind entsprechend meist Parasiten und schwer züchtbar, die grampositiven dagegen Saprophyten und leicht züchtbar. Der Urkern macht eine Art Mitose durch, die Enderlein durch Abbildungen — in 10 000facher Vergrößerung — veranschaulicht. Weiter will er festgestellt haben, daß bei Bildung von Sexualzellen das Mych „zu einer halbwertigen Größe reduziert“ wird.

Bezüglich der Fortpflanzung unterscheidet Enderlein eine ungeschlechtliche und eine geschlechtliche Art. Neben der Teilung ist die einfachste und häufigste ungeschlechtliche Vermehrung der Bakterien die durch Gonidien. Die Gonidie entsteht durch Abstoßung oder Zerfall und kann sich durch Teilung selbständig weiter vermehren. Die Entwicklung der Gonidie zu typischen Stäbchen will Enderlein mit Sicherheit beobachtet haben; es bleibt die Gonidienhülle zurück. Nach Enderlein können manche Gonidien Chamberlandkerzen passieren. Die Gonidie enthält nur ein Mych, ist also ein Mychit. Morphologisch höherstehende Bakterienarten können Fruktifikationskörper mit zusammengesetzten Urkernen bilden, die meist etwas größer als die Gonidien sind und eine festere Membran haben; sie werden wie die Gonidien meist

abgestoßen, bleiben bei manchen Spezies (z. B. bei Diphtherie) auch mit der Mutterzelle in Verbindung. Das Cystit, sagt Enderlein, wurde bisher häufig als Involutionsform gedeutet; die von Fischer beschriebene Erscheinung der Plasmoptyse hält er für identisch mit der Cystitbildung. Die geschlechtliche Fortpflanzung hat Enderlein hauptsächlich an Cholerakulturen in Peptonwasser während der ersten 7 Stunden der Entwicklung beobachtet. Das Vorstadium der geschlechtlich differenzierten Zellen, der Gonit, entsteht nach ihm aus der Gonidie bei Nahrungsmangel (z. B. in älteren Kulturen; auch infolge der Einwirkung von Licht und Wärme). Es setzt eine atypische Mychomitose (Urkernteilung) ein, bei der das Kernmaterial auf die Hälfte reduziert wird (Abbildungen bei 10 000facher Vergrößerung!). So entstehen die Gonite. Alte Kulturen, bei denen alle Gonidien zu Goniten entwickelt sind, wachsen auf festen Nährböden nicht mehr. Bringt man sie dagegen in Peptonwasser, wo die aus den Goniten sich bildenden Geschlechtszellen männlicher und weiblicher Art zur Vollziehung der Kopulation sich aufsuchen können, so setzt ein frisches Wachstum von Choleravibrionen ein. Auf diese Weise erklärt Enderlein, daß alte Kulturen häufig auf festen Nährböden nicht mehr anwachsen, auf flüssigen sich dagegen entwickeln können; er beobachtete die Entwicklung der länglichen (Spermit) und weiblichen (Oit) Zellen aus den Gonidien mikroskopisch. Die von ihm abgebildeten Spermite sehen wie Spermafäden tierischer Organismen aus und bestehen aus einem Kopfstück, das den Kernanteil enthält, einem Verbindungsstück (Cytoplasmarest) und der langen, kräftigen Geißel. Am Ende des Verbindungsstückes, an dem die Geißel entspringt, befindet sich ein winziges Körnchen, das Centriolit, das aus Urkernsubstanz besteht. Die weibliche Geschlechtszelle ist eine Cytoplasmakugel, die sich taumelnd bewegt mit kurzer, schwach entwickelter Geißel, während das winzige Spermit „in intensivster Lebhaftigkeit einherjagt“. Bei der Befruchtung unterscheidet Enderlein drei Phasen: 1. Das Aufsuchen der weiblichen Zellen, wobei „ein Fünkchen von Bewußtsein“ erkennbar ist und am umschwärmten Oit suchende und stoßende Bewegungen ausgeführt werden. 2. Plötzliches Haften des Spermits mit folgender „Schüttelperiode“; im Anschluß streckt sich das Oit eiförmig in die Länge, das Spermit dringt an dem dem Urkern entgegengesetzten Punkte des Oits ein. 3. Vereinigung der Halbkerne. Enderlein will einige Male im Mikroskop den ganzen Verlauf der Kopulation am lebenden Objekt verfolgt haben.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Enderlein auch öfters bei Kulturen verschiedener Bakterien ein Zusammenfließen und eine Lösung von Zellen beobachtete, genauere Deutung dieser Erscheinung ihm aber nicht möglich war. Er ist der Ansicht, daß es sich bei einem großen Teil der von Löhnis angeführten entsprechenden Beobachtungen (Symplasmastadium) um Bakterio-phagenwirkung handelt.

Wie die meisten Autoren macht auch Enderlein Angaben über den Einfluß der äußeren Bedingungen auf den Formenwechsel. So sagt er, „alkalischer Nährboden befördert auf Grund der bisherigen Erfahrungen die Gonidienbildung, vielleicht auch die Basitbildung“. „Einen ganz hervorragenden Einfluß auf die Bildung der Kulminante und höherer Fruktifikationen haben Salze“ (z. B. Natriumchlorid 6—7‰ig!). Zimmertemperatur fördert nach Enderlein den Formenreichtum, Licht regt die fortschreitende Entwicklung in der Cyclode an.

Enderlein hält seine Auffassung der Cyclogenie der Bakterien für höchst bedeutungsvoll für die praktische Medizin, besonders in therapeutischer und diagnostischer Hinsicht. Es ist hier einerseits hervorzuheben, daß nach Enderleins Ansicht nur ein Stadium der Cyclogenie, nämlich das Virostadium, Pathogenität besitzt, andererseits, daß „zu einem wirklichen Fixieren der Spezies“ „der ganze Verlauf der Cyklode von größter Wichtigkeit ist“.

Die wichtigsten experimentellen Grundlagen der Enderleinschen Theorie sind seine Beobachtungen an der Kernsubstanz, sowie die Feststellungen ungeschlechtlicher und geschlechtlicher Vermehrungsarten. Wie ich S. 512 mitteilte, konnte ich trotz Anwendung von Enderleins Präparations- und Färbetechnik die von ihm beschriebenen Zellkernbefunde in keiner Weise bestätigen. Es ist ausgeschlossen, mit unseren besten optischen Instrumenten derartige minutiöse Einzelheiten, wie Enderlein sie zeichnerisch wiedergibt, zu sehen. So sagt z. B. über den Zellkern der Stäbchen der Botaniker A. Meyer (1912), der im allgemeinen sogar die Existenz eines Zellkerns für Bakterien bejaht und seinen Nachweis für einige Arten als gelungen ansieht: „Näheres über den Kern der Gattung *Bacillus* weiß man nicht. Er ist so klein, daß man Teilungsvorgänge nicht sehen kann, da sie unter der Grenze des mit dem Mikroskop Wahrnehmbaren liegen.“ H. Braun und A. Gersbach (1921) konnten nicht einmal in den durch Karbolzusatz hervorgerufenen Riesenzellen der *Kolitisbacillen* Zellkerne nachweisen; ebensowenig gelang uns der Nachweis chromatischer Elemente in den großen Lithiumformen. Schuhmacher glaubt dagegen (1926) Bakterienkerne nachweisen zu können, während A. Rippel (1929) in seinem Aufsatz über die Variabilität der Bakterien sagt: „Aus der Unsicherheit der Kernfrage ergibt sich die Unmöglichkeit, über Sexualvorgänge bei Bakterien etwas auszusagen.“

Ebenso wie Enderleins Vorstellungen über den morphologischen Aufbau der Bakterien, entbehren auch seine Darstellungen der Fortpflanzung der Bakterien, insbesondere der ausführlich geschilderten geschlechtlichen Vorgänge bei *Cholera vibrionen* (vgl. S. 512) einer durch beweisende Beobachtungen sichergestellten Realität. Sein ganzes kompliziertes System der Bakterien-cyclogenie ist daher als theoretische Konstruktion, die tatsächlicher Grundlagen entbehrt, anzusehen.

Nachprüfungen der Enderleinschen Beobachtungen sind bis jetzt, abgesehen von den hier (vgl. S. 512) vorliegenden, nicht bekanntgeworden; trotzdem zitieren ihn in neuerer Zeit viele Autoren, ohne seine Angaben einer Kritik zu unterziehen und vergleichen zum Teil ihre Befunde verschiedener Formen, die an sich ohne Aufdeckung eines Entwicklungszusammenhangs nichts bedeuten, mit den seinigen. So gibt M. Stutzer (1926) an, daß in Ausstrichpräparaten aus alten Bouillonkulturen von den von ihm untersuchten *Proteus-X<sub>19</sub>*-Stämmen sämtliche morphologischen Gebilde beobachtet wurden, „wie sie für alle Bakterienarten von Enderlein beschrieben worden sind“. Es ist nicht einzusehen, warum M. Tsechnowitz und T. A. Karut in ihrer sonst so klaren Arbeit (1928), in der sie den Nachweis erbrachten, daß die Filtrierbarkeit des Tuberkuloseerregers durch Chamberlandkerzen „eine nicht gesetzmäßige und äußerst seltene Erscheinung ist“, sich auf Enderlein beziehen und sagen: „Von allen gegenwärtig über diese Frage existierenden Theorien scheint uns diejenige von Enderlein der Wahrheit am nächsten zu kommen, nach welcher jede stäbchen-

förmige Bakterie ein Aggregat teilbarer, mit Biogeneigenschaften versehener Einheiten darstellen kann. Unter gewissen Bedingungen kann die Stäbchenform in solche lebende Teilstücke zerfallen (Probakterien nach Almquist); die Teilbarkeit der Kokken dagegen ist zweifelhaft.“ Einfacher wäre es zu sagen, daß gelegentlich, wenn auch selten, Teilstücke von Bakterien die Kerzenwand passieren und zu normalen Stäbchen sich regenerieren.

Bedauerlich ist es, wenn solche schwer beweisbaren, stark umstrittenen Theorien wie diejenigen über den Entwicklungskreislauf der Bakterien als „zweifelloso sichergestellte“ Forschungen dargestellt werden, wie es z. B. in dem Aufsatz von Dr. H. Bronsart „Neues von den Bakterien“ im 32. Jahrgang der Umschau (1928) geschehen ist; übrigens enthält der Aufsatz eine unrichtige Wiedergabe der Löhnisschen Angaben über die Symplasmaentwicklung.

Von Vertretern der Theorie des Lebenskreislaufs der Bakterien haben sich noch ausführlicher mit experimentellen Untersuchungen E. C. Hort und R. R. Mellon beschäftigt. E. C. Hort ist der Ansicht, daß ein Bacterium, wie wir es vom Kranken züchten, nur ein Stadium eines höheren Organismus sei („eines parasitischen Pilzes oder eines Protozoon“). So kommt nach Hort der Meningokokkus Weichselbaum in der Spinalflüssigkeit als Riesenform vor; durch Endosporulation entstehen aus dieser typische Meningokokken, die ihrerseits wieder Vorstufe einer filtrablen Form seien; der Hauptorganismus, von dem diese Kokken nur eine Phase darstellen, und der zu den Ascomyceten zu rechnen sei, habe auch ein Mycel- oder Bacillenstadium. Ferner glaubt Hort, daß bei Typhus, Scharlach, Masern in den Körperflüssigkeiten ein filtrierbares, ansteckendes Virus vorhanden sei, aus welchem sich nichtfiltrierbare Bakterien entwickeln. Sehen wir uns die Versuche an, auf welche diese Behauptungen sich stützen, so finden wir nur die Beschreibungen und Abbildungen von großen und kleinen Formen, von kokkoiden Gebilden und Körnchen, wie wir sie in jeder Stäbchenkultur durch besondere äußere Bedingungen hervorrufen können; Hort benutzte für seine an Bakterien der Enteritis-Koli-Gruppe durchgeführten Versuche Nährmedien von saurer Reaktion. Aus seinen Beobachtungen, die nichts weiter als das Vorkommen verschiedener Zellformen zeigen, schließt Hort: „Aus diesen morphologischen Beobachtungen geht es klar hervor, daß Bakterien sich noch auf andere Art als durch einfache Zweiteilung vermehren können und daß ihr Lebenszyklus in manchen Fällen eine unsichtbare oder fast unsichtbare Phase in sich begreift<sup>1</sup>.“

R. R. Mellon hat neben einer Reihe anderer Veröffentlichungen 12 Mitteilungen: „studies in microbic heredity“ dem Pleomorphismus der Bakterien gewidmet. Er hat sich hauptsächlich mit dem Bac. hodgkini, anderen verwandten diphtheroiden Stäbchen, fusiformen Bacillen und Streptothrixarten beschäftigt. Die von ihm festgestellten Wachstumstypen sind: fungoide, verzweigte Formen, Riesenkokken und normal gestaltete Kokken (von Stäbchen abstammend), Gonidien und Zygosporien, filtrierbare Phasen; seine Behauptungen sind die folgenden: die Bakterien sind Pilze niederer Ordnung, sie vermehren sich (abgesehen von der Zweiteilung) durch Knospung, Verzweigung, Gonidien und Ascosporen; sie haben einen komplizierten Lebenszyklus mit sexueller Phase; vermutlich gibt es unsichtbare und unkultivierbare Stadien

<sup>1</sup> Von der Verf. aus dem Englischen übersetzt.

im Leben der Bakterien; vielleicht sind auch die bekannten filtrierbaren Virusarten nur unsichtbare Stadien sichtbarer Organismen. Um ein Bild von Mellons Arbeitsweise zu geben, seien einige seiner Versuche genauer beschrieben. Zunächst halten wir uns an die fünfte Mitteilung der Studien (1926): Von einer diphtheroiden, pleomorph wachsenden Kultur K. A. 95 hat Mellon eine „Riesenkokkenkultur“ erhalten; der erste Versuch besteht darin, daß diese Kokkenkultur 9 Monate lang in Bouillon im Eisschrank aufbewahrt wurde; nach dieser Zeit ausgeführte Abimpfungen zeigten fehlende Lebensfähigkeit; mikroskopische Prüfung der Bouillon ergab ausschließliches Vorhandensein großer Kokken; zur „Wiedererneuerung“ wurde der Bouillonstamm auf neue Röhren überimpft und zur Veränderung der Bedingungen bei Zimmertemperatur gehalten; nach einer Woche begann auf einem der neuen Röhren üppiges Wachstum; Untersuchung zeigte, daß eine Kultur eines grampositiven Bacillus vorhanden war, der sich sowohl im Verhalten gegen die Gramfarbe (der Ausgangsstamm K. A. 95 war gramnegativ) wie auch kulturell von K. A. 95 unterschied. Es bestand für Mellon, wie er ausdrücklich angibt, kein Zweifel, daß der erhaltene Bacillus von den kokkoiden Formen abstammte, und diese waren, wie in einer früheren Mitteilung berichtet, aus dem pleomorph wachsenden, gramnegativen Stäbchen K. A. 95 entstanden. Ein zweiter, im Anschluß an diesen ersten beschriebener Versuch verlief folgendermaßen: Der Ausgangsstamm K. A. 95 wuchs nur zart auf Blutagar und schien nach Kultivierung auf diesem Medium eines Tages eingegangen; aber ein Röhren entwickelte trotzdem bei 20° C Wachstum; diese „Variante“ besaß die Fähigkeit gelber Pigmentbildung, erzeugte keine Riesenkokken und war im Gegensatz zum Ausgangsstamm K. A. 95 grampositiv. Dieser Stamm ist nach Mellon als Stabilisierung einer Phase aufzufassen, die die pleomorphe Mutterkultur unter anderen auch aufweist.

Solche Versuche kann man wohl kaum als Beweise der ausgesprochenen Behauptungen gelten lassen. Denn nach der Beschaffenheit unserer bakteriologischen Arbeitsmethoden darf aus diesem einmaligen, beschriebenen Auftreten der morphologischen Varianten kein Schluß auf die Entstehung der einen Form aus der andern gezogen werden.

Auffällig sind die Befunde aus der achten Mitteilung. Hier schildert Mellon Tierversuche mit einem saprophytischen, nicht näher beschriebenen Organismus X und einem diphtheroiden Stäbchen. Es wird einerseits das „Gonidialfiltrat“ des diphtheroiden Stammes zusammen mit  $\times$ , andererseits  $\times$  allein und Gonidialfiltrat allein Meerschweinchen subcutan injiziert; im ersten Fall finden sich in entstehenden ödematösen Prozessen fusiforme Stäbchen, im zweiten und dritten Fall, in dem die Meerschweinchen Krankheitssymptome kaum oder nicht aufweisen, treten sie nicht auf; die fusiformen Stäbchen werden nach diesen und weiteren Versuchen als besondere Phase im Lebenszyklus des diphtheroiden Stammes, von dem das Gonidialfiltrat herrührte, angesehen. Zur richtigen Wertung derartig bedeutungsvoller Schlußfolgerungen bedürfte es der Wiederholung und genauen Nachprüfung dieser Versuche. Ich kann deshalb Mellons Beweise für die Behauptung eines Lebenskreislaufes der Bakterien mit mannigfachen, sehr verschiedenen Phasen, unter denen virulente, filtrierbare und nichtkultivierbare, nicht-pathogener Organismen eine große Rolle spielen, vorerst nicht anerkennen.

Mit fusiformen Stäbchen, das sei im Anschluß an Mellons Versuche angegeben, befaßte sich auch G. Sanarelli (1927); er fand, daß sie unter bestimmten Bedingungen aus Spirillenkulturen hervorgehen können und zieht daraus den Schluß, daß die Spirillen und fusiformen Stäbchen in den „associations fusospirochétiennes“ von gleicher Herkunft seien. Im Gegensatz zu solchen Behauptungen schildert H. A. Gins in seiner Abhandlung über den *Bac. fusiformis* (Handbuch von Kolle-Wassermann [1928]) die klaren Reinzüchtungsergebnisse der an der fusospirillären Symbiose beteiligten Mikroben und weist die Ansicht der „genetischen Zusammengehörigkeit“ dieser Organismen zurück.

In seinen beiden großen kritischen Sammelreferaten über Bakterienvariation (1927) und das Twort-d'Herellesche Phänomen (1928) hat Ph. Hadley seine Ansichten über Bakterienpleomorphismus niedergelegt. Die von A. Arkwright und de Kruif zuerst beschriebene „Dissoziation“, mit der regelmäßige Abspaltung andersartiger Bakterien und schließliches Rückschlagen in den Ausgangstyp bezeichnet wird, ist wie Hadley beschreibt, mit morphologischen Veränderungen verquickt. So ist z. B. bei Anthrax die sog. S-Form („smooth“), die sich durch glatte Kolonien auszeichnet, aus kurzen, oft in Ketten liegenden Stäbchen zusammengesetzt; die R-Form („rough“), die aus ihr hervorgeht und die bekannte Medusenhauptkolonie bildet, besteht aus langen Zellen. Durch besonders abnorme Formen, runde Gebilde, fädiges Wachstum, Schleimbildung ist ein intermediäres Stadium („O-Form“), eine unbeständige und empfindliche Phase im Leben der Kulturen gekennzeichnet.

Auch Hadley bekennt sich zur Lebenskreislauftheorie und stützt sich dabei auf die Autoren, deren Ansichten von uns besprochen wurden: Hort, Almquist, Jones, Löhnis, Mellon, Kuhn, Enderlein, wobei er Kuhns Beobachtungen im Sinne eines Entwicklungsganges der Bakterien (nicht des Parasiten) deutet. Er hält die Zyklen für die Ursache der Mikroben-dissoziation und formuliert diese Theorie in folgender Weise: Bei Veränderung der äußeren Verhältnisse wird der S-Typ, umgewandelt, dabei findet eine Kerneuerung durch Konjugation verschiedener Zellen (die sexuell differenziert sein können) statt; die alte Kulturform verschwindet; durch Fragmentation oder Sprossung der vereinigten Zellen (Zygoten) treten neue Elemente, oft in Form von Kokken oder Kugeln, auf, die zum Teil auch ultramikroskopisch, filtrabel und unkultivierbar sein können; aus ihnen entsteht eine neue oder auch die ursprüngliche Bakterienart. Hadley betont ausdrücklich, daß diese Annahmen bis jetzt nur den Wert von Hypothesen haben, da wir uns noch auf „unsicherem Grunde“ hier bewegen, und sich die Lebensgeschichte der Bakterien zum größten Teil „jenseits unserer Erkenntnis“ abspielt.

Verquickt mit dem Problem der Dissoziation, ja nur eine besondere Erscheinungsart dieser Vorgänge, ist nach Hadley die bakteriophagische Lyse. Eine besondere Theorie („homogamic theory“) ist diesem Vorgang gewidmet; der Bakteriophage ist danach ein winziges, von der Bakterienzelle abstammendes Körperchen, das eine Art Befruchtung der sensitiven Zelle bewirkt und diese zu einer bestimmten Entwicklungsart anregt, deren Folge Elimination (Auflösung) der empfindlichen Bakterien und Aufkommen neuer Zellformen ist. Obwohl, wie Hadley zugibt, viele Tatsachen mit seiner Theorie nur schwer in Einklang zu bringen sind, hält er sie für eine brauchbare Arbeitshypothese.

Besonders zu beachten sind noch eine Reihe von Arbeiten (zum großen Teil aus den letzten Jahren), die sich mit dem Lebenskreislauf des Milzbrandbacillus und anderer grampositiver, sporenbildender Stäbchen in ausführlichen Untersuchungen beschäftigen. G. Lutz (1923), der nach den Fixierungs-, Färbe- und Beobachtungsmethoden von Kuhn verfuhr, konnte durch besondere Bedingungen wie Nährböden von geringem Nährstoffgehalt, Zusatz von 0,8% Kaliumchromat zu alkalischer Bouillon, Kartoffelnährböden, niedrige Temperatur, Kugelformen aus Milzbrandbacillen gewinnen; diese Elemente wurden in Reinkultur gezüchtet und lieferten durchsichtige, glashelle Kolonien, die erst nur bei Zimmertemperatur, später auch bei höherer Temperatur wuchsen; neben den kleinen Kugeln wurden auch große beobachtet; beide Arten konnten sich wieder in typische Milzbrandstäbchen umwandeln; ein symplastisches Stadium wurde von Lutz bei Anthrax nicht aufgefunden.

Die Untersuchungen von F. E. Haag (1926/27 (über den *Bac. viridiglaucescens* Sack bringen die Bestätigung gewisser Befunde von Löhnis. Nach den Parallelen, die der Autor selbst zieht, sind die Kulturen großer, dicker Stäbchen mit den großen Azotobacterzellen zu vergleichen, während die Kulturen kleiner Stäbchen, in die sie übergehen, mit den kleinen Azotobacterzellen vergleichbar sind. Die großen, hefeartigen, zum Teil dickwandigen Formen, die in Knopf- und Nebekolonien auf 2–3 Wochen alten Agarplatten aus Kulturen großer, dicker Stäbchen entstehen, entsprechen nach Beschreibung und Abbildung den Löhnisschen Mikrozysten. Ein granulärer Zerfall und ein symplastisches Stadium, das vielleicht nach Ansicht von Haag die Kulturen großer, dicker und feiner, kleiner Stäbchen, die gegenseitig ineinander übergeführt werden können, verbindet, konnte mit Sicherheit nicht beobachtet werden.

In der Abhandlung von 1927 bespricht Haag die Kreislaufformen und Varietäten des Milzbrandbacillus, die er in seinen Versuchen festgestellt zu haben glaubt. Er züchtete in durch Filtration keimfrei gemachter Faulflüssigkeit und sah bei gestörter Endosporenbildung Entstehung von Kugelformen, die er als Gonidien auffaßt. Durch Zusatz alten Kulturfiltrates zu frischer Kultur erhielt Haag feine, gramnegative, für Mäuse pathogene Stäbchenformen, die er gleichfalls als Gonidien bezeichnet. Sie treten nach seiner Meinung aus den Milzbrandstäbchen aus. Die photographischen Wiedergaben lassen diesen Vorgang, sowie den auch abgebildeten Zerfall der großen Kugelformen in kleine nicht eindeutig erkennen. Beide Gonidienformen konnte Haag züchten; die gramnegativen Stäbchengonidien haben eine geringe Lebenskraft, sind oft nicht fortzuchtbar, durch Knorr'sche Kieselgurfilter filtrierbar; die grampositiven Kugelgonidien zeigen Ähnlichkeit mit Streptokokkenkulturen. Aus den Stäbchengonidien konnte die „Buchnerform“ (s. unten) hervorgehen; die grampositive Kugelform sah Haag sehr stabil werden, sogar gelben Farbstoff produzieren und nicht mehr zur typischen Form zurückgehen. Auch Schleimbildung und Entwicklung von Zellen in schleimigen Massen wurde beobachtet; daß es sich hier um das Löhnissche Symplasma handelt, scheint fraglich; jedenfalls konnte Haag Entstehung und Regeneration solcher Massen nicht fortlaufend verfolgen. Die Behauptung der Zugehörigkeit der vier Stäbchentypen: „Forma typica, mobilis, Buchneri und asporogenes“, von denen mobilis und Buchneri Beweglichkeit besitzen, zur Gattung Milzbrand, widerspricht

jahrzehntelanger, bakteriologischer Erfahrung. Es sei noch bemerkt, daß die Knorrschen Kieselgurfilter, zu deren Herstellung eine gefährliche Manipulation, nämlich das Aufgießen der Kieselguraufschwemmung, nötig ist, nach unseren Prüfungen in der Zuverlässigkeit mit den Chamberlandkerzen (L 5) nicht zu vergleichen sind.

Von Interesse sind die Untersuchungen Haags über das Verhalten der Milzbrandbacillen im Tierkörper, über deren Ergebnisse er 1929 anlässlich der Tagung für Mikrobiologie kurz berichtet hat. Danach ergab Einimpfung von Milzbrandstäbchen in Pferdeserum nach einigen Stunden in Abimpfungen fehlendes Wachstum; nach 3—4 Wochen entstand in den beimpften Bouillonröhrchen ein Bodensatz (in einigen sogar starke Trübung); mikroskopisch ließen sich weiterzüchtbare Kugelformen in diesem Bodensatz nachweisen, die Haag als Gonidienformen auffaßt; aus 25% solcher Röhrchen konnte Haag typischen Milzbrand gewinnen, aus 50% Übergangsformen, aus 20% Gonidienformen. Nach Haags Meinung bewirkt das Serum nicht eine Abtötung durch Bakteriolyse, sondern es leitet einen Formenwechsel ein. Auch im Tierkörper findet nach den von Haag ausgeführten Tierversuchen zunächst ein Formenwechsel statt, der sich in folgendem Rhythmus vollzieht: zunächst werden die Stäbchen an der Injektionsstelle aufgelöst, dann bilden sich Gonidien und Regenerativkörper aus, die vorwiegend in Retikoendothel besitzenden Organen gelagert werden; von da erfolgt eine plötzliche Ausschwemmung einer großen Zahl bekapselter Bacillen in die Blutbahn, die den Tod des Tieres zur Folge hat. Beim immunisierten Tier und bei Verwendung avirulenter Stämme werden die Bacillen nicht aufgelöst, sie vermehren sich aber auch nicht. Beim abgeschwächten Erreger wird nur ein Teil der Stäbchen aufgelöst. Die angekündigte, ausführliche Mitteilung der Versuche und Nachprüfungen müssen zeigen, ob diese Erscheinungen nur unter der Annahme eines Formenwechsels verständlich werden, oder ob es sich nicht vielmehr um Bildung atypischer sehr lebensschwacher Formen handelt, die sich an die ungünstigen Bedingungen im Serum bzw. im Tierkörper allmählich anpassen, sich dann aber als unter diesen Bedingungen widerstandsfähige Bakterien (durch Kapseln im Tierkörper geschützt) sehr stark vermehren können. Es sei in diesem Zusammenhang noch einmal darauf hingewiesen, daß Bakterien in gewissem Entwicklungsstadium (Jensen) und durch Desinfizientien geschädigte Bakterien (Hayaishi) so lebensschwach sein können, daß sie nach Überimpfung gar nicht oder (Henrici) erst nach einer beträchtlichen Latenzperiode auskeimen. Eine Beobachtung, die man an gekochten Nährböden gelegentlich machen kann, klärt sich so gleichfalls auf: ein mehrere Wochen lang benutzter und scheinbar steriler Nähragar entwickelt nach Bebrütung auf einmal Kolonien von Heubacillen in seinem Innern und auf der Oberfläche; wir schließen, daß die durch das Kochen stark geschädigten Sporen, erst nach längerer Latenzperiode auskeimen konnten.

Im Anschluß an Haags Mitteilungen über seine bei Milzbrand beobachteten Formen und Typen verdient W. J. Nungesters Abhandlung (1929) über die Variationsformen (Dissoziation) von Anthrax Erwähnung. In der Einleitung wird die Milzbrandvariationsliteratur besprochen. Nungester hat mit großer Vorsicht und Sorgfalt gearbeitet, da er seine Varianten nach 100 hintereinander ausgeführten Reinzuchten des Ausgangsstammes erzielte und sie sämtlich nach der gleichen Anzahl von Isolierungen wieder in den Ausgangstyp zurückgehen

sah. Morphologisch zeichnen sich verschiedene Varianten durch Kürze und Breite der Stäbchen, Vorkommen von Vibrioformen und durch häufiges Auftreten kokkoider Zellen in 24—48stündigen Agarkulturen aus. Die „Phantom“-Kulturen zeigen charakteristisch angeschwollene Zellen, die an Zahl mit dem Alter der Stämme zunahm. Im Gegensatz zu Haag waren sämtliche von Nungester feststellbare Typen unbeweglich. Für das Bestehen einer Cyclogenie wurden keine Anhaltspunkte gefunden.

In Weiterführung der Untersuchungen von Haag an Milzbrand haben P. Oesterle und C. A. Stahl (1929) den Formenwechsel von *Bac. mycoides* geprüft. Oesterle untersuchte den Einfluß von Bodenextrakt, Faulflüssigkeit und Lichtstrahlen, Stahl die Wirkung von Kochsalz, Soda, Chloramin — Heyden und Sublimat auf die Formveränderungen. Zunächst studierte Oesterle den Übergang der R- in die S-Form und beobachtete im Zwischenstadium große und kleine Kugelformen, auch unförmliche Gebilde. Der größte Teil der weiteren Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Nachweis filtrierbarer Formen. Es wurden die durch Knorr'sche Kieselgurfilter gegebenen Filtrate in Bouillon verteilt, diese Bouillonröhrchen eine Woche aufbewahrt, dann aus der Bouillon Ausstriche auf Agarplatten ausgeführt und die Platten 4—6 Wochen beobachtet. Es sei in Kürze, ohne daß wir auf die komplizierte Schilderung der Versuche eingehen, die Ausbeute an besonderen, aus den Filtraten reinzüchteten Entwicklungsformen angeben:

I. R-Form; II. gramnegative Stäbchengonodie; 3. gramnegatives Kurzstäbchen, gelbwachsend; IV. gramnegative Kugelform; V. rotwachsende Form; VI. S-Form; VII. milzbrandähnliche Form.

Der Übergang dieser Formen in typische *Mycoides*stäbchen ist häufig, aber Beobachtung der direkten Entwicklung der Gonidien zu *Mycoides*bacillen nicht einwandfrei gelungen. Die Filtration durch das Knorr'sche Kieselgurfilter und vor allem die Ausstrichmethode auf Platten, die 4—6 Wochen aufbewahrt werden, zum Nachweis eines in der Luft so verbreiteten Keimes wie des *Bac. mycoides* fordern berechnete Kritik und Zweifel an der Beweiskraft der Befunde bei dieser und der nun zu besprechenden Arbeit von Stahl heraus.

Stahl fand, nach denselben Methoden wie Oesterle vorgehend, daß durch die oben genannten Stoffe der *Bac. mycoides* in eine filtrierbare Form übergeführt werden konnte. Aus den Filtraten gingen ebenfalls Kugelformen hervor, die in der Regel in typische *Mycoides*kulturen übergingen (alte Platten!). Neben den Kugeln traten häufig gramnegative Stäbchen auf, deren Züchtung Stahl im Gegensatz zu Oesterle mißlang.

Die Mitteilungen von Oesterle und Stahl veranlaßten mich zu einer Nachprüfung ihrer Ergebnisse in folgendem Versuch: Es wurden zwei Serien von *Bac. mycoides*-Kulturen in kochsalzhaltiger Bouillon (entsprechend den Angaben von Stahl 1, 2, 4, 8, 16, 32%) angelegt. Nach etwa 14 Tagen (1 Tag 37°, 14 Tage Zimmertemperatur) wurden die Kulturen durch Chamberlandkerzen L 5 filtriert und so 14 verschiedene Filtrate gewonnen. Jedes Filtrat wurde auf 16 verschiedene Nährböden (Bouillon, Nähragar) — in mit Wattestopfen **verschlossenen** Röhrchen oder Kölbchen — verteilt, so daß im ganzen 224 Kulturen angelegt wurden, die bei warmer Zimmertemperatur stehen blieben. Nach 3 Wochen wurden durch Überimpfung von den steril gebliebenen Nährböden nochmals Subkulturen auf Schrägagar angelegt. Von den 224 mit Filtrat versetzten Nährböden zeigten 14 (=6,2%) Wachstum; sie stammten von verschiedenen Filtraten. Alle anderen blieben während der Beobachtungszeit von fast 3 Monaten, ebenso wie die Subkulturen steril. Die 14 gewachsenen Kulturen enthielten meistens grampositive Kokken, mehrmals Schimmelpilze, einmal

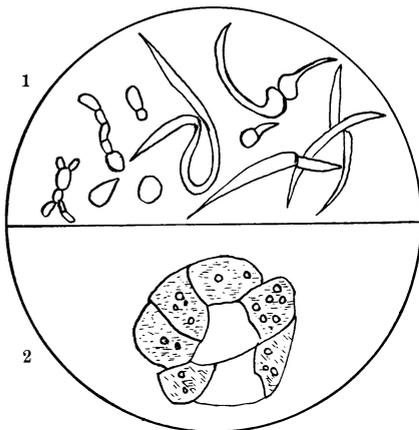


Abb. 1 und 2.

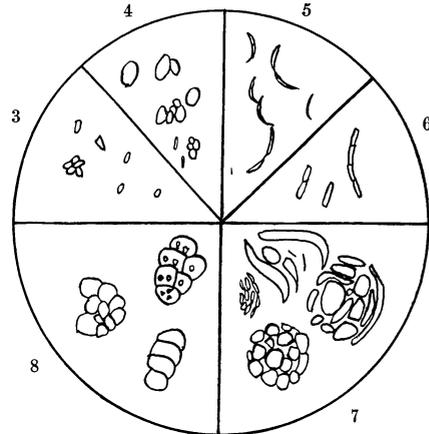


Abb. 3-8.

Abb. 1. Y-Ruhrbacillen (M 40) auf 4,5%igem Magnesiumchloridagar, eintägige Kultur (kurze Zeit 37° C, dann Zimmertemperatur), geschwollene Zellen, Schleifen, und Keulenformen. Vergr. 420.

Abb. 2. Bact. coli (5295) auf 0,4%igem Lithiumchloridagar, 7 Stunden 37° C und 18 Stunden Zimmertemperatur, Gruppe geschwollener Zellen mit Tröpfchen oder Körnern (Vakuolen) im Innern. Vergr. 420.

Abb. 3. Bact. coli (5295) auf 1%igem Lithiumchloridagar nach 6 Lithiumpassagen, 16 Stunden 37° C, Generation kleiner lithiumgewöhnter Zellen. Vergr. 420.

Abb. 4. Bact. coli (5295) auf 8%igem Lithiumchloridagar nach 6 Passagen auf 1%igem Lithiumagar, 18 Stunden 37° C. Vergr. 420.

Abb. 5. Vibrio Metschnikoff auf Normalagar nach 2 1/2 Stunden 37° C. Vergr. 600.

Abb. 6. Vibrio Metschnikoff auf 0,5%igem Lithiumchloridagar nach 2 1/2 Stunden 37° C. Die Formen sind bereits verändert, die Vibriolen zu gedrunghenen Stäbchen geworden. Vergr. 600.

Abb. 7. Vibrio Metschnikoff auf 0,5%igem Lithiumchloridagar nach 5 Stunden 37° C plus 12 Stunden kühle Zimmertemperatur, komplexe atypische Formen, daneben Stäbchen und unveränderte Vibriolen. Vergr. 420.

Abb. 8. Das gleiche wie Abb. 6 und 7, aber 5 Stunden 37° C plus 19 Stunden kühle Zimmertemperatur, Bezirke rundlicher Zellen, Vakuolen. Vergr. 420.

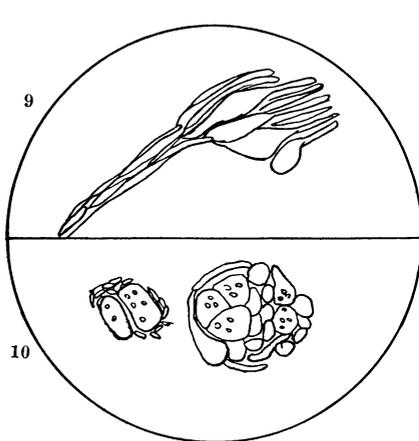


Abb. 9 und 10.

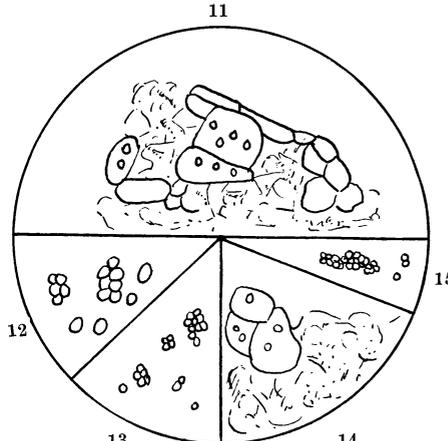


Abb. 11-15.

Abb. 9. Das gleiche wie Abb. 8, andere Stelle der Schalenkultur, Zellen mit zwiebeln förmigen Anschwellungen zwischen langgestreckten. Vergr. 600.

Abb. 10. Das gleiche wie Abb. 6, 7, 8, 9, aber 5 Stunden 37° C plus 24 Stunden kühle Zimmertemperatur, große Zellen mit Vakuolen haben sich ausgebildet, auch kleine Stäbchen vorhanden. Vergr. 600.

Abb. 11. Das gleiche wie Abb. 6, 7, 8, 9, 10, aber 5 Stunden 37° C plus 48 Stunden kühle Zimmertemperatur, ein Teil der großen Formen ist aufgelöst. Vergr. 420.

Abb. 12. Das gleiche wie Abb. 11, andere Stelle der Schalenkultur, kleinere, etwas geschwollene, rundlich-eckige Zellen. Vergr. 600.

Abb. 13. Vibrio Metschnikoff auf 0,5%igem Lithiumchloridagar, 4 Tage alte Kultur, sehr kleine rundlich-eckige Elemente. Vergr. 420.

Abb. 14. Bact. coli (5295) auf 1%igem Lithiumchloridagar nach 3tägigem Wachstum; pH = 7,8. Zellkomplex aus Riesenformen. Vergr. 420.

Abb. 15. Das gleiche wie Abb. 14, Teil einer großen Schleimkolonie. Vergr. 420.

kurze, plumpe, grampositive Stäbchen, mit anderen Worten „Luftverunreinigungen“. *Bac. mycoides* trat niemals in den Kulturen auf.

Die während der Drucklegung meiner Arbeit veröffentlichten Versuche von L. Schmidt-Kehl (1930) führten zu überraschenden Ergebnissen über den „Formenwechsel der Sarzinen“. Angeregt durch die Untersuchungen von Haag am Milzbrandbacillus und von Oesterle und Stahl am *Bac. mycoides*



Abb. 16.

Abb. 16. Photograph von *Azotobacter agilis*; 3 Tage alte Kultur auf Erdextrakt-Mannit-Agar; Anlage von Mikrozysten innerhalb einer Stäbchenkolonie. Vergr. 450.



Abb. 17.

Abb. 17. Photograph von *Bact. coli* (5295); von eintägiger Lithiumchloridagarkultur auf Normalagar übertragen; rechts merkwürdige Geweihsform; in der Mitte große Lithiumform mit Vakuolen, die sich wahrscheinlich nicht weiter entwickeln wird. Vergr. 1000.

hat Schmidt-Kehl den Übergang grampositiver, unbeweglicher Sarzinen in gramnegative, bewegliche Stäbchen und den Rückschlag dieser Stäbchen in Sarzinen beobachtet. Beachtenswert sind die Versuche dadurch, daß sowohl Stäbchen wie Kokken mehrfach einzeln durch Mikromanipulation ausgelesen wurden und daß die hierdurch entstandenen Einzellkulturen die Ausgangsglieder verschiedener zu den-

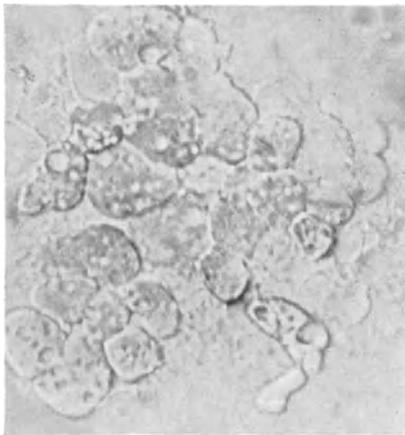


Abb. 18.

Abb. 18. Photograph von *Bact. coli* (5295); eintägige Kultur auf 1%igem Lithiumchloridagar; neben großen, vakuolenreichen Zellen aufgelöste Partien. Vergr. 1000.

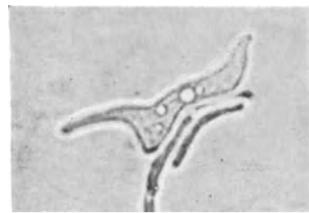


Abb. 19.

Abb. 19. Das gleiche wie Abb. 17; große, sich streckende Lithiumform; die beginnende Verzweigung ist schon angedeutet. Vergr. 1000.

selben Ergebnissen führenden Untersuchungsreihen bildeten. Der Formenwechsel wurde an zwei Stämmen von *Sarcina lutea* und einem Stamm von *Sarcina agilis* konstatiert und in den sich über 2 $\frac{1}{2}$  Jahre erstreckenden Untersuchungen sowohl auf festen wie auf flüssigen Nährböden mit und ohne

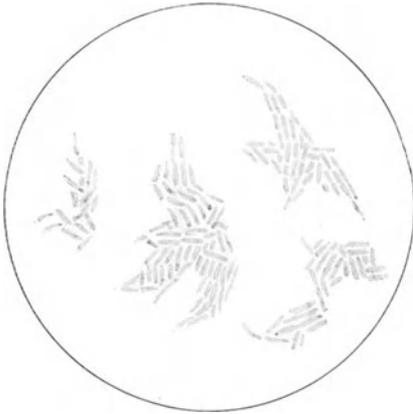


Abb. 20.



Abb. 21.



Abb. 22.



Abb. 23.

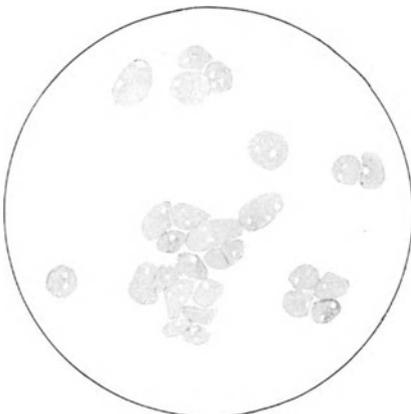


Abb. 24.



Abb. 25.

Abb. 20–25. Zeichnungen von Kulturen des *Bact. coli* 5295 auf 1%igem Lithiumchloridagar bei verschiedenen pH-Stufen und einer Kollkultur auf Normalagar ohne Lithiumzusatz. Vergr. 420.  
 Abb. 20. pH = 6,2. Abb. 21. pH = 6,6. Abb. 22. pH = 7,0. Abb. 23. pH = 7,4. Abb. 24. pH = 8,7.  
 Abb. 25. pH = 7,6 ohne Lithiumzusatz.

anfängliche Reizwirkung von Lithiumchlorid beobachtet. Es berührt sympathisch, daß der Verf. sich „jeglicher theoretischer Auseinandersetzung“ und Auswertung der Ergebnisse enthält, die nach seiner Meinung „im gegenwärtigen Augenblick noch verfrüht wäre“. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß die

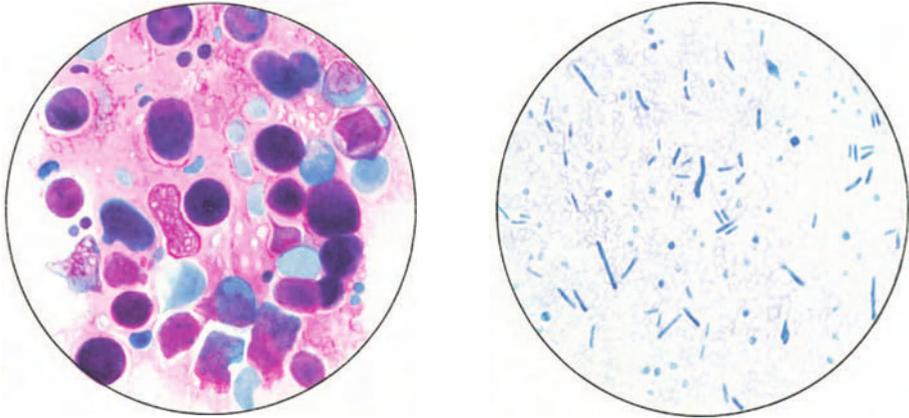


Abb. 26. Abbildung eines nach Kuhn fixierten, mit Giemsalösung gefärbten Präparates einer etwa 12 Stunden alten Lithiumkultur von *Bact. coli* 5295. Zwischen den großen, tiefviolett und blaßblau gefärbten Formen liegen da und dort kleine dunkel gefärbte Elemente; an manchen Stellen sieht man rötlich gefärbte Massen, die aufgelösten Zellelementen entsprechen. Vergr.  $10 \times 90$ .  
Abb. 27. Abbildung eines nach Kuhn fixierten, mit Methylenblau gefärbten Präparates der „Loch-  
stelle“ einer bakteriophagischen Kultur von *Koli* 5295; man sieht wolkige, gelöste Massen,  
dazwischen einzelne abnorm gestaltete Stäbchen. Vergr.  $10 \times 90$ .

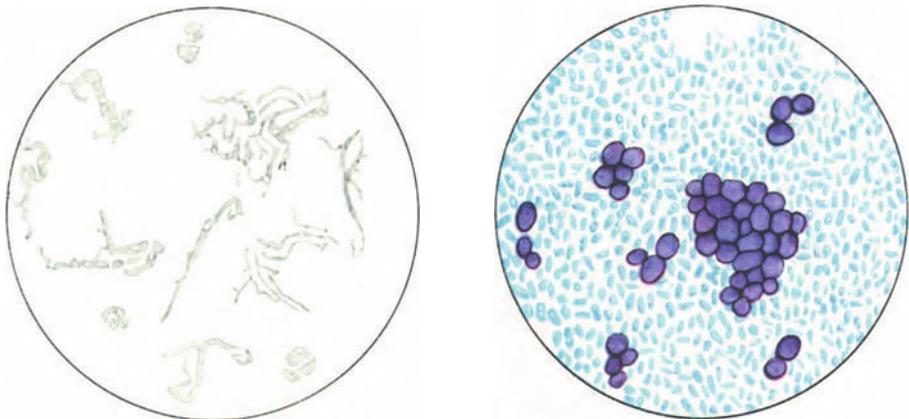


Abb. 28. Abbildung von Formen, die entstehen, wenn man von eintägiger Lithiumagarkultur (*Bact. coli*) auf Normalagar überimpft; bizarr verzweigte Formen, die durch Teilungen in Kulturen normaler Stäbchen übergehen. Vergr. 420. Vgl. Abb. 17 und 19.  
Abb. 29. Abbildung eines nach Kuhn fixierten, mit Methylenblau gefärbten Präparates einer etwa 10tägigen Schalenkultur von *Azotobacter agilis*; inmitten kleiner Stäbchen liegen dickwandige Mikrocyten. Vergr.  $10 \times 90$ .

Mikromanipulation (ganz abgesehen von der Möglichkeit [?] der Mitverimpfung unsichtbarer Formen, auf die Schmidt-Kehl hinweist) ebensowenig wie das Kochsche Reinzuchtverfahren immer absolute Gewähr für eine sichere Reinkultur liefert. Daher muß die endgültige Beurteilung dieser Befunde zurückgehalten werden, bis sie in Nachprüfungen Bestätigung finden.

Im Anschluß an die zuletzt besprochenen Arbeiten, die sich besonders mit filtrierbaren Phasen befassen, sei in Kürze auch das **Problem der Filtrabilität**, das fast alle Pleomorphisten im positiven Sinne beantworten, gestreift. Es liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit auf die Fülle der hierüber vorliegenden Literatur genauer einzugehen. Eine größere Reihe von Abhandlungen aus diesem Gebiet hat P. Hauduroy (1924) in seinem Buche: „Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes“ zusammengestellt. Ganz besonders hat man sich mit der Filtrabilität des Tuberkelbacillus beschäftigt, bei dem die Murchsen Granula und B a b e s - E r n s t s c h e n Körperchen auch morphologische Berechtigung für die Eigenschaft zu erbringen schienen. Umfassende Literatur-

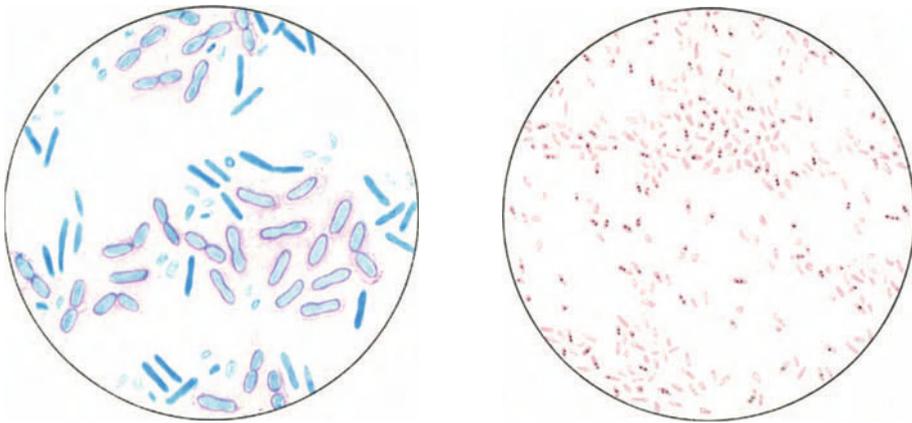


Abb. 30. Abbildung eines nach Kuhn fixierten, mit Methylenblau gefärbten Präparates einer 16–24 Stunden alten Kultur von *Azotobacter agilis*; zur Aussaat wurde eine 10tägige Mikrocytenkultur verwendet; man sieht die gestreckten, zum Teil in Teilung begriffenen Mikrocyten (von rosa gefärbter Schleimhülle umgeben), die in Stäbchen des Typ I übergehen. Vergr.  $10 \times 90$ .  
Abb. 31. Abbildung eines nach der angegebenen Modifikation der Flemmingschen Färbung behandelten Präparates einer einige Wochen alten Kultur von *Azotobacter agilis*; Stäbchen mit Körncheninhalt. Vergr.  $10 \times 90$ .

angaben über dieses Kapitel geben B. Möllers und H. Selter (Kolle-Wassermann 1928).

Nur einige wenige Angaben aus den letzten Jahren, die für uns besonderes Interesse haben, seien angeführt. So hat C. Bifulco (1927) stark verunreinigtes Lagunenwasser filtriert. Das anfänglich klare Filtrat zeigte nach achttägiger Bebrütung eine leichte Trübung, die sich bei Weiterverimpfung als Entwicklungsstadium des *Bact. coli aerogenes* erwies. A. Evans (1926), auf deren Versuche sich insbesondere Mellon bezieht, der (wie angegeben) die Ansicht vertritt, daß die sichtbaren Bakterien eine filtrierbare, invisible und wohl auch unkultivierbare Phase besitzen, eine Auffassung, die sich in gewisser Weise mit der E. Friedbergerschen (kryptangenes Virus) berührt, gibt an, aus Virus und Virusfiltraten von Herpes- und Encephalitismaterial kaninchenvirulente Streptokokken und sporenbildende Stäbchen gezüchtet zu haben.

Als hartnäckiger Vertreter der Bakterienfiltrierbarkeit und gleichzeitiger Anhänger der Lebenszyklustheorie sei noch A. Fontes genannt. Er beschreibt (1925, 1927) bei Tuberkelbacillen, Eiterkokken, Gonokokken, Koli- und Diphtheriebacillen „chromophile Granulationen“, die aus Kernsubstanz bestehen, gleichzeitig aber zu selbständiger Keimung befähigt sind. Sie sind nach

Fontes Meinung wahrscheinlich mit den von ihm früher beschriebenen filtrierbaren Formen identisch.

Diesen positiven Filtrabilitätsbefunden seien einige negative, neuere Ergebnisse angeereiht, durch die eine Anzahl möglicher Fehlerquellen, die fälschlich zu positiven Ergebnissen führen oder sie vielmehr vortäuschen können, aufgedeckt werden. A. Feßler (1925) konnte aus Filtraten von tuberkulösem Material

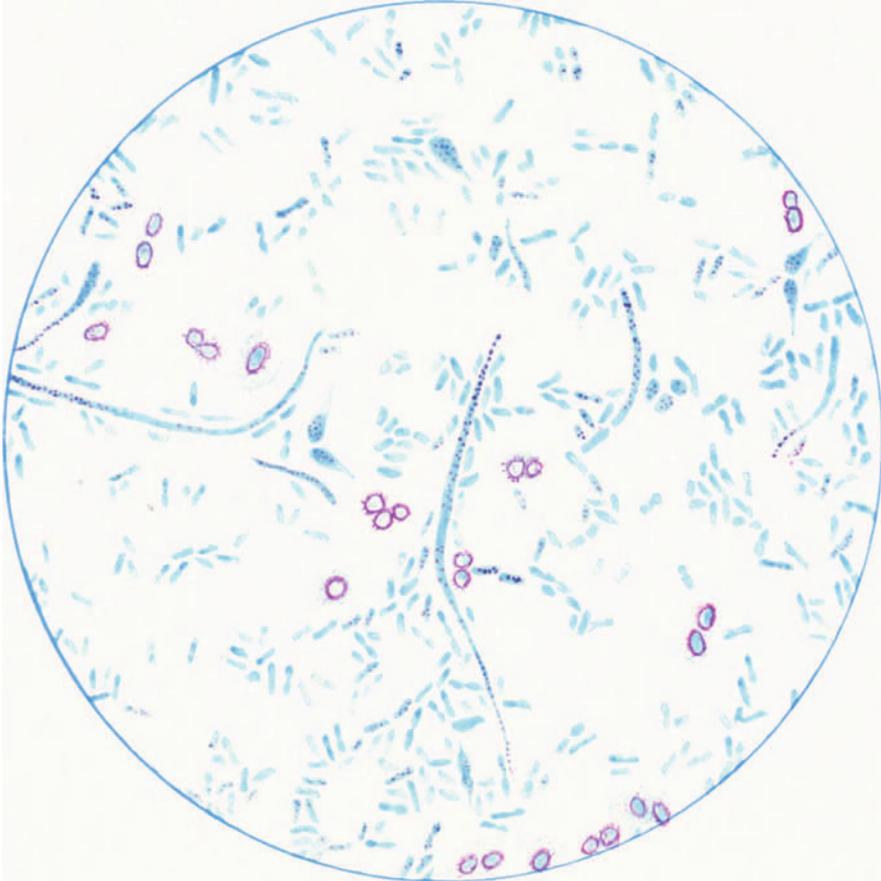


Abb. 32. Abbildung eines nach Kuhn fixierten, mit Methylenblau gefärbten Präparates einer jungen Kultur von *Azotobacter agilis* (Aussaatmaterial von älterer Kultur entnommen); zu sehen sind Mikrocyten mit Schleinhüllen (rosa), große flaschen- und birnförmige Zellen mit Körncheninhalt, viele Stäbchen, zum Teil gleichfalls mit Körncheninhalt. Vergr.  $10 \times 90$ .

weder die von Vaudremer beschriebenen atypischen Formen züchten, noch gelang es ihm „durch solche Filtrate im Tierkörper tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen“. J. Bronfenbrenner und R. Muckenfuß (1927) sind durch Versuche mit Anwendung fraktionierter Filtration zum Ergebnis gekommen, daß Wachstum aus Filtraten nur eine Folge mangelhafter Filter und fehlerhafter Technik sei. Verschiedene Chamberlandkerzen (L 1, L 2, L 3) verwendete bei Filtrationsversuchen J. Hababou-Sala und stellte fest, daß Hühnercholera-bacillen durch L 1 und L 2 hindurchgingen. Die Porenweite der verwendeten

Kerzen spielt also eine wichtige Rolle. Ferner zeigte Hababou-Sala, daß Filtrate von tuberkulösem Material, ebenso wie durch Hitze abgetötete Bacillenaufschwemmungen Krankheitserscheinungen beim Meerschweinchen erzeugten; es muß also bei allen Versuchen mit tuberkulösem Material an reine Giftwirkungen gedacht werden. Ein anderes interessantes Ergebnis hatten Untersuchungen von B. Cooper und S. A. Petroff (1928), die bei Injektion von Filtraten von Tuberkelbacillenkulturen und tuberkulösem Material in 36% der Fälle im Tierkörper säurefeste Organismen nachweisen konnten, während sie bei gesunden Tieren denselben Befund in 33% der Fälle feststellten. Erwähnt wurden bereits die Befunde von M. Tschernowitzer und T. A. Karut (1928), die Filtrierbarkeit von Tuberkelbacillen nicht anerkennen, sondern vereinzelte positive Befunde durch Hindurchschlüpfen von sich regenerierenden Tuberkelbacillenteilstücken durch Kerzen erklären, woraus „Phasen einer konstanten Existenz filtrierbarer Virusarten“ für den Tuberkelbacillus nicht abgeleitet werden können. Zur gleichen Meinung gelangen Selter und Blumenberg (1929), die in folgender Weise ihre Ansicht formulieren: „Anhaltspunkte für das Vorhandensein filtrierbarer Tuberkelbacillenformen, die unsichtbar sind, haben bisher nicht erbracht werden können.“ Sie arbeiteten in vergleichenden Untersuchungen mit Berkefeldkerzen und Membranfiltern, und zwar um den Forderungen Doerr's gerecht zu werden, bei einem negativen Druck von etwa 75 mm Hg und unter alleiniger Verwendung der ersten Filtratportionen zur Impfung. M. Frobischer (1928) machte zur Aufdeckung von Fehlerquellen einen sehr lehrreichen Kontrollversuch. Er hatte es sich zum Ziel gesetzt, den Einfluß des Bakteriophagen auf Entstehung filtrierbarer Bakterienformen zu untersuchen; deshalb bereitete er 59 Kölbchen Bakteriophagen-Bakterien-Bouillon (unter Verwendung von sechs Bakteriophagenrassen); die Filtrate dieser Bouillonkölbchen wurden auf 646 Röhrrchen verteilt. Parallel wurden 488 Röhrrchen mit filtrierter, steriler Bouillon beschickt. Aus der ersten Serie zeigten 8,5%, aus der zweiten 8,8% der Röhrrchen Wachstum. Alle entstandenen Trübungen waren von Umgebungsbakterien verursacht. Sekundäres Wachstum wird demnach nicht durch den Einfluß des Bakteriophagen hervorgerufen, sondern ist eine Folge des Filtrier- und Pipettierprozesses<sup>1</sup>. Aus diesen Anführungen geht jedenfalls hervor, daß die Filtrierbarkeit keiner einzigen Bakterienart (abgesehen von so winzig kleinen Bakterienarten wie dem *Bac. pneumosintes* durch bestimmte Filter) als bewiesen angesehen werden kann.

### Schlußbetrachtung.

Die Vielgestaltigkeit der Bakterien unter wechselnden Bedingungen ist eine von jeher bekannte Tatsache, auf die sich in neuerer Zeit die Aufmerksamkeit einer Reihe von Forschern ganz besonders richtete. Aber die Deutung des Bakterienpleomorphismus ist viel umstritten. Keineswegs handelt es sich bei den atypischen Zellen ausschließlich um Degenerationsformen, da diese zum Teil sehr lebens- und vermehrungsfähig sind, wie es vielfach beschrieben und auch durch eigene Versuche bestätigt wurde.

<sup>1</sup> K. W. Clauberg hat (1929) Filtrationsversuche mit 59 Typhusstämmen unter Berücksichtigung der von Hauduroy angegebenen Technik ausgeführt, ohne Anhaltspunkte für die Existenz filtrierbarer, invisibler Formen finden zu können.

Die Theorie vom Bakterienparasiten (Ph. Kuhn, M. Koch), welche für die atypischen Formen ein protozoonähnliches Lebewesen verantwortlich macht, das mit den Bakterien in einer Art von Symbiose lebt und einen geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Entwicklungsgang durchmacht, kann nicht als bewiesen angesehen werden. Denn nach den Darstellungen von Kuhn kann zwar das Auftreten der geschilderten Formen nicht bezweifelt werden, aber ein lückenloser Beweis für das Eindringen von Körnchen in die Bakterien, Heranwachsen dieser Gebilde im Bacillenleib, Zerfallsteilung, Verschmelzung von Zellen ist nicht geliefert. Auch die eigenen Nachprüfungen ergaben keine Anhaltspunkte für derartige Zusammenhänge zwischen den Formen.

Vielmehr sprechen die Entwicklung der atypischen Formen auf dem von Kuhn benutzten Lithiumsalznährboden, das Anschwellen der Zellen in der jungen Kultur, der Zerfall und die Auflösung von Riesenformen, die Ausbildung kleiner lithiumfester Zellelemente durch Gewöhnung an das Salz, die schnelle Rückbildung der atypischen Formen in normale bei Aufhören der Salzwirkung, die ich beobachtete, für die Auffassung der abnormen Zellen als unter Giftsalzwirkung entstandener Reizformen.

Ebensowenig kann ich die Theorie einer Bakteriencyclogenie als Erklärung für die Vielgestaltigkeit der Zellen als bewiesen ansehen. Denn obwohl die von Almquist, Löhnis, Hort, Mellon, Hadley u. a. beobachteten Formen unter entsprechenden Bedingungen nachweisbar sind, so können doch die bis jetzt durch Beobachtungen und Experimente gelieferten Beweise für die behaupteten Entwicklungen, wie Auskeimung von Körnchen (Gonidien), Entstehung von Stäbchen aus den Almquistschen Kugeln, geschlechtliche Vorgänge (Konjunktion, Symplasmabildung und Regeneration) u. dgl. nicht anerkannt werden. Auch durch die eigenen Nachprüfungen konnten keine für einen Lebenskreislauf sprechenden Entwicklungen nachgewiesen werden. Insbesondere müssen die von Enderlein beschriebenen morphologischen Strukturen und seine Darstellung der geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Fortpflanzung der Bakterien, da durch Beobachtung nicht feststellbar, als rein gedankliche Konstruktion abgelehnt werden.

Deshalb kann die Existenz besonderer Entwicklungsformen von Bakterien, die sich auf andere Weise als durch Spaltung, geschlechtlich und ungeschlechtlich, vermehren, vorerst nicht anerkannt werden.

Auch das Vorhandensein einer filtrierbaren Phase der Bakterien sehe ich nach den in der Literatur vorliegenden und den eigenen Prüfungen als eine durch Experimente bisher noch nicht genügend gestützte Annahme an.

Wenn auch die mit den angenommenen Entwicklungsgängen zusammenhängenden Theorien über das Wesen der Bakteriophagie von Interesse sind, so haben uns doch weder die bis jetzt unbeweisbare Kuhnsche Vorstellung, die den Bakteriophagen mit dem Bakterienparasiten identifiziert, noch die Hadleysche Arbeitshypothese, nach der durch eine Art von Befruchtungsprozeß eine neue Phase in der Entwicklung der Kultur eingeleitet wird, wesentliche, neue Erkenntnisse über die Ursachen bakteriophagischer Vorgänge verschafft.

Dagegen erscheint mir die Auffassung der atypischen Formen als durch besondere Reize hervorgerufener Abweichungsformen die einfachste und nächstliegende Erklärung dieser Erscheinung. Denn, wie wir stets betonten, haben alle Autoren sich besonderer Reizmittel zur Erzielung der atypischen Zellen bedient (sie benutzten Salze, wechselnde Wasserstoffionenkonzentrationen, besondere Temperaturbedingungen, Veränderungen der Ernährung u. a.). Andererseits kann man in der Regel schrittweises Auftreten anormaler Formen unter der Wirkung von Reizen und das schnelle Verschwinden der atypischen Zellen bei Herstellung normaler Verhältnisse feststellen.

Von besonderem Interesse für die weitere Erforschung der Ursachen des Bakterienpleomorphismus sind die aufgezeigten Zusammenhänge zwischen der Wirkung der giftigen Metallionen (Lithium, Magnesium), der Wasserstoffionenkonzentration und den gebotenen Nährstoffen. Durch saure Reaktion sahen wir Hemmung durch alkalische Verstärkung der Salzwirkung eintreten, und es war ferner die Entstehung der hypertrophischen Formen von genügendem Vorhandensein von Nährstoffen abhängig.

Auch den Untersuchungen von Jensen, die gezeigt haben, wie in der wachsenden Kultur die Zellen sich zunächst vergrößern, wie im Stadium schnellster Vermehrung besonders große, lebensschwache Formen auftreten, und wie die Kultur schließlich wieder in kleinere Zellelemente von größerer Resistenz übergeht, sind von Bedeutung und zeigen uns, daß die Reaktion der Zellen einer Kultur auf die wechselnden äußeren Bedingungen in verschiedenen Lebensaltern noch wichtige Probleme in sich begreift, deren Weiterbearbeitung uns in der Erkenntnis der Ursachen des Bakterienpleomorphismus weiterführen dürften.

#### Literatur.

- Abbott A. C. u. N. Gildersleeve: On the branching occasionally exhibited by Bac. diphtheriae. Zbl. Bakter. I Orig. **35**, 273 (1904).
- Almquist, E. (1): Neue Entwicklungsformen des Choleraspirills und der Typhusbakterie. Zbl. Bakter. I Orig. **37**, 18 (1904).
- (2): Kultur von pathogenen Bakterien in Düngern. Z. Hyg. **52**, 179 (1906).
- (3): Neue Tatsachen zur Biologie der Typhusbakterie. Zbl. Bakter. I Orig. **45**, 491 (1908).
- (4): Studien über das Verhalten einiger pathogener Mikroorganismen. Zbl. Bakter. I Orig. **58**, 175 (1909).
- (5): Studien über filtrierbare Formen in Typhuskulturen. Zbl. Bakter. I Orig. **60**, 167 (1911).
- (6): Wuchsformen, Fruktifikation und Variation der Typhusbakterie. Z. Hyg. **83**, 1 (1917).
- (7): Variations and life cycles of pathogenic bacteria. J. inf. Dis. **31**, 483 (1922).
- (8): Studien über die Sexualität pathogener Bakterien. Z. Hyg. **101**, 15 (1923).
- (9): Investigations of bacterial hybrids. J. inf. Dis. **35**, 341 (1924).
- (10): Biologische Forschungen über die Bakterienvariation. Stockholm 1925.
- (11): Über die Variation der Bakterien. Med. Rev. **65**, 578 (1927).
- u. G. Koraen: Studien über Biologie und Wuchsformen der Diphtheriebakterie. Z. Hyg. **85**, 347 (1918).
- Ambrož, A.: Cytologische Beiträge zur Morphologie und Ätiologie der sog. Involution- und Degenerationsformen bei Bakterien, sowie zur Frage der Teilung derselben. Ref. Zbl. Bakter. II **50/51**, 373 (1920).
- Arkwright, A.: Variation in bacteria in relation to agglutination both by salts and by specific serum. J. Path. **24**, 36 (1921).

- Beauverie, J.: Le symplasme bactérien existe-t-il? Cas de l'azotobacter. C. r. Acad. Sci. Paris **180**, 1792 (1925).
- Bergstrand, H.: On the nature of bacteria. J. inf. Dis. **27**, 1 (1920).
- Bifulco, C.: Contributo allo studio della filtrabilità dei virus invisibili. Giorn. Batter. **2**, No 5, 289 (1927). Ref. Zbl. Hyg. **16**, 40 (1928).
- Braun, H.: Über die Veränderlichkeit der Krankheitserreger. Klin. Wschr. **4**, Nr 25 (1925).  
— u. C. E. Cahn-Bronner (1): Der Verdunstungsstoffwechsel pathogener Bakterien. 1. und 2. Mitteilung. Biochem. Z. **131** (1922).  
— — (2): Die synthetischen Fähigkeiten verschiedener Bakterienarten. Zbl. Bakter. I Orig. **86** (1921).  
— u. A. Gersbach: Zur Biologie der Colitisbacillen. Ein Beitrag zur Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf Bakterien. Z. Immun.forschg **33**, 247 (1921).  
— u. H. Schaeffer (1): Zur Biologie der Fleckfieberproteusbacillen. Ein Beitrag zur Frage der Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf Bakterien. Z. Hyg. **29**, 339 (1919).  
— — (2): Zur Biologie der Fleckfieber-Proteusbacillen. Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 18, 409.
- Bronfenbrenner, J.: The study of intimate mechanism of the lysis of bacteria by bacteriophage. Abstract. amer. J. Path. **3**, 562 (1927).  
— u. R. Muckenfuß: On the filtrability of bacteria. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, Nr 4, 371 (1927).
- Bronsart, H. v.: Neues von den Bakterien. Umsch. **32**, H. 24 (1928).
- Cahn-Bronner, C. E.: Ungleichartige Ernährung als Ursache wechselnder Empfindlichkeit und veränderter antigener Eigenschaften. Z. f. Immun.forschg **33**, 375 (1921).
- Clauberg, K. W.: Untersuchungen zur Frage der Cyclogenie des Typhusbacillus. (Stellen die Almqvistischen Körnchen Generationsformen dar?) Zbl. Bakter. I Orig. **105**, 161 (1928).  
— Ist der Typhusbacillus filtrierbar? Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 517 (1929).
- Cooper, F. B. u. S. A. Petroff: Filtrable forms of the Tuberkel-Bacillus. A critical review and personal observations. J. inf. Dis. **43**, 200 (1928).
- Costa Cruz, J. Da: La lyse par le bacteriophage observée au microscope. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1501 (1926).
- David, H.: Beiträge zur Morphologie der Bakterien. Zbl. Bakter. II **70**, 1 (1927).
- Demme: Die Mikroben der Scheide in ihrer Abhängigkeit von der Säurekonzentration des Nährbodens und ihre Variationsformen. Zbl. Bakter. I Orig. **97**, Beih. 41 (1926).
- Eisler, M. v.: Über Wirkungen von Salzen auf Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **51**, 546 (1909).
- Enderlein, G.: Bakteriencyclogenie. Prolegomena zu Untersuchungen über Bau, geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung und Entwicklung der Bakterien. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter & Co. 1925.
- Evans, A. C. (1): Life cycles in bacteria. J. Bacter. **17**, 63 (1929).  
— (2): Virulent streptococci and spore forming rods cultivated from so-called herpetic and encephalitic viruses. J. Bacter. **13**, 27 (1926).
- Feiler, M.: Zur Biologie des Typhusbacillus. Ein Beitrag zur Wirkungsweise der Desinfektionsmittel und des Hungers auf Bakterien. Z. Immun.forschg **29**, 303 (1920).
- Feßler, A.: Filtrationsversuche an Tuberkelbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **98**, 148 (1926).
- Fischer, A.: Die Empfindlichkeit der Bakterienzelle und das baktericide Serum. Z. Hyg. **39**, 1 (1900).
- Fontes, A. (1): On the „life cycle“ of bacteria. A contribution to the study of the granular form. Mem. Inst. Cruz (port.) **18**, 127 (1925).  
— (2): Über Struktur und Vermehrung von Bakterien. Ref. Zbl. Hyg. **15**, 613 (1927).
- Friedberger, E.: Über Bakterienvirus (kryptogenes Virus) nach Versuchen mit Typhusvirus. Z. Immun.forschg **53**, 339 (1927).
- Frobisher, M.: On the action of bacteriophage in producing filtrable forms and mutations of bacteria. J. inf. Dis. **42**, 461 (1928).
- Gamaleia, N.: Elemente der allgemeinen Bakteriologie. Berlin: August Hirschwald 1900.
- Gardner, A. D.: The growth of branching forms of bacilli („Three-point“ multiplication) J. Path. **28**, 189 (1925).
- Gins, H. A. (1): Handbuch der pathogenen Mikroorganismen v. Kolle-Wassermann (Kolle, Kraus, Uhlenhuth). Bd. 5, VIII. Diphtherie, S. 451. 1928.

- Gins, H. A. (2): *Ibid.* Bd. 9, *Bac. fusiformis*, S. 607.
- Gotschlich, E.: *Ibid.* 1927. Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen. S. 51.
- Haag, F. E. (1): *Sphaerotilus natans* Sack und *Bac. viridi-glaucescens* Sack. Zugleich ein Beitrag zur Variabilität des *Bac. megatherium*. *Zbl. Bakter.* II **69**, 4 (1926/27).
- (2): Der Milzbrandbacillus, seine Kreislaufformen und Varietäten. *Arch. f. Hyg.* **98**, 271 (1927).
- (2): Der Milzbrandbacillus im Tierkörper. *Zbl. Bakter.* I Orig. **110**, Beih. 58 (1929).
- Hababou-Sala, J.: A propos de la filtrabilité du bacille tuberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **49**, 1215 (1928).
- Hadley, Ph. (1): Microbic Dissociation. The instability of bacterial species with special reference to active dissociation and transmissible autolysis. *J. inf. Dis.* **40**, 1 (1926).
- (2): The Twort-D'Herelle Phenomenon. A critical review and presentation of a new conception (homogamic theory) of bacteriophage action. *J. inf. Dis.* **42**, 263 (1928).
- Hammerl, H.: Studien über die Morphologie des *Vibrio cholerae asiaticae*. *Zbl. Bakter.* I Orig. **41** (1906); **42** (1906) (4 Mitteilungen).
- Hankin, E. H. u. B. H. F. Leumann: A method of rapidly identifying the microbe of bubonic plague. *Zbl. Bakter.* I Orig. **22**, 438 (1897).
- Hata, S.: Über die durch bestimmte anorganische Salze verursachten Degenerationsformen bestimmter Bakterienarten. *Zbl. Bakter.* I Orig. **46**, 289 (1908).
- Hauduroy, P. (1): Présence de formes invisibles de microbes visibles dans la nature. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 246 (1926).
- (2): Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes. Paris: Masson & Cie. 1929.
- Hayaishi, J.: Zur Absterbeordnung der Bakterien. *Z. Hyg.* **102**, 87 (1924).
- Henrici, A. T. (1): A statistical study of the form and growth of *Bact. coli*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 215 (1924).
- (2): Morphologic variations of bacteria in the lag phase. *J. inf. Dis.* **38**, 54 (1926).
- Hoder, F.: Über Zusammenhänge zwischen Bakteriophagen und Bakterienmutation. *Z. Immun.forsch.* **42**, 197 (1925).
- Hort, E. C. (1): The life-histories of bacteria. *J. roy. microsc. Soc.* **11**, 528 (London 1916).
- (2): The meningococcus of Weichselbaum. *Brit. med. J.* **2**, 377 (1917).
- (3): Morphological studies on the life histories of bacteria. *Proc. roy. Soc.* **83**, 468 (1917).
- (4): The life history of bacteria. *Brit. med. J.* **1**, 571 (1917).
- (5): The reproduction of aerobic bacteria. *Brit. J. Hyg.* **18**, 369 (1920).
- Jacobsohn, J.: Beobachtungen über die Entstehung der bei einem choleraähnlichen Stamm auftretenden Kugeln. *Zbl. Bakter.* I Orig. **106**, 99 (1928).
- Janke, A.: Studien über die Essigsäurebakterienflora von Lagerbieren des Wiener Handels. *Zbl. Bakter.* II **45**, 1 (1916).
- Jensen, K. A.: Durch direkte mikroskopische Beobachtung ausgeführte Untersuchungen über das Wachstum des *Kolibacillus*. Die Periodizität der Bakteriophagenwirkung, von den bei diesen Untersuchungen gemachten Beobachtungen aus untersucht. *Zbl. Bakter.* I Orig. **107**, 1 (1928).
- Jones, H. (1): Morphological and cultural studies of some *Azotobacter*. *Zbl. Bakter.* II **38**, 14 (1913).
- (2): Further studies on the growth cycle of *Azotobacter*. *J. Bacter.* **5**, 325 (1920).
- Kawai, N.: Beiträge zur Farbstoffwirkung auf Bakterien. *Zbl. Bakter.* I. Abt. Orig. **115**, 24 (1930).
- Kirchensteins, A.: Sur la morphologie et le mode de développement des formes atypiques des bactéries. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1**, 716 (1923).
- Klieneberger, E. (1): Ein Stamm mit eigenartigen Abkömmlingen und der Zusammenhang des Auftretens solcher atypischen Abkömmlinge mit Bakteriophagie und Lyso-genität. *Zbl. Bakter.* I Orig. **112**, 354 (1929).
- (2): Die Typen in der Influenzabacillengruppe und ihre Verbreitung in der Nach-epidemiezeit von März bis September 1929. *Z. Hyg.* **111**, 1 (1930).
- Koch, M.: Die Kuhnschen Bakteriophagen. *Bot. Archiv (Z. Bot.)* **1927**, 275.
- Koch, R.: *Gesammelte Werke*. Bd. 1, S. 201.
- Koraen, G.: Studien über die Umformung von Mikrokokken in trocknender Kultur. *Z. Hyg.* **85**, 359 (1918).

- Kraus, R.: Zur Frage des Formenwechsels bei Vibrionen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **106**, 163 (1928).
- Kruif, P. de (1): Dissociates of microbic species: Mutation in pure-line strain of the bacillus of rabbit septicaemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 34 (1921).
- (2): Dissociation of microbic species I. Coexistence of individuals of different degrees of virulence in cultures of the bacillus of rabbit septicemia. *J. exper. Med.* **33**, 773 (1921).
- Kuhn, Ph. (1): Über die sog. Mutation der Bakterien. *Münch. med. Wschr.* **1919**, Nr 46.
- (2): Morphologische Studien an Bakterien. *Berl. klin. Wschr.* **1921**, Nr 13.
- (3): Die Agarfixierung von Bakterien. *Z. Mikrosk.* **1921**.
- (4): Weitere Ergebnisse der Erforschung der A-Formen bei Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **89** (1923).
- (5): Weitere Einblicke in die Entwicklung der A-Formen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **93** (1924).
- (6): Demonstration der Ergebnisse morphologischer Bakterienstudien und d'Herellesches Phänomen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **30**, Beih. 1 (1926).
- (7): Die Parasiten der Bakterien. *Münch. med. Wschr.* **1927**, Nr 15.
- (8): Fortschritte der Agarfixierungsmethode. *Med. Klin.* **1927**, Nr 43.
- (9): Bericht über den Stand der Untersuchungen über die verschiedenen Erscheinungsformen einer Bakterienart. *Med. Klin.* **1929**, Nr 35.
- Leitner, N. (1): Zur Phänomenologie der oligodynamischen Wirkung. Die Salzhemmung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **112** (1929).
- (2): Oligodynamie. — Eine Metallionenwirkung. *Klin. Wschr.* **8**, Nr 42 (1929).
- (3): Der Einfluß von Elektrolyten auf die bakterizide Wirkung von Kupfer- und Silber-salzen. *Biochem. Z.* (Im Druck.)
- Levinthal, W.: Der Variabilitätsbegriff in der Bakteriologie, seine Bedeutung für Spezifitätslehre und Epidemiologie. *Klin. Wschr.* **7**, Nr 4, 145 (1928).
- Löhnis, F. (1): Studies upon the life cycles of the bacteria. Part I. Review of the literature 1838—1918. *Mem. Nat. Acad. Sci.* **16**. Washington 1921.
- (2): Zur Morphologie und Biologie der Bakterien. *Zbl. Bakter. II* **56**, 529 (1922).
- (3): Vorlesungen über landwirtschaftliche Bakteriologie. Berlin: Gebrüder Born-träger 1926.
- u. J. Hanzawa: Die Stellung von Azotobacter im System. *Zbl. Bakter. II* **42**, 1 (1914).
- u. N. R. Smith (1): Life cycles of the bacteria. Part. I. The life cycle of Bac. Azotobacter. *J. agricult. Res.* **18**, 675 (1916).
- — (2): Part. II. Life history of Azotobacter. *J. agricult. Res.* **23**, 401 (1923).
- Lutz, G.: Beiträge zur Variabilität des Milzbrandbacillus. *Z. Hyg.* **97**, 12 (1923).
- Maassen, M.: Die teratologischen Wuchsformen (Involutionenformen) der Bakterien und ihre Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel. *Arb. ksl. Gesdh.amt* **21**, 385 (1904).
- Matzuschita, T.: Die Einwirkung des Kochsalzgehaltes des Nährbodens auf die Wuchsformen der Mikroorganismen. *Z. Hyg.* **35**, 495 (1900).
- Mellon, R. R. (1): A study of the diphtheroid group of organisms. *J. Bacter.* **2**, 81 u. 269 (1917).
- (2): A contribution to the bacteriology of a fuso-spirillary organism, with special reference to its life history. *J. Bacter.* **4**, 505 (1919).
- (3): Life cycles of the bacteria and their possible relation to pathology. *Amer. J. med. Sci.* **159**, 874 (1920).
- (4): The life cycle of the so-called C. hodgkini, and their relation to the mutation changes in the species. *J. med. Res.* **42**, 61 (1920).
- (5): Further studies on the diphtheroids. *J. med. Res.* **42**, 111 (1921).
- (6): Observations on the origin of biotypes (microbic dissociation) in pure lines of bacteria. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 191 (1922).
- (7): Studies in microbic heredity. I. Observations on a primitive form of sexuality (zygospore formation) in the colon-typhoid group. *J. Bacter.* **10**, 481 (1925).
- (8): II. The sexual cycle of B. coli in relation to the origin of variants with special reference to Neisser and Massinis B. coli mutabile. *J. Bacter.* **10**, 579 (1925).
- (9): V. The biogenic law of Haeckel and the origin of heterogeneity within pure lines of bacteria. *J. Bacter.* **11**, 203 (1926).

- Mellon, R. R. (10): VI. The infective and taxonomic significance of a newly described ascospore stage for the fungi of Blastomycosis. *J. Bacter.* **11**, 229 (1926).
- (11): VII. Observations on the genetic origin of the several types of fungi found in the lesions of blastomycosis hominis. *J. Bacter.* **11**, 419 (1926).
- (12): VIII. The infectivity and virulence of a filtrable stage in the life history of *B. fusiformis* and related organism. *J. Bacter.* **12**, 279 (1926).
- (13): XII. Microbic dissociation in vivo as illustrated by a case of subacute Septicopyema. *J. Bacter.* **13**, 99 (1927).
- a. D. W. Cadwell: Studies in microbial heredity. XI. The genetic origin of *Staphylococcus albus* and *aureus* from common ancestral strains. *J. Bacter.* **12**, 408 (1926).
- a. El. Jost: Studien in microbial heredity. III. The hereditary origin of group and specific agglutinogens among the colon-alcaligenes organisms. *J. of Immun.* **11**, 139 (1926).
- Meyer, A. (1): Über die Verzweigung der Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **30**, 49 (1901).
- (2): Die Zelle der Bakterien. Jena: Gustav Fischer 1912.
- Möllers, B. u. H. Selter: Tuberkulose. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann (Kolle, Kraus, Uhlenhuth) Bd. 5, S. 615. 1928.
- Neisser, M.: Über Gärung (Ref. 2 der 11. Tagung d. deutschen Verein. f. Mikrobiologie zu Frankfurt a. M.). *Zbl. Bakter. I Orig.* **97**, Beih. (1926).
- Nungester, W. J.: Dissociation of *B. anthracis*. *J. inf. Dis.* **44**, 73 (1929).
- Oesterle, P. u. C. A. Stahl: Untersuchungen über den Formenwechsel von *Bac. mycoides*. *Zbl. Bakter. II* **79**, 1 (1929).
- Ørskow, J.: Method for the isolation of bacteria in pure culture from single cells and procedure for the direct tracing of bacterial growth on a solid medium. *J. Bacter.* **7**, 537 (1922).
- Pringsheim, H.: Die Variabilität niederer Organismen. Berlin: Julius Springer 1910.
- Rippel, A.: Variabilität bei Bakterien. *Med. Klin.* **1929** **1**, 791.
- Sanarelli, G.: Identité entre spirochètes et bacilles fusiformes les héliconèmes „Vincenti“. *Ann. Inst. Pasteur A* **41**, 679 (1927).
- Schmidt-Kehl, L.: Der Formenwechsel der Sarzinen. Erste Mitteilung (konstantes Auftreten von gramnegativen Stäbchen). *Arch. f. Hyg.* **103**, 235 (1930).
- Schumacher, J.: Über den Nachweis des Bakterienkerns und seine chemische Zusammensetzung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **97**, 81 (1926).
- Selter u. Blumenberg: Über filtrierbare Formen des Tuberkelbacillus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **110**, Beih. 167 (1929).
- Sondier, Mdle Le et J. Verge: Les formes atypiques du gonocoque. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 223 (1925).
- Speyer, E.: Über die Wirkung verschiedener Wasserstoffionenkonzentrationen auf das Wachstum des *Kolibacillus* in künstlichen Nährböden. *Zbl. Bakter. I Orig.* **93** (1924).
- Stamm, J.: Zur Frage der Veränderlichkeit der Choleravibrionen in Wasser. *Z. Hyg.* **76**, 469 (1914).
- Stewart, F. H. (1): Segregation and autogamy in bacteria. A contribution to cellular biology. London: Adlard a. son. 1927.
- (2): The life-cycle of bacteria. Alternate asexual and autogamic phases. *J. Hyg.* **27**, 379 (1928).
- Stutzer, M.: Über die Morphologie und Biochemie der Varianten des *Proteus X<sub>19</sub>* und ihr Toxin. *Z. Immun.forsch* **58**, 202 (1928).
- Tsechnowitzer, M. u. F. A. Karut: Zur Frage der Filtrierbarkeit der Tuberkelbacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **107**, 189 (1928).
- Tunicliff, R. a. L. Jackson: Bacillus gonidiaformans. An hitherto undescribed organism. *J. inf. Dis.* **36**, 430 (1925).
- Wade, W. a. C. Manalang: Fungous developmental growth forms of *Bac. influenzae*. *J. of exper. Med.* **31**, 95 (1920).
- Wagner, G.: Beiträge zur Kenntnis des Milzbrand- und milzbrandähnlichen Bacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **84**, 386 (1920).
- Wollmann, E.: Recherches sur la bactériophagie. *Ann. Inst. Pasteur* **39**, 789 (1925).

# VII. Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut.

Von

Josef Schnürer und Hans David-Wien.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| I. Einleitung . . . . .  | 557   |
| II. Begriffsbestimmungen, Klinik und Virus . . . . .   | 557   |
| A. Klinik der Wut bei Tieren . . . . .   | 557   |
| B. Epidemiologische Bedeutung der einzelnen Wutformen bei Hunden . . . . .   | 561   |
| C. Sicherheit der Erkennungs- und Unterscheidungsmittel . . . . .  | 561   |
| D. Begriffsbestimmungen für das Wutvirus . . . . .   | 566   |
| III. Impfverfahren und deren experimentelle Begründung . . . . .   | 573   |
| A. Geschichte . . . . .  | 573   |
| B. Impfverfahren . . . . .   | 574   |
| a) Abgekürzte Verfahren mit vollpathogenem, frischem Virus . . . . .   | 574   |
| b) Einzelimpfungen mit vollpathogenem, frischem Virus . . . . .  | 575   |
| c) Verfahren mit vollpathogenem, haltbar gemachtem Virus . . . . .   | 577   |
| d) Verfahren mit abgeschwächtem oder totem Virus . . . . .   | 578   |
| Carbolimpfstoffe nach Fermi S. 580. — Nach Semple und ihre<br>Abänderungen S. 584. — Nach Puntoni S. 585. — <i>a</i> ) Postinfektionelle<br>Autovaccination S. 585. — <i>β</i> ) Präinfektionelle Impfung S. 586. —<br>Nach Umeno-Doi, Kondo und Abänderung nach Finzi S. 586. —<br>Andere Carbolimpfstoffe (Plantureux, Gonsalves) S. 592. —<br>Formolimpfstoffe S. 593. — Ätherimpfstoffe S. 594. — Erhitztes Virus<br>S. 595. |       |
| C. Örtliche Immunisierung (Haut und Gehirn) . . . . .  | 595   |
| D. Eintritt der Immunität . . . . .  | 596   |
| E. Dauer der Immunität . . . . .   | 597   |
| F. Vererbung der Immunität . . . . .   | 598   |
| G. Prüfung der Immunität . . . . .   | 599   |
| IV. Ergebnisse der Wutschutzimpfung der Hunde in der Praxis . . . . .  | 600   |
| V. Einwände und Bedenken gegen die Wutschutzimpfung der Hunde . . . . .  | 610   |
| A. Allgemeine Einwände . . . . .   | 610   |
| B. Impfwut (Virus fixe-Wut) . . . . .  | 611   |
| a) Ursachen: 1. Virus fixe-Stamm S. 611. — 2. Dosierung S. 614. — 3. Dis-<br>position des Impflings S. 614.  |       |
| b) Erscheinungen . . . . .   | 615   |
| c) Bedeutung . . . . .   | 616   |
| d) Häufigkeit . . . . .  | 619   |
| C. Virusträger . . . . .   | 619   |
| a) Infolge der Impfung mit Virus fixe . . . . .  | 619   |
| b) Infolge der nachträglichen Infektion mit Straßenvirus . . . . .   | 620   |
| D. Atypische Wutformen bei geimpften und nachträglich gebissenen Hunden . . . . .  | 622   |
| E. Sorglosigkeit der Besitzer geimpfter Hunde . . . . .  | 622   |
| F. Individuelle Schäden . . . . .  | 623   |
| VI. Wutschutzimpfung der Hunde und Öffentlichkeit (Behörden und Publikum) . . . . .  | 623   |
| Literatur . . . . .  | 628   |

## I. Einleitung.

Seit dem gleichzeitigen Erscheinen (1926) der beiden zusammenfassenden Werke über Lyssa (LP und KGS)<sup>1</sup>, in denen auch die Schutzimpfungen der Hunde behandelt werden, sind zwar erst kaum 3 Jahre verflossen; doch erscheint eine gesonderte Darstellung dieser Einzelfrage von veterinärem Standpunkte im gegenwärtigen Zeitpunkte wohl gerechtfertigt, da einerseits die beiden Werke die Hundeimpfung im allgemeinen Rahmen des gesamten Stoffes über Lyssa und daher nur mit der gebotenen Kürze besprechen, andererseits aber gerade über die Einzelfrage der Tollwut der Hunde und Hundeimpfung in diesen 3 Jahren eine Fülle von Veröffentlichungen und Beobachtungen, namentlich anlässlich des 1. Weltkongresses über die Wut in Paris vom 25. bis 29. April 1927 und durch die bei diesem Anlasse erfolgten Sammelforschung bekannt geworden sind, deren Besprechung sich in vorliegendem Übersichtsberichte wohl lohnen dürfte. Wiederholungen von Befunden, Versuchen, Annahmen, Literaturangaben, die in den beiden Werken angeführt erscheinen, sollen vermieden werden, sofern sie nicht den Ausgangspunkt weiterer Erörterungen und Überlegungen bilden.

## II. Begriffsbestimmungen, Klinik, Virus.

Zunächst seien der Behandlung des eigentlichen Gegenstandes einige allgemeine Bemerkungen vorangeschickt, welche sich beziehen einerseits auf die Bestimmung einiger Begriffe, wie sie in vorliegendem Berichte zur Anwendung kommen sollen und andererseits auf die Klinik der Wut der Hunde und auf den Erreger.

### A. Klinik der Wut bei Tieren.

Bekanntlich unterscheidet man vom klinischen Standpunkte bei der natürlich vorkommenden Wut der Hunde sowie bei der künstlich erzeugten unserer Versuchstiere, vor allem der Kaninchen und Meerschweinchen eine rasende und eine stille Wut. Außerdem wird aber noch von einer konsumptiven, abortiven, latenten, intermittierenden, remittierenden und rekurrierenden Wut, von einer larvierten, atypischen und paralytischen (KGS 72), von einer Passagewut und von einer Impfwut gesprochen. Die Pseudowut soll, da sie eine von

<sup>1</sup> Für die zusammenfassenden Werke über Lyssa werden folgende Abkürzungen gebraucht, wobei die Zahlen nach den Abkürzungsbuchstaben die Seitenzahlen der betreffenden Werke bedeuten:

B = Babes, V.: *Traité de la rage*. Paris 1912.

H = Högyes, A.: *Lyssa*. Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Wien 1897.

KGS = Kraus, Gerlach und Schweinburg: *Lyssa*, Wien 1926.

LP = Lubinski und Prausnitz: *Lyssa*. *Erg. Hyg.* Herausgegeben von Weichardt 8 (1926).

MRV = Marie, Remlinger und Vallée: *Rapports à la confér. internat. de la rage*. Paris 1927. *Publ. de la soc. d. nations III. Hygiene*, Genf 1927. CH 531 (1).

Fr = Beantwortungen des Fragebogens über die Wutschutzimpfung der Hygieneorganisation des Völkerbundes (CH 487) 1926. Die Zahlen nach Fr-CH bedeuten die Bezeichnung, welche die Organisation den Schriftstücken gegeben hat (bisher nicht im Druck erschienen).

der Wut (Lyssa) verschiedene Krankheit darstellt, hier nicht weiter besprochen werden.

Die Krankheitsbilder der rasenden und stillen Wut, wie sie bei natürlich erkrankten Tieren beobachtet werden, haben in den einschlägigen Werken eingehende Schilderungen gefunden, zu denen kaum etwas Neues hinzugefügt werden kann. Doch soll auch hier betont werden, daß zwischen diesen beiden klinischen Formen alle Übergangsformen beobachtet werden können, so daß auch von einer gemischten Form gesprochen wird. Aus wichtigen praktischen Gründen sollte man aber bei Hunden als rasende Wut nur solche Formen benennen, bei welchen ausgesprochene Erregungszustände: Entweichungs- und Wanderdrang und Beißsucht vorliegen, und zwar eine sozusagen pathologische Beißsucht: lautloses, kritikloses, unbegründetes Zubeißen ohne Rücksicht auf sich selbst, auf Drohungen, Schmerzen in immer sich erneuernden Angriffen auf alle in den Gesichtskreis tretende Gegenstände, Tiere und Personen. Diese beiden Erscheinungen, der Entweichungs- und Wanderdrang, sowie diese besondere Beißsucht machen die tollen Hunde so gefährlich und die rasche Verbreitung der Wut durch einen einzigen tollen Hund verständlich. Ein Beispiel aus neuerer Zeit (1924): In Connecticut (Vereinigte Staaten Nordamerika) durchlief ein toller Hund 147 Meilen, dabei 11 Städte und biß 93 bekannte Hunde und wahrscheinlich noch eine größere Zahl, von deren Verletzung unmittelbar nichts bekannt wurde (Corwin, zit. bei Mulcahy). Demgegenüber sollen Wutformen, bei denen sich Beißsucht, wenn überhaupt, nur beim Reizen des Tieres etwa mit einem Stock zeigt oder, falls sich die Hunde gestört oder beängstigt fühlen, dagegen der Entweichungsdrang fehlt, Lähmungen, namentlich des Unterkiefers, rasch eintreten, als stille Wut bezeichnet werden. Abortive Wut ist eine Wuterkrankung, die mit dauernder Genesung endet. Selbstverständlich muß aber in solchen Fällen das tatsächliche Vorliegen von Wut, etwa durch Untersuchung des Speichels mit einem einwandfreien diagnostischen Verfahren erhärtet sein. Solche Fälle sind bereits wiederholt beobachtet worden, in neuerer Zeit von d'Aunoy, Philips, Berry and Snook, Lehr, Forst.

Einen außerordentlich wichtigen und interessanten Fall von anscheinender Latenz des Virus oder Ausheilung der Wut bei bestehender oder bestandener Infektiosität des Speichels beschreibt ausführlich Thiéry (Basses Pyrénées). Eine junge Frau wird von einem Hunde der St. Germainrasse, als sie ihn mit einem Steinwurfe aus einem Parke verjagen wollte, in den rechten Augenbrauenbogen gebissen. Der auf ihr Geschrei herbeieilende Ehemann schießt mit einem Schrotgewehr auf den Hund, verletzt ihn auch (Blutspuren), aber nicht tödlich; der Hund entweicht und wird kurz darauf bei einem Nachbar festgestellt, ebenso seine Verwundung am Kopfe, Schrotkörner werden durch den beigezogenen Tierarzt sogleich in der ganz frischen Kopfwunde festgestellt und ebenso von Thiéry 2 Monate später unter der Haut. Durch 14 Tage wird der Hund wiederholt vom Tierarzt untersucht, niemals zeigt sich auch nur das geringste verdächtige Zeichen. Die gebissene Frau wird daher auch nicht der Schutzimpfung unterzogen. Der beißende Hund bleibt weiter gesund, wird zur Jagd verwendet, und erst 2 Jahre später wegen einer chronischen Bronchitis getötet. 55 Tage nach dem Bisse erkrankt die Frau an Lyssa; sie wird sogleich in ein Pasteurinstitut gebracht, woselbst sie nach 3 Tagen unter ausgesprochenen Erscheinungen der Lyssa stirbt. Negri positiv. Krankheitsgeschichte von

Sabrazès und de Grailly im Journal de Medicine de Bordeaux 1923 veröffentlicht. Die Identität des Hundes erscheint nach der Rasse, der Schußverletzung und den Aussagen der Eheleute und eines zweiten Mannes, der sich seinerzeit an der Verfolgung des Hundes beteiligt hatte, einwandfrei festgestellt. Eine anderweitige Verletzung der Frau von einem anderen Hunde wird von ihr und ihrem Manne unbedingt in Abrede gestellt; auch begann die Erkrankung mit Parästhesien am Augenbrauenbogen, also an der Bißstelle.

Wenn nun auch der Speichel des Hundes nicht untersucht wurde und eine Mitteilung darüber fehlt, ob Wut in der Umgebung bei anderen Hunden festgestellt wurde und daher eine zwingende Auswahl unter den verschiedenen Möglichkeiten, die auch Thièry eingehend bespricht, kaum gegeben werden kann, so ist doch der Fall anscheinend geeignet, Zweifel an der Allgemeingültigkeit des Satzes: „Der Biß dauernd gesunder Hunde ist hinsichtlich der Lyssagefahr unbedenklich“ zu erwecken.

Tritt dagegen einige Zeit nach dem ersten überstandenen Wutanfall ein neuerlicher Anfall ein, so spricht man von rekurrerender, intermittierender, remittierender Wut. Auch hier muß der Erstanfall völlig klar gestellt sein. Da diese Forderung in den zwei von Pfeil und ferner in dem von Otto beschriebenen Fällen nicht erfüllt ist, können sie nicht mit Sicherheit als rekurrerende Wut angesprochen werden. Anderen Forschern ist aber dieser Nachweis geglückt (KGS 159, LP 8).

Bei konsumptiver Wut, die bisher nur gelegentlich und bei Versuchstieren nach länger fortgesetzten Hirnpassagen mit Straßenvirus oder bei Verwendung abgeschwächter oder geschädigter Virusarten beobachtet worden ist, gehen die Tiere an zunehmender Abmagerung und Lähmungen zugrunde, ohne sonstige Erscheinungen der Wut zu zeigen. Über die Pathogenität des Gehirns in solchen Fällen gehen die Angaben weit auseinander: Während KGS 380 bei weiteren Hirnpassagen unter Verkürzung der Inkubationszeit typische Lyssaerscheinungen fordern, pflegt nach LP 7 das Gehirn solcher Fälle apathogen zu sein. Man versteht daher Remlinger (MRV 108), der das Vorkommen einer konsumptiven Wut in Zweifel zieht. Sie ließe sich beim Fehlen der Pathogenität des Zentralnervensystems auch nicht unterscheiden von den Krankheitsbildern, die nach Einspritzung ganz verschiedener Stoffe, auch normaler Nervensubstanz auftreten. Gestützt auf ähnliche Befunde bei Herpes und Polyomyelitis stellen Levaditi, Sanghis Bayarri und Schoen auch für die Lyssa einen neuen Begriff: „neuroinfections autosterilisables“ auf und verstehen darunter eine Erkrankung, bei der die Versuchstiere mit Veränderungen im Gehirn sterben, dieses aber nicht mehr pathogen ist. Marie und Mutermilch berichten über gleiche Beobachtungen, die übrigens für Herpes bereits 1926 von Boecker gemacht und bei der Wutschutzimpfung in Zusammenhang mit den postvaccinalen Lähmungen gebracht worden sind.

Die Bezeichnung latente Wut ist eigentlich ein Widerspruch in sich, da es sich hierbei um keine Erkrankung handelt, sondern um das Vorkommen von Wutvirus im Körper bei völlig fehlenden klinischen Erscheinungen (Virus-träger). Dieses latente Vorkommen des Wuterregers besonders im Gehirn ist gegenwärtig Gegenstand eines heißen Streites, der noch immer nicht ganz entschieden ist. Die Beobachtung Puntonis (4), daß in Italien sich nicht selten Hunde vorfinden, die durch ein Automobil überfahren und getötet wurden

und die im Gehirn Wutvirus aufweisen, kann nicht für das Vorkommen von Virus-trägern verwertet werden, da die Hunde, wie dies auch Puntoni ausführt, höchstwahrscheinlich an Wut erkrankt waren und nur infolge des krankhaft getrübbten Sensoriums oder aber in ihrer kritiklosen Angriffswut dem Unfall erlegen waren. Auch zwei von Steinbach und Hershey erwähnte Beobachtungen, daß zwei beißende Hunde noch lebend und gesund waren zur Zeit, als der eine von ihnen gebissene Hund schon erkrankt, der zweite mit positivem Negribefunde zugrunde gegangen war, läßt eine anderweitige Infektion bei der damals herrschenden Wutepidemie nicht sicher ausschließen, wie dies auch Eichhorn (2) bemerkt. Speicheluntersuchungen dieser beiden lebenden Hunde liegen nicht vor. Eines ist aber klar: der Einwand, daß die „Virus-träger“ (Mensch oder Tier) im Inkubationsstadium der Wuterkrankung sich befanden, die schließlich, wenn die Menschen nicht vorher interkurrent gestorben oder die Tiere getötet worden wären, doch zum Ausbruch gekommen wäre (Remlinger [MRV 77]) läßt sich nicht widerlegen. Die gelegentlich auffallend langen Inkubationszeiten, Monate, selbst Jahre (Rochaix 1 Jahr beim Menschen, Busson [2] beim Menschen 500 Tage, Aujeszky [2] bei Rindern und Pferden 390 Tage, selbst 510 Tage [Pferd], Schoening [1] 16 Monate bei einem sicher verwahrten Versuchshunde), scheinen diesen Einwand zu stützen, da sich in solchen Fällen das Virus doch irgendwo im Körper aufhalten muß; es fragt sich nur, wo und in welchem Zustande und wie erfolgt schließlich das Pathogenwerden. Die einfache Erklärung, daß eine unvermerkte Zwischeninfektion eine solche lange Inkubationszeit vortäusche, befriedigt nicht immer, da die Fälle doch zu zahlreich sind und durch Begleitumstände gesichert erscheinen. Im übrigen findet sich bei alten, natürlich immunen, infizierten Tauben noch 26 Tage das Virus im Gehirn (KGS 260). Praktisch sehr wichtig ist allerdings noch die Frage, ob solche gebissene Personen oder Hunde das Virus bei völliger Gesundheit ausscheiden, d. h. infektiös sind. Die bisherigen Erfahrungen in der Wutepidemiologie sprechen nicht dafür, wenn wir von dem früher angeführten Falle von Thiery als einen derzeit einzig im Schrifttum darstehenden Fall absehen. Vom epidemiologischen Standpunkt bedeutungslos erscheinen auch die seltenen Fälle ausgeheilter Wut, bei denen der Speichel nach der Ausheilung noch 15, selbst 40 Tage (Kaninchen, d'Aunoy) virus-haltig befunden wurde. Damit steht auch im Einklange, daß sich Länder wie England (Stephanitz), die nordischen Staaten, Australien durch eine 4—6 monatliche Sperre aller eingeführten Hunde dauernd wutfrei erhalten können.

Unter larvierter (Busson [1, 2]), atypischer Wut werden solche Fälle verstanden, die nicht unter den ausgesprochenen Erscheinungen der rasenden oder stillen Wut verlaufen, z. B. als aufsteigende Myelitis, Hemiplegien und folgender allgemeiner Lähmung ohne Gehirnreizungserscheinungen mit Salivation und epileptiformen Krämpfen (Negri und Tierversuch positiv, Merry). Auch in solchen Fällen ist der sichere Nachweis des Wuterregers zu verlangen. Eigentlich gehören die vorhin genannten Fälle der abortiven, rekurrierenden Wut wegen der dauernden oder zeitweiligen Heilung, sowie der konsumptiven klinisch in diese Gruppe.

Die Bezeichnung „paralytische Wut“ soll nicht eine besondere Wutform bedeuten, sondern nur das häufigste Endstadium jeder klinischen Wutform.

Die Klinik der künstlichen Wut bei Tieren (Hunde, Kaninchen und Meer-schweinchen) stimmt im großen und ganzen mit der natürlichen Wut überein. Die seltenen Formen der Wut (abortive, rekurrende usw.) sind vor allem bei Versuchstieren beobachtet worden. Eine gesonderte Behandlung erfordert nur die Impfwut (*rage du laboratoire Pasteur*), hervorgerufen durch Infektion mit einem *Virus fixe*, sowie die Passagewut. Über die Impfwut (*Virus fixe-Wut*) soll später gesprochen werden. Unter Passagewut werden verschiedene Vorkommnisse verstanden: KGS 377 setzen die Passagewut gleich *Virus fixe-Wut*. Andere Forscher (Heller) verwenden diese Bezeichnung für jene Wut-formen, welche durch Infektion mit einem Virus hervorgerufen werden, das in seinen Eigenschaften zwischen dem Straßenvirus und dem *Virus fixe* steht, also noch nicht alle Eigenschaften des echten *Virus fixe* aufweist.

### **B. Epidemiologische Bedeutung der einzelnen Wutformen bei Hunden.**

Epidemiologisch (Verbreitung und Massenerkrankung) kommt im allgemeinen der rasenden Form die Hauptbedeutung zu. Die ausgesprochene stille Wut ist naturgemäß epidemiologisch wegen des Fehlens des Entweichungsdranges, der Beißsucht und wegen der rasch eintretenden Lähmungen weitaus weniger gefährlich.

Den übrigen klinischen Formen der Wut (abortive, rekurrende, larvierte, latente) scheint nach der jetzt vorliegenden Beobachtung schon wegen ihrer großen Seltenheit eine größere epidemiologische Bedeutung nicht zuzukommen.

### **C. Sicherheit der Erkennungs- und Unterscheidungsmittel.**

Unbedingte Voraussetzung aller bisher genannten Beifügungen zu dem Worte „Wut“ ist natürlich, daß es sich tatsächlich um Wut handelt. Hiermit erhebt sich die Frage nach der Sicherheit unserer Erkennungs- und Unterscheidungsmittel. Die klinische Beobachtung des natürlich erkrankten Hundes während des ganzen Krankheitsverlaufes zusammen mit einem möglichst genauen Vorberichte, der auch die Ansteckungsmöglichkeit aufdeckt, ergänzt durch eine gewissenhafte Sektion [außer den bekannten Befunden nach Puntoni (8), Karmann noch schwere Magendarmentzündung, die nicht allein durch Fremdkörper erklärt werden kann, ferner myokarditische Veränderungen (Serra)], geben eine Sicherheit in der Erkennung, wie sie kaum bei einer anderen Infektionskrankheit erreicht wird (Schlegel, Michalka [1], Ernst und Hahn) und die der Sicherheit der Diagnose am wutkranken Menschen in nichts nachsteht. Allerdings sind hierbei zwei Punkte zu berücksichtigen: 1. Es gibt kein pathognomonisches Zeichen der typischen Wut, sondern nur die Gesamtheit aller Erscheinungen und der Verlauf gestattet die sichere Erkennung. 2. Die klinische Beobachtung muß durch Personen geschehen, die in der Pathologie der Hunde Erfahrung besitzen. Offensichtliche Verwechslungen der Wut, z. B. mit Erkrankungen an Staupe oder an Parasiten dürfen nicht vorkommen. In dieser Hinsicht sei auf eine neue Veröffentlichung (1928) von Galli - Valerio verwiesen, der 10 verschiedene Parasiten des Hundes im Gehirn oder Darne beschreibt, welche zu wutähnlichen Krankheitsbildern führen können: Erregungszustände, Beißsucht, unsicherer Gang, Krämpfe,

lauernder Blick, rauhe Stimme, Lähmungen des Unterkiefers, Schlingbeschwerden. Bei entsprechender Erfahrung werden auch die im Schrifttum nicht gerade seltenen Fälle von „atypischer“ Wut seltener werden, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß bei der Wut wie bei allen Infektionskrankheiten mehrdeutige, verschwommene Krankheitsbilder vorkommen können, die auch bei Erfahrenen nur unter Anwendung der diagnostischen Hilfsmittel (histologische Untersuchung, Tierversuche) geklärt werden können. Neuerdings beschreibt J. C. Wright eine infektiöse Meningoencephalitis beim Hunde, welche leicht mit Wut verwechselt werden kann, die in Nordamerika immer mehr Verbreitung gewinnt und an Bösartigkeit zuzunehmen scheint. Die Hunde zeigen Appetitlosigkeit, planloses Herumirren, große Schreckhaftigkeit, heulen anhaltend, es bestehen Krämpfe und Speichelfluß sowie Fieber. Die Mortalität beträgt 25%. Über weitere wutähnliche Erkrankungen berichten Gray aus England, Moltzen-Nielsen aus Dänemark. Die Erkrankung ist nach England angeblich aus Amerika eingeführt worden; sie tritt enzootisch auf und äußert sich in Anfällen von Aufregungen, Heulen, Schreien, Toben, Bellen und veränderter Stimme, Speichelfluß. Die beiden Autoren bezeichnen die Erkrankung als „Hysterie“. Mortalität gering. Gray beschuldigt Milben im äußeren Gehörgang, nach deren Entfernung die Krankheit verschwindet.

Ein Symptom soll noch besonders hervorgehoben werden: die Lähmungen der Hunde. Sie finden sich außer bei Wut und Staupe nicht ganz selten. An der medizinischen Klinik der Tierärztlichen Hochschule in Wien (Prof. Dr. Wirth) waren 1927/28 von 906 aufgenommenen Hunden (Wut und Staupe nicht eingerechnet) 32 mit Lähmungen der Hinterhand (Meningitis et Myelitis spinalis, Otitis, Pachymeningitis, Trauma) und 9 mit Unterkieferlähmung, die im allgemeinen in jedem Falle den Wutverdacht begründet, behaftet (4,5%). Von 3892 ambulatorisch behandelten Hunden 213 (5,4%). Viele solche Lähmungen, namentlich die traumatischen bei Dachshunden heilen restlos aus. Histologische Untersuchungen des Rückenmarks von 7 spontan gelähmten Hunden bringt Bisemann.

Weitaus weniger sicher ist naturgemäß die klinische Diagnose (einschließlich Sektionsbefund), wenn die fachmännische Untersuchung nur einmal vorgenommen wurde oder wenn die Diagnose aus der Entfernung nach dem Benehmen des Hundes oder schließlich nach Berichten und „Diagnosen“ von Laien und bei bereits getöteten Hunden aus dem Sektionsbefunde gestellt werden soll. Dazu kommt noch, daß infolge hochgradiger Fäulnis oder völliger Zertrümmerung des Gehirns die Untersuchungen mangelhaft oder unmöglich werden können. Allerdings konnte auch unter solchen Umständen Schlegel in 44 von 45 Fällen (97,8%) völlige Übereinstimmung der Diagnose der Bezirkstierärzte mit den Ergebnissen des Tierversuches und der histologischen Untersuchung feststellen, während bei 24 weiteren Hunden, die wegen Bösartigkeit und Beißen, sonst aber völlig gesund und kräftig, getötet und deren Gehirne im Laboratorium untersucht wurden, jeder Verdacht behoben werden konnte. In der Regel aber stimmen die Ergebnisse der Nachprüfung im Laboratorium in einem weitaus geringeren Hundertsatze mit der klinischen Diagnose (Wut und Wutverdacht), wenn überhaupt von einer solchen gesprochen werden kann (Laiendiagnose), überein: Bei 7912 zur Nachuntersuchung in entsprechende Laboratorien eingesandten Gehirnen ergaben nur 3998 positiven Befund (rund

50%). Die Zahlen stammen teils aus Österreich (1923—1925) (Gerlach), teils aus Amerika (Brown 1928, Mulcahy 1923 und Eichhorn 1921 [1]) und von Ernst und Hahn 1924 aus der veterinärpolizeilichen Anstalt in Schleißheim (Bayern). Es ist daher die Einteilung der beißenden Hunde in den üblichen Zahlenaufstellungen der Pasteurinstitute in die A-B-C-Gruppe, wobei die A-Klasse (Nachprüfung erfolgt) hinsichtlich der Diagnose als die sicherste angenommen wird, verständlich. Auffallend ist aber, daß im Wiener Pasteur-Institute die Mortalität der von B-Hunden gebissenen Menschen im 25jährigen Durchschnitte 1,46% (reduziert 1,12%), dagegen der durch A-Hunde gebissenen nur 1,15% (0,69%) beträgt. Noch auffallender sind die Unterschiede bei Kopfbissen: von B-Hunden 8,12% (3,75%), von A-Hunden 6,87% (2,97%). Die Bisse von A-Hunden ergaben sogar eine geringere Mortalität als die von C-Hunden (Schweinburg [2]).

Die Sicherheit der klinischen Diagnose der Wut bei den Versuchstieren ist nach der verwendeten Tierart verschieden. Bei Hunden ist unter den vorhin gegebenen Voraussetzungen die Sicherheit der Diagnose nicht weniger groß als bei natürlich erkrankten Hunden. Dagegen erfordert die klinische Diagnose bei den kleinen Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse) besondere Vorsicht, da sich die Krankheit sehr häufig nur in Form von Lähmungen und Abmagerung äußert, die aber durch die Einspritzung ganz verschiedenartiger Stoffe, z. B. normale Gehirnschubstanz, durch andere Virusarten (Encephalitis-, Herpes-, Eck-, Staupevirus, Polyarthritiden (Miller, Andrewes, Swift, Seifried) erzeugt werden können (B 261). Wesentlich ist aber, daß Ausheilungen sicherer künstlicher Wut bei Hunden und Versuchstieren auch in neuester Zeit beobachtet worden sind (abortive Wut) (Schlegel, Remlinger, d'Aunoy, Kar mann), selbst nach schwersten allgemeinen Lähmungen, die den Tod stündlich erwarten ließen. Auffallenderweise kann diese Ausheilung in Stunden erfolgen (Lehr, Forst). Philipps, Berry und Snook beobachteten einen Hund mit Straßenwut, hervorgerufen durch Biß eines wütenden Hundes. Der gebissene Hund erkrankte nach 3 Wochen an stiller Wut, 3 andere gleichzeitig gebissene Hunde starben nach 13—15tägiger Inkubation. Der wutkranke Hund war nach 33 Tagen vollständig gesund. Speicheluntersuchung am 9. Krankheitstage ergab bei Kaninchen, allerdings erst in der 2. Passage, Negrikörperchen. Der Hund wurde 35 Tage nach Eintritt der ersten Krankheitserscheinungen bei voller Gesundheit getötet: Gehirn nicht infektiös, Negri negativ. Unerläßlich ist lange Beobachtung der Versuchstiere (6 Monate und darüber).

Zur Nachprüfung der klinischen Diagnose stehen uns bekanntlich die histologische Untersuchung (Negrikörperchen), der Tierversuch, sowie der rabizide Versuch zur Verfügung. Zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit dieser Verfahren soll folgendes bemerkt werden. Der Nachweis des Vorhandenseins oder Fehlens von Negrikörperchen gilt im allgemeinen bei entsprechender Technik und Erfahrung nach beiden Richtungen hin als sehr verläßlich (Hartl). Doch kommen bekanntlich klinisch sichere Wutfälle vor, bei denen Negrikörperchen nicht nachweisbar sind, sei es, daß sie tatsächlich überhaupt oder nur im Ammons-horn fehlen oder nur in so geringer Menge vorhanden sind, daß sie dem Nachweise entgehen. Lehr beschreibt neuerdings einen solchen Fall beim Hunde, bei dem erst der angeschlossene Kaninchenversuch Negri-positiv ausfiel. Pfeil berichtet aus der Tierärztlichen Hochschule in Wien von 198 klinisch sicher

wütenden Hunden 24 (12%) als Negri-negativ. Von weiteren 5 intramuskulär mit Straßenvirus infizierten und nach 12 Tagen an stiller Wut verendeten Hunden zeigte keiner Negrikörperchen.

Hiezu muß bemerkt werden, daß die klinische Diagnose aller dieser Fälle absolut einwandfrei war, da nicht nur Pfeil damals schon nach jahrelanger Assistentendienstzeit über ausgedehnte Erfahrungen in der Klinik der Wut verfügte, sondern die Diagnose auch noch durch den damaligen Adjunkten Dr. Wirth, dem jetzigen Vorstände der medizinischen Klinik der Tierärztlichen Hochschule in Wien, dem damals schon eine 10jährige Erfahrung zu Gebote stand und schließlich noch durch den damaligen Vorstand der Klinik, Prof. Dr. Zwick überprüft worden ist. Die histologische Untersuchung wurde durch die damalige diagnostische Station der Hochschule (Prof. Dr. Hartl) vorgenommen, die gleichfalls hierüber über eine jahrzehntelange Erfahrung verfügte.

Im übrigen berechnet auch Michalka an der staatlichen Anstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling bei Wien (Vorstand Dr. Gerlach), woselbst seit einigen Jahren die Überprüfung der Wutdiagnose aus ganz Österreich mit Ausnahme von Wien stattfindet, rund 10% Negri-negative Hunde, die nach Anamnese, Klinik und Sektionsbefund und Tierversuch als wütend anzusehen waren. Gießel vermerkt sogar bei 27,2% seiner Kontrollhunde (Straßenvirus) das Fehlen von Negrikörperchen, Karmann konnte nur in 85% seiner an Wut verendeten Hunde und Kaninchen Negrikörperchen nachweisen. Bei dieser Sachlage ist die Entscheidung geradezu unmöglich, ob im einzelnen Falle die klinische, gut begründete Diagnose oder der Nachweis der Negrikörperchen für die endgültige Diagnose ausschlaggebend sein soll. Wir sind mit Heichlinger der Meinung, daß in solchen Negri-negativen Fällen, falls der Tierversuch aus irgendwelchen Gründen versagt, die gute klinische Beobachtung einschließlich genauer Sektion dem negativen Negrinachweis vorzuziehen ist, wie auch Schweinburg (3) die Behandlung der gebissenen Menschen auch in Negri-negativen Fällen für unbedingt nötig hält, wodurch selbstverständlich der Wert der histologischen Untersuchung in klinisch ungenügend beobachteten oder unklaren Fällen keineswegs verringert werden soll. Sind doch wiederholt Fälle beschrieben, in denen bei Hunden wie bei Versuchstieren erst die histologische Untersuchung eindeutige Aufschlüsse gab (Lehr). Schweinburg (3) konnte bei 8 von 9 Negri-negativen, aber im Tierversuche positiven Gehirnen die bekannten Babes-Kochschen staubförmigen Granulationen oder kokkenartige Gebilde nachweisen, in welchen er die Vorstadien der Negrikörperchen vermutet. Der umgekehrte Fall, Negri-positiv bei völligem Fehlen jedwedes Wutzeichens ist bisher nicht beobachtet worden, wenn man nicht die Beobachtung von Lehr im staatlichen Veterinär-Untersuchungsamt in Potsdam (Kaninchen, subdural mit sicherem Hundewutgehirn infiziert, Tod ohne jede vorherige Erkrankung am 7. Tage, Negri-positiv) als einen solchen Fall ansehen will, bei dem allerdings die Sektion eine Blasenlähmung, sonst aber keine anderen Erscheinungen ergab.

Es ist daher selbstverständlich, daß bei klinisch verdächtigen Fällen und negativem Negribefunde der Tierversuch mit dem Gehirn, fallweise auch mit Speichel, Speicheldrüsen (Jonescu und Theodosio) oder peripheren Nervenganglien und Nerven (Septineuritis von Nicolau, Nicolau und Serbanescu, Nicolau und Galloway, Bobes), gewöhnlich an Kaninchen und Meer-schweinchen, anzustellen ist. Brosch empfiehlt außerdem noch den Versuch an weißen Mäusen und weißen Ratten. Schern (5) beschreibt ein handliches

einfaches Instrument als Trepanersatz, welches das Verfahren von Remlinger: Eindrücken eines Reißnagels in das Schädeldach des Kaninchens zum Vorbilde hat. Jedoch genügt der Tod der Tiere auch unter „typischen“ Erscheinungen der stillen Wut (Lähmungen und Abmagerung) nicht zur sicheren Diagnose, auch die Inkubationsdauer ist diagnostisch nicht verwertbar, vielmehr muß zur Diagnose „Wut“ auch der Negrinachweis bei den Versuchstieren positiv ausfallen oder es müssen bei negativem Ausfall weitere Passagen erfolgen, zu welchen aber, um Verwechslungen mit anderen für Kaninchen und Meerschweinchen pathogenen Virusarten auszuschließen, auch Hunde heranzuziehen sind. Da es, wenn auch sehr selten, Kaninchen und Hunde gibt, die auch einer subduralen Infektion mit virulentem Materiale, selbst wiederholt, widerstehen, sind stets mehrere Tiere zu dem Versuche heranzuziehen (Michalka [1], Ernst und Hahn). Über die Sicherheit des vereinigten Verfahrens (Negrinachweis und Tierversuch) geben die Zahlen von Pfeil Auskunft. Von den früher erwähnten 24 Negri-negativen Fällen unter 198 Fällen sicherer klinischer Wut wurden 23 dem Tierversuch mit mindestens 2 Versuchstieren (Meerschweinchen und Kaninchen) unterworfen. Von diesen 23 Negri-negativen Fällen war in 13 Fällen (6,5% von 198 Hunden) auch der Tierversuch negativ. Auch Ernst und Hahn fanden unter 240 nach Vorbericht und Sektion höchstwahrscheinlich wütenden Tieren (Hunde, Katzen, Rinder) rund 3% bei der histologischen Untersuchung und im Tierversuch negativ. Diese sicherlich höchst auffallenden Beobachtungen können nicht durch Zahlenaufstellungen entkräftet werden, in denen nur die bei der Nachprüfung positiv gefundenen Fälle als Wut gehen, sondern nur durch weitere Beobachtungen, daß solche histologisch und experimentell negative Tiere nicht ansteckend gewesen sind. Schweinburg (1) erwähnt bei der Besprechung von 16 Todesfällen beim Menschen an Wut keinen Fall, bei dem das beißende Tier histologisch und experimentell negativ gewesen wäre. Dagegen schildert Koch (2) einen Wutfall bei einem 7jährigen Knaben, der von einem klinisch zweifellos wütenden Hunde schwer verletzt worden war und trotz Schutzimpfung der Krankheit erlag. Das Gehirn des beißenden Tieres ergab bei der histologischen Untersuchung und im Tierversuch im staatlichen Veterinäruntersuchungsamte in Königsberg i. Pr. ein negatives Ergebnis. Es ist dies der erste derartige tatsächlich beobachtete Fall. Man darf übrigens nicht übersehen, daß die zur Untersuchung gelangende Menge des Gehirns eine recht geringe ist, und daher die Möglichkeit, den Erreger in den untersuchten Gehirnteilen nicht zu finden, sicherlich gegeben ist. Der positive Nachweis beweist die außerordentlich große Menge des Erregers und seine annähernd gleiche Verteilung. Diese ist aber nicht immer vorhanden (Heller, Koch [2]). Marie (MRV 18) erwähnt einen Fall beim Menschen, bei welchem nur das verlängerte Mark, nicht aber das Ammonshorn pathogen war und Negrikörperchen enthielt. Remlinger und Bailly (7) prüften an 12 Hunden zur Erklärung des frühen Auftretens des Virus im Speichel vor den klinischen Erscheinungen vergleichend die Pathogenität der Infektionsstelle (oktosagittale Hirnwindung) und des Facialiskernes im verlängerten Marke. Das Virus, bestimmt durch subdurale Infektion bei Kaninchen, war in den ersten 8 Tagen an der Injektionsstelle nicht nachweisbar, sondern erst vom 9. Tage an — das verwendete Straßenvirus tötete Hunde in 14—15 Tagen — während das Gewebe des Facialiskernes schon am 5. Tage bei den Kaninchen Wut auslöste.

Aber selbst nach 9 Tagen erwies sich das Virus an der Injektionsstelle als weniger pathogen als das Virus im Facialiskerne.

Welche diagnostische Schwierigkeiten sich ergeben können, lehrt ein unlängst (1927) von Löwenthal aus dem Sobernheimschen Institute in Bern berichteter Fall:

Eine Katze zeigte verändertes Benehmen, tiefe, heisere Stimme, Schwäche der Nachhand, starkes Speicheln, biß eine ihr wohlvertraute Pflegerin unbegründet in den Oberschenkel und wurde deshalb auf Anordnung des Arztes (ein Tierarzt wurde nicht zu Rate gezogen) getötet. Eine Sektion wurde anscheinend nicht vorgenommen. Im Gehirn fanden sich nicht im Ammonshorn, sondern an einer von diesem etwas entfernten umschriebenen Stelle bei der histologischen Untersuchung Gebilde, „deren Deutung als Negrikörperchen nicht auszuschließen war“. Zwei intracerebral mit dem Katzenhirn infizierte Kaninchen waren nach 3 Monaten noch gesund. Das gebissene Mädchen und weitere 5 Personen, welche sich möglicherweise mit dem Speichel des Tieres besudelt hatten, wurden geimpft und blieben gesund. Übrigens beschreiben auch Ernst und Hahn 3 klinisch und experimentell sichere Wutfälle bei Hunden, in deren Gehirn bei Schnitten im Kern der Ganglienzellen des Ammonshornes sich Körperchen fanden, deren Natur nicht geklärt werden konnte.

In besonders wichtigen Fällen wäre noch der Versuch mit rabizidem Serum zur Unterscheidung von anderen Viruserkrankungen (Encephalitis, Virus Eck) heranzuziehen (KGS 53), da Kraus diesem Serum hohe Spezifität zuerkennt, was übrigens nach Kraus und seinen Mitarbeitern auch für das Komplementbindungsverfahren mit Koktoantigen und Glycerinextrakten Geltung haben soll (Kraus und Michalka [LP 153]). Michalka (2) hat allerdings später, und Hotta neuerdings diese strenge Spezifität der Komplementbindungsreaktion ebenso wie Imig, Glußmann und Solowjowa bestritten. Der einfache Komplementbindungsversuch sowie die Präzipitation (Lässer) sind gegenwärtig zur sicheren Diagnose nicht verwendbar.

Zusammenfassend ist daher bezüglich der Diagnose Wut zu sagen, daß im allgemeinen der klinische und der Zerlegungsbefund zusammen mit Negrinachweis, fallweise ergänzt durch den Tierversuch für praktische Zwecke der Massendiagnose genügt, daß aber, falls weitgehende praktische und wissenschaftlich bedeutsame Fragen wie etwa Anwesenheit des Wutvirus in gesunden oder geimpften Hunden u. a. beantwortet werden sollen, weitere Untersuchungen, wie fortgesetzte Tierpassagen, auch mit Hunden, bei Infektionen mit Straßenvirus einwandfreier Negrinachweis bei den Versuchstieren und fallweise auch der Versuch mit rabizidem Serum unerlässlich sind.

Es weist daher der in dem in- und ausländischen Schrifttum viel bezogene Versuch von Dammann und Hasenkamp, wie Schnürer (5) begründet, schwere Mängel auf: „Ein mit Virus fixe geimpfter Hund zeigte die ersten Krankheitserscheinungen. Um zu prüfen, ob der Speichel zu dieser Zeit infektiös war, ließen wir von ihm eine Katze beißen und impften gleichfalls mit dem Speichel zwei Kaninchen intramuskulär. Die Katze blieb gesund. Das eine Kaninchen starb schon am 3. Tage an Sepsis, während das andere am 20. Tage die ersten Krankheitserscheinungen zeigte und in 4 weiteren Tagen an Wut einging. Zu unserer Überraschung nahm bei dem Hunde die Krankheit nicht ihren typischen Verlauf; es trat vielmehr Heilung ein.“ Kein Sektionsbefund von dem an „Wut“ eingegangenen Kaninchen, kein Negrinachweis, kein Tierversuch, und trotzdem dient dieser Versuch als Beweis — nicht bei den beiden Autoren sondern bei den späteren Forschern —, daß Virus fixe-Wut des Hundes selbst bei Ausheilung infektiösen Speichel liefern kann!

#### D. Begriffsbestimmungen für das Wutvirus.

Noch mannigfaltiger als die Benennung der klinischen Wutformen sind die Bezeichnungen für das Wutvirus, wie sie gegenwärtig im Schrifttum gebraucht

werden. Man findet einerseits die Bezeichnungen: Straßenvirus, Passagevirus, Virus fixe, Pseudovirus fixe, und nach dem Orte des Vorkommens „Gehirnvirus, Speichelvirus, Drüsenvirus, Darmvirus“ (Puntoni [8]) und andererseits als Beifügungen: abgeschwächt, abgeändert, pathogen und apathogen, virulent und avirulent, avirulent aber lebend, verstärkt (refoncé), offensiv und inoffensiv, aggressiv und inaggressiv, infektiös und nicht infektiös, lebend oder abgetötet (tot), abgetötet aber immunisierend, steril (nicht gleichbedeutend mit bakterienfrei), aktiv und inaktiv. Sicherlich sind viele dieser Bezeichnungen gleichbedeutend und nur aus sprachlichen Gründen der Abwechslung gewählt worden, immerhin besteht aber die Möglichkeit, daß solche Bezeichnungen Begriffsbezeichnungen werden mit verschiedenen, voneinander abweichenden Inhaltsvorstellungen. Es erscheint daher notwendig, eine kurze Auseinandersetzung zu geben, in welcher Bedeutung in den folgenden Ausführungen Bezeichnungen gebraucht werden sollen, so weit sie für das Thema der Schutzimpfung bei Hunden überhaupt in Betracht kommen. Als Straßenvirus soll ein Virus bezeichnet werden, das bei natürlichen, meist infolge von Biß, hervorgerufenen Erkrankungen sich findet. Die beiden Fälle, daß einerseits bei dauernd gesunden Hunden ein Wutvirus festgestellt werden könnte und andererseits ein präinfektionell geimpfter Hund an Impfwut (Virus fixe-Wut) erkranken, einen anderen Hund beißen und so eine natürliche Erkrankung bewirken könnte, sind bisher, abgesehen von dem einen Falle von Thiéry, nicht beobachtet worden und sie können daher füglich bei der Besprechung der Benennung: Straßenvirus außer Betracht gelassen werden. Virus fixe ist eine aus dem Straßenvirus durch wiederholte Hirnpassagen bei verschiedenen Tieren, meist Kaninchen, hervorgegangene und daher vorwiegend an das Gehirn angepaßte (organspezifische) Form des Wuterregers. Passagevirus, häufig im Schrifttum gleichbedeutend mit Virus fixe gebraucht, sollte ein Virus bezeichnen, das in seinen Eigenschaften zwischen dem Straßenvirus und dem Virus fixe steht, bei dem also die Fixierung (vor allem im Sinne einer in langen Zeiträumen und bei weiteren Hirnpassagen stets annähernd gleichbleibenden Inkubationszeit) noch nicht eingetreten ist. Speichel-Drüsen-Darmvirus ist ein Virus, wie es sich im Mundspeichel, in den Speicheldrüsen und im Darmsaft vorfindet. Busson (3) wählt den Ausdruck „Drüsenvirus“ für ein Virus, das er durch oftmalige Gehirninfectionen mit virushaltigen Speicheldrüsen bei Meerschweinchen erhält. Als Pseudovirus fixe bezeichnet Babes (B 380) ein Virus, das durch Hirnpassage nicht bei Kaninchen, sondern bei Ratten, Füchsen, Katzen gewonnen wurde, zwar die kurze, gleichbleibende Inkubationszeit wie Virus fixe bei Gehirninfectionen zeigt, aber nicht die Abschwächung für den Menschen und Hund und andere Gewebe als das Nervensystem.

Die vielen vorhin genannten Beifügungen zu dem Worte Virus sollen in dieser Zusammenstellung in den zwei Worten: virulent oder avirulent zusammengefaßt werden, worunter die Eigenschaft bezeichnet werden soll, daß ein bestimmtes Virus in der vorliegenden Form die Wuterkrankung bewirkt oder nicht. Unerlässlich ist allerdings die Ergänzung, bei welcher Tierart, bei welcher Einverleibungsart und in welchen Mengen das Virus virulent oder avirulent ist. Gradunterschiede in der Virulenz können noch durch die weitere Beifügung von „stark“ oder „schwach“ zu dem Worte virulent bezeichnet werden. Als Maßstab für die Virulenz gilt beim Lyssaerreger wie bei den

pathogenen Bakterien die stärkste Verdünnung, welche bei einer bestimmten Tierart und bei einer bestimmten Einverleibungsart zur Wuterkrankung führt. Stillschweigende Voraussetzung ist allerdings bei dieser Bestimmung des Grades der Virulenz, daß das Ausgangsorgan, z. B. das Gehirn, den Erreger in annähernd gleicher Verteilung enthält, was aber nicht immer zutreffen muß (Koch [2]). Die Inkubationszeit bei Lyssa ist kein sicherer Maßstab für die Stärke der Virulenz (Schweinburg [3]). Die Inkubationszeiten bei Versuchstieren können auch bei einem und demselben Falle je nach der Entnahmestelle verschieden sein (Koch [2]). Demnach erübrigen sich alle anderen früher erwähnten Beifügungen wie offensiv, aggressiv usw., da sie eigentlich nichts anderes als die fehlende oder vorhandene Virulenz ausdrücken. Als abgetötetes (steriles) Virus wird demnach ein Lyssavirus bezeichnet, das bei keiner Tierart, bei keiner Einverleibungsart und bei keiner Menge Wut auslöst. Vielfach Verwirrung stiftet die Bezeichnung „Abschwächung“ (ohne jeden Zusatz) für die Kennzeichnung eines Lyssavirus. Nach den allgemeinen Grundsätzen in der Infektionslehre könnte man als „abgeschwächt“ ein Virus dann bezeichnen, wenn es im Vergleiche zu früheren Passagen oder zum Ausgangsstamme eine Erhöhung der Dosis letalis minima, ferner ein Herabsinken der Mortalität mit Verlängerung der Inkubationszeit aufweist. Nun verlaufen aber diese Abänderungen des Wutvirus bei verschiedenen Tierarten und selbst bei derselben Art je nach dem Orte der Einverleibung keineswegs gleichsinnig. Ein ausgezeichnetes Beispiel hierfür bietet das Virus fixe des Pasteurinstitutes in Odessa (Palawandow und Weinberg). Original Pasteur-Virus, seit 1886 bis 1. Oktober 1926 1640 Kaninchenpassagen, subdural bei Kaninchen hochvirulent, 100% mit  $8 \cdot 10^{-6}$  g, Inkubation 6—7 Tage, aber subcutan bei Kaninchen und Meerschweinchen avirulent, bei weißen Mäusen subcutan in 77% tödlich. Leider sind für die subcutane Virulenz keine Mengen angegeben. Auch andere Institute (Rom, Algier, Tanger) melden ähnliche Beobachtungen (Verlust der intraokulären Virulenz bei vollerhaltener Gehirnvirulenz). Sind solche Virusarten im allgemeinen als „abgeschwächt“ anzusprechen? Ist überhaupt das Virus fixe ohne weitere Angabe als „Abschwächung“ des Straßenvirus zu betrachten, aus dem es hervorgegangen? Sicherlich doch nur dann, wenn zu dem Worte „Abschwächung“ Tierart, Einverleibungsart und Menge angegeben wird.

Über die Unterscheidung des Straßenvirus und des Virus fixe enthalten KGS 46 und LP 14 erschöpfende Angaben, aus denen hervorgeht, daß das Virus fixe sich vom Ausgangsstraßenvirus durch folgende Eigenschaften unterscheidet: Inkubationszeit (bei Virus fixe hauptsächlich gleichbleibende Inkubationszeit, nicht die Kürze, abhängig auch von der Einverleibungsart (Marie und Muttermilch [2], Schweinburg [3]), Virulenz bei Einverleibung in verschiedene Gewebe und bei verschiedenen Tierarten überhaupt und verschiedene Grade der Virulenz der grauen und weißen Gehirns substanz, Widerstandsfähigkeit gegen rabizides Serum (Puntoni zit. bei MRV 4), Affinität zum Zentralnervensystem, Virulenz des Speichels, Krankheitsform, Krankheitsdauer, Negri-befunde und Fortpflanzungsgeschwindigkeit im Zentralnervensystem. Im allgemeinen ist die Unterscheidung nach den angeführten Merkmalen möglich, ohne daß uns hierdurch die Ursachen dieser Unterschiede klar würden. Vielfach (KGS [45], Busson [1, 2, 4], MRV [12]) wird hierfür die höhere Fähigkeit

der Giftbildung und die einseitige Anpassung an das Zentralnervensystem angeführt. Logischerweise müßte man daher die durch Virus fixe künstlich erzeugte Wut als Virus fixe-Wut (Impfwut, rage du laboratoire) von der durch Straßenwut virus hervorgerufenen Wut abtrennen, trotzdem gelegentlich im Einzelfalle die Entscheidung schwer oder unmöglich ist, ob ein Tier an Straßenwut oder Virus fixe-Wut zugrunde gegangen ist (Schoening [1], Remlinger und Bailly [6], B 300, Busson [2, 4], Koch [2], kurze Inkubationszeit, Fehlen von Negrikörperchen bei sicherer Straßenwut). Übrigens sind auch Mischfälle, in denen sich beide Virusformen vorfinden, denkbar (Remlinger und Bailly [6]).

Von großer Bedeutung ist die Feststellung, daß das Virus fixe ebenso wie bekanntlich das Straßenvirus abänderungsfähig ist, selbst bei ständiger Gehirninfektion der Kaninchen und bei gleichem Ausgangsstamme und sogar eine ungleiche Abänderung in verschiedenen Pasteurinstituten zeigen kann. Das ursprüngliche Virus fixe aus dem Pasteurinstitute Paris (7 Tage Inkubation) hat in Breslau zwischen den Jahren 1914—1918 seine Inkubation von 7 Tagen auf 4 Tage verkürzt; in russischen Instituten, in welchen von 50 noch in 48 mit Original Pasteurvirus vom Jahre 1886 gearbeitet wird (Zeiß), sogar auf 3—4 Tage (FrCH 487 m). Das Breslauer Virus ist ferner nach den Arbeiten von Mießner und Baars, Gießel von der Subcutis in der Menge von über 1 g, bei Gießel schon bei 0,6 g bei Hunden virulent. Das Virus fixe in Rom (Puntoni), gleichfalls ein Pasteurvirus, hat im Verlaufe der Kaninchenhirnpassagen zwischen 1919 und 1921 seine Virulenz für Kaninchen und Hunde bei intraokulärer, subcutaner und intramuskulärer Einverleibung verloren und nur die subdurale Virulenz behalten (MRV 15), während das Virus fixe Wien (ebenfalls ein Pasteurvirus) intraokuläre Virulenz bei Kaninchen aufweist (Schnürer und Kirschik), keine subcutane, intramuskuläre bei Hunden und Kaninchen (2—6 g) besitzt. Das Pasteurvirus in Paris hat seine Virulenz bei intraokulärer Infektion der Kaninchen nicht geändert (MRV 15). Zwei Stämme Virus Sassari (Fermi) erwiesen sich bei der Nachprüfung in Wien (Busson [1]) an Kaninchen von der Subcutis aus als avirulent, ein 3. Stamm erzeugte bei Kaninchen abortive Wut. Wieweit diese Abänderungen der Virulenz mit der Rasse der Kaninchen, Gewicht, Alter, Haltung, Fütterung und dem Gesundheitszustande, vielleicht sogar mit dem Klima zusammenhängen, ist noch nicht genauer untersucht worden. Daß die Virulenz eines Virus fixe bei Hunden vom Unterhautgewebe aus aber große Bedeutung für die Impfung bei Hunden besitzt, sei hier nur nebenbei bemerkt. Diese Veränderlichkeit der Virulenz eines sicheren Virus fixe, besonders im Sinne einer Erhöhung, ist auch im Laboratoriumsversuche bei Verwendung anderer Tierarten als Kaninchen, z. B. Meerschweinchen, und anderer Organe als Hirn, z. B. Speicheldrüsen, zu beobachten ([B 300, 519], Busson [3, 4], Schweinburg [4]). Bemerkenswert ist noch, daß diese Erhöhung der Virulenz eine dauernde ist, also auch bei weiteren Gehirnpassagen sowohl bei Meerschweinchen als bei Kaninchen zum Ausdruck kommt (Schweinburg [4]). Es ist daher ohne weiteres verständlich, daß die gegenwärtig im Gebrauch stehenden Virus-fixe-Stämme der verschiedenen Pasteurinstitute sich in ihrer Virulenz bei verschiedenen Tieren und Einverleibungsarten recht wesentlich voneinander unterscheiden: Das Virus Sassari und Palermo erzeugt bei 100% der Muriden

von der Subcutis aus in Verdünnung von 1: 30 000—60 000 Wut (es hatte die Eigenschaft vom Originalstraßenwutstamm, aus dem es hergestellt wurde, beibehalten), das Virus von Rom und Turin nur in 60%, von Bologna und Florenz noch viel weniger, von Paris in 20—30%. Die Institute von Krakau, Kiew und Odessa arbeiteten gleichfalls mit Stämmen, die höchst virulent von der Subcutis bei Mäusen sind (MRV 14). Ebenso schwanken die Inkubationszeiten bei s. d. Infektion von Kaninchen von 8 Tagen bis 2 (!) Tagen (FrCH 487 m).

Diese Verschiedenheiten des Virus fixe hinsichtlich der Stärke der Virulenz bei verschiedenen Tierarten und Einverleibungsarten berechtigen wohl noch nicht, von einer Polyvalenz, d. h. Verschiedenheiten des antigenen Verhaltens des Wutvirus zu sprechen, um so weniger, als gekreuzte serologische Untersuchungen z. B. das Virus Sassari von anderen Virusstämmen nicht unterscheiden lassen (MRV 15, KGS 87). Theodorescu fand allerdings solche Unterschiede. Plantureux (5) sah durch fortgesetzte Hundepassagen die intraokuläre Virulenz vollständig, die subcutane fast vollständig verloren gehen, dagegen war die immunisierende Wirkung erhalten geblieben. Solche Abänderungen reihen sich zwanglos in unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die Abänderungsmöglichkeit der Virulenz der übrigen Krankheitserreger ein, ohne daß man daraus schon auf eine Polyvalenz schließen dürfte. Im übrigen hat Hruska auch beim Pasteurschen Milzbrandvaccin durch oftmalige Nährbodenpassagen Abänderungen der Virulenz für Kaninchen und Meerschweinchen gefunden. Wesentlich ist aber, daß Abänderungen des Virus fixe in keinem einzigen Falle bis zum völligen Rückschlag zum Ausgangsstraßenvirus geführt haben (Schweinburg [4]).

Auch das abweichende Verhalten der verschiedenen Stämme vom Virus fixe, selbst derselben Abstammung gegen physikalische und chemische Einwirkungen begründet noch nicht eine Polyvalenz; ein solches Verhalten findet sich bekanntlich auch bei allen anderen Krankheitserregern, denen keine Polyvalenz zugesprochen wird, z. B. bei der Dampfresistenz verschiedener Originalmilzbrandstämme. Die bisher beobachteten Abweichungen beim Wutvirus sind allerdings recht groß. So verträgt das Breslauer Virus fixe die rasch erfolgende völlige Eintrocknung bei Zimmertemperatur, ohne innerhalb von Monaten seine Virulenz bei Hirninfektionen des Kaninchens zu verlieren (Mießner und Baars), während das Wiener Virus fixe nach unseren Versuchen bei Eintrocknung im Faust-Heim-Apparate bei 20° C in 24 Stunden völlig avirulent (Hirn, Kaninchen) geworden ist. Nicht geringer sind anscheinend die Verschiedenheiten gegenüber Glycerin und Carbonsäure, welche beide Substanzen gegenwärtig bei der Aufbewahrung des Virus und der Herstellung von Wutimpfstoffen vielfach Verwendung finden. Während bekanntlich Roux und Calmette und mit ihnen eine große Reihe anderer Forscher (Viala) das Glycerin zur Aufbewahrung der verschieden lang getrockneten Reihen des Pasteurimpfstoffes empfehlen, Poor und Steinhardt Virus fixe in Glycerin verrieben 191 Tage (Eisschrank), Hempt ganze Gehirne in Glycerin 30 Tage, Eisschrank, Ustupni Glycerinemulsionen 5 Monate virulent fanden, warnen Imamura und Andro, Tokio, vor dem Glycerin als Aufbewahrungsflüssigkeit, da bei ihren Versuchen die Wutmarkstücke (Virus fixe-Kaninchen) bereits nach 6 Tagen ihre Virulenz eingebüßt hatten (FrCH 487 k). Gleiche Erfahrungen

liegen auch für die Carbolsäure vor. Sehr bedeutsam erscheint die Feststellung von Palawandow und Weinberg, Odessa, welche bei ihrem Pasteurvirus, das von 1886 bis 1. Oktober 1926 1640 Kaninchenpassagen durchgemacht hatte, eine verschiedene Widerstandskraft gegen Austrocknung, Glycerin, Carbolsäure bei verschiedenen Passageserien desselben Virus fanden: z. B. hatte das Passagegehirn 1634 und 1635 seine Virulenz in 1% Carbolsäure am 10. Tage verloren (s. d. am Kaninchen geprüft), während die Serie 1618 noch am 71. Tage unter gleichen Bedingungen gehalten, virulent war. In Kasan erwies sich (Herrmann [4]) ein 1924 aus Odessa erhaltener Virus fixe-Stamm nach 6tägiger Trocknung nach Pasteur bei 4 Kaninchen (s. d. Infektion) als avirulent, während das 7tägige Mark bei 2 von 4 Kaninchen, das 9tägige bei 1 von 4 Kaninchen Wut, das 10tägige bei 2 von 4 Kaninchen am 7. Tage Fieber auslöste. Dasselbe Virus Odessa tötete in Glycerin bei 8° aufbewahrt und nach 151 Tagen s. d. auf Kaninchen übertragen nur 1 von 3 Kaninchen, dagegen das 184tägige und selbst das 330tägige alle 3 geprüften Kaninchen, allerdings das 330tägige bei einem Kaninchen mit 9 Tagen, bei den 2 restlichen mit 53 und 54 Tagen Inkubation. Dasselbe Virus Odessa blieb in Sebastopol in Glycerin nur 1 Woche virulent, in Omsk 6 Monate. Bemerkenswerterweise berichtet Pfenninger über ganz gleiche Beobachtungen beim Virus der Hühnerpest. Leider fehlen vielfach bei allen derartigen Beobachtungen über das Lyssavirus genauere Angaben, ob das Gehirn im ganzen oder zerteilt, oder verrieben und bei welchen Temperaturen es den chemischen Einflüssen ausgesetzt wurde, und mit welchen Mengen die Prüfung erfolgte, so daß schon deshalb Vergleiche der verschiedenen Befunde schwer sind. Die Prüfung dieser Frage an einem Zentralinstitute oder an mehreren Instituten nach einem genau festgelegten Versuchsplane, der die Beschaffenheit des Glycerins, Temperatur, Größe der eingelegten Markstücke, Einverleibungsart und -menge umfassen müßte, erscheint dringend notwendig, wie dies auch Herrmann fordert.

Dagegen können die Beobachtungen von Puntoni (MRV 61) und Schoening (1) (Versagen des Impfschutzes bei Hunden durch ein bestimmtes Virus fixe bei Verwendung bestimmter Straßenvirusstämme) für eine Polyvalenz sprechen, die sowohl das Virus fixe als auch das Straßenvirus betreffen könnte (MRV 13, Theodorescu). Doch wäre ein solches Versagen des Impfschutzes auch durch eine besonders hohe Virulenz des Straßenvirus zu erklären. Eine beträchtliche Verschiedenheit des Grades der Virulenz der Straßenvirusstämme, wie sie sich in verschiedenen Ländern vorfinden, ist schon lange bekannt (H 84). Auch die Tatsache, daß es Straßenvirusstämme gibt, welche durch fortgesetzte Gehirnpassagen leicht, in wenigen Durchgängen, in Virus fixe sich umwandeln lassen, andere schwer und erst ganz allmählich und schließlich solche, die sich überhaupt nicht zu Virus fixe umbilden (MRV 32), sprechen nicht sicher für eine Polyvalenz, da wir über das Wesen der Umwandlung von Straßenvirus in Virus fixe nur Vermutungen aufstellen können. Chini beobachtete bei einem natürlich an rekurrirender Lyssa erkrankten Hunde ein Virus, das diese Eigenschaft auch bei Kaninchenübertragungen beibehalten hat. Schließlich könnten auch die merkwürdigen Krankheitsbilder des Chien fou in Senegal, von Tschitchatschhoff (MRV 13) auch in Kleinasien beobachtet, der Epidemie in San Catharina (Südamerika), von Hunden in den malayischen Staaten (Gokhale, Negri-positiv), der Polarhunde (Pfeil), der Hunde in Kamtschatka

(Einfluß des Klimas oder der Hunderassen?), der wütenden Hunde in Senegal und Sudan (Heckenroth, zit. bei MRV 14), sowie das Vorkommen ganz abweichender Lyssavirusstämme wie das Virus Koritschoner, das von Kraus und Schweinburg (KGS 54) nach den Ergebnissen der Versuche mit rabizidem Serum als Lyssavirus angesprochen wird, im Sinne der Auffassung einer Polyvalenz des Wuterregers gedeutet werden; ob mit Recht, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Bedeutung einer Polyvalenz des Straßenvirus, dem auch vielleicht eine Polyvalenz in den antigenen Fähigkeiten des aus einem solchen Straßenvirus gewonnenen Virus fixe entsprechen würde (Marie [MRV 15]), wäre sicherlich sowohl für die Menschen- als auch für die Hundimpfung eine sehr große. Allerdings verwendet selbst Puntoni, der Hauptverfechter der Polyvalenzlehre des Virus fixe und des Straßenvirus nur einen monovalenten Impfstoff zu Menschenimpfungen, da derselbe ausgezeichnete Ergebnisse liefert und die Herstellung polyvalenter Impfstoffe auf große Schwierigkeiten stoßen würde und bei zu kurz passiertem Virus fixe gefährlich sein könnte (FrCH 487 a).

Aber auch schon das Bestehen von Straßenvirus- und Virus fixe-Stämmen, die in ihrer Virulenz und Resistenz vielleicht auch in der Stärke ihrer immunisierenden Fähigkeiten so beträchtlich voneinander abweichen, hat die größte Bedeutung für die Schutzimpfung überhaupt und es ist auffallend, daß diese vielfach schon lange bekannten Tatsachen bei der Herstellung der Wutimpfstoffe für Menschen und Tiere bisher nicht recht gewürdigt wurden und erst auf der Lyssawelttagung in Paris 1927 die Forderung aufgestellt wurde, aus der großen Anzahl der verwendeten Virusfixstämme unschädliche und gut immunisierende in einem Zentralinstitute auszuwählen und den Pasteurinstituten zuzumitteln (MRV 8).

Inwieweit dem Wutvirus Entwicklungskreise (Cyclen) zuzuschreiben sind, von denen ein Kreis das Straßenvirus, ein anderer das Virus fixe umfaßt (Heller, Manuelian [zit. MRV 33], Di Vestea), entzieht sich gegenwärtig jeder Beurteilung, da wir in dieser Hinsicht nur auf Vermutungen angewiesen sind. Das Verschwinden des intracerebral aus Kaninchen eingebrachten Lyssavirus unmittelbar nach der Einspritzung und das Wiederauftreten im infektionstüchtigen Zustand am 5. Tage, wodurch sich das Lyssavirus vom Herpesvirus unterscheidet, legen Remlinger und Bailly (3) den Gedanken an Entwicklungsstadien des Virus nahe, den auch Busson (2, 4) für durchaus möglich hält, wie auch die Auffassung, daß konsumptive Wut durch ein nicht völlig ausgereiftes Virus bedingt sein könnte. Die auffallende Virulenz des Speichels bei Straßenvut, welche die des Gehirns weit übertrifft, worauf namentlich Remlinger (1) aufmerksam macht, legt den Gedanken von besonderen Entwicklungscyclen in Speichel, wie dies auch von Poor und Steinhardt geäußert wird, wohl nahe, könnte aber auch durch Einwirkung infektionsbefördernder Stoffe (Aggressine) gedeutet werden. Ebenso fraglich ist, ob in der Natur ein Wechsel der Tierart etwa Hund-Katze (de Blasi und Russo Travati, zit. bei B 300) oder bei Virus fixe: Kaninchen-Meerschweinchen zur Erhaltung der Virulenz und der antigenen Fähigkeiten notwendig ist. Demgegenüber berichtet Szekely (FrCH 487a), daß das Budapestervirus bereits (1927) 14 000 Kaninchenpassagen hinter sich hatte, ohne daß eine Abänderung der Virusfortpflanzung notwendig erschiene.

Versuche zur Reingewinnung des Wutvirus, also zur Befreiung des Virus von Nerven- und anderen Gewebszellen wurden von Ponomareff und Solovieff, Leningrad (1928) angestellt. Ein Auszug einer 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Virus fixe-Aufschwemmung vom Kaninchen oder Pferd in Kochsalzlösung mit Paraffin, liquidum oder Äther enthält nur wenig Nervensubstanz, dagegen rund 50<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des Virus vom Ausgangsmaterial. Mit diesen Auszügen kann bei Pferden ein rabizides Serum gewonnen werden, das in der Menge von 10 ccm 50<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, in der Menge von 20 ccm sogar 70<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Kaninchen gegen nachfolgende (4—24 Stunden) subdurale Infektionen schützt, also auch im Gegensatz zu den bekannten Versuchen von Kraus auch in vivo wirkt. Ältere Versuche der Reingewinnung oder Konzentrierung des Virus stammen von Poor und Steinhardt (1913), die aus Speicheldrüsen von Hunden Glycerinauszüge herstellten und das Glycerin durch Kollodiumsäckchen dialysierten. Das Virus bleibt im Säckchen. Hierin liegt allerdings ein Widerspruch zu Marie (MRV 23), der die leichte Dialysierbarkeit des Virus durch Kollodiumsäckchen erwähnt. Praktische Verwendung hat aber bisher keines dieser Verfahren, die große wissenschaftliche und praktische Bedeutung erlangen könnten, gefunden. Übrigens findet auch durch die Ätherbehandlung, wie He m p t ausführt, eine Reinigung und Aufschließung des Virus statt.

### III. Impfverfahren und deren experimentelle Begründung.

#### A. Geschichte.

Die Tatsache, daß Hunde durch Impfung gegen Lyssa geschützt werden können, wurde bekannterweise in zahlreichen Versuchen einwandfrei von Pasteur und Högyes festgestellt, welche auf Grund dieser Versuche bei Hunden ihre Schutzimpfungsmethoden für den Menschen aufgebaut haben. Die anfänglichen Versuche von Pasteur und Högyes erstrecken sich darauf, Hunde präventiv gegen eine nachfolgende, selbst subdurale Infektion mit Straßenwutvirus oder Virus fixe zu schützen. Spätere Untersuchungen ergaben die Möglichkeit, Hunde auch postinfektionell vor dem Ausbruch der Krankheit zu bewahren.

Der Gedanke, Hunde gegen eine natürliche Wuterkrankung durch eine präventive Impfung zu schützen — 95<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Wut bei Menschen und Tieren stammt vom Hunde — wurde nach einer Mitteilung Krügelsteins bereits 1812 erwogen, da in Anlehnung an die Jennersche Pockenimpfung empfohlen wurde, Hunde mit dem Speichel wutkranker Kühe zu impfen, von dessen Apathogenität man früher überzeugt gewesen ist. Der erste, dem es gelang, bei Tieren experimentell eine Wutimmunität zu erzeugen, war Galtier, der 1879 Schafe intravenös mit dem Speichel wutkranker Tiere vorbehandelt hatte und gegen eine nachträgliche Infektion schützen konnte. Bald nach Bekanntwerden der Forschungsergebnisse von Pasteur über die präinfektionelle Immunisierungsmöglichkeit von Hunden, tauchte von neuem der Gedanke auf, Hunde gegen eine nachträgliche Straßenwutinfektion durch die Pasteurmethode zu schützen und Bouley brachte 1884 in Vorschlag, daß besonders gefährdete Hunde, wie Haus-, Schäfer-, Fleischer- und Jagdhunde obligatorisch schutzgeimpft werden sollen. Auch Högyes trat 1892 für die präventive Schutzimpfung der Hunde nach seiner Methode ein, insbesondere deshalb, weil er vermutete, daß durch Vererbung der Wutimmunität bei allgemeiner Durchführung der Schutzimpfung die folgenden Hundegenerationen der Wut gegenüber immer unempfindlicher würden. Weder die Vorschläge von Bouley noch von Högyes gelangten zur praktischen Durchführung, was vor allem seinen Grund darin hat, daß weder die Methode Pasteur noch die Dilutionsmethode von Högyes wegen der zahlreichen Einzelinjektionen den Anforderungen

der Veterinärpraxis an ein Verfahren zur Massenimpfung Rechnung tragen. Übrigens lauten die Ergebnisse aus den Versuchen Hunde gegen Lyssa präinfektionell nach Pasteur zu impfen, keineswegs einheitlich; die glänzenden Resultate Pasteurs sind von keinem Nachprüfer auch nur annähernd erreicht worden (Fritsch, Högyes, Pokschischewski, Ramon C. Aranguren [Argentinien FrCH 487c]). Günstiger lauten wohl die Angaben von De Blasi (Palermo [FrCH 487b]), Murat (Algier FrCH 4871) und von Novy (Bologna FrCH 487m) über die postinfektionelle Immunisierung von Hunden nach Pasteur, sofern die Behandlung auf 30 Tage verlängert wird (Novy).

Im Gegensatz zu der geringen Verwendung der Methode Pasteur in der Veterinärmedizin wurde die Dilutionsmethode von Högyes, allerdings nach Herabsetzung der Zahl der Einzelinjektionen zur prä- und postinfektionellen Immunisierung von Hunden häufiger angewendet. Über die Möglichkeit, Hunde präinfektionell mit einer geringen Anzahl von Injektionen gegen eine nachträgliche künstliche Infektion mit Straßenvirus zu schützen, berichtete bereits Högyes (1886—1887). Högyes konnte von 40 Hunden, die 3—9 Tage hindurch subcutan mit steigenden Markverdünnungen (1:10 000 bis 1:100) mit insgesamt 0,351 bis 1,054 g Virus vorbehandelt worden waren, 25 Tiere gegen eine subdurale oder intraokuläre Infektion mit Straßenvirus oder Virus fixe schützen. Schnürer versuchte 1905 ebenfalls die präinfektionelle Immunisierung nach Högyes mit 8—35 Einspritzungen bei einigen Hunden und konnte sich gleichfalls von der Wirksamkeit des Verfahrens gegen eine nachträgliche subdurale Infektion mit Straßenvirus überzeugen.

## B. Impfverfahren.

### a) Abgekürzte Verfahren mit frischem, vollpathogenem Virus.

Auf Grund zahlreicher Laboratoriumsversuche, welche die Vereinfachung des Verfahrens nach Högyes bis zu einer einmaligen Injektion von frischem Virus fixe (Schnürer und Kirschik, Greiner) und die Herstellung eines durch längere Zeit haltbaren, für Kaninchen subdural virulenten Impfstoffes bezweckten, verwendete Schnürer in den Jahren 1922—1925 zur praktischen präventiven Impfung der Hunde 5, später 4 Injektionen mit insgesamt 0,0665 bis 0,76 g frischem Wiener Virus, verrieben in Glycerin-Kochsalzlösung (2:1), welches Verfahren im Schrifttum als „abgekürztes Verfahren nach Schnürer“ (KGS 415) bezeichnet wird.

Nach diesem Verfahren wurden in den Jahren 1922—1925 in Wien 144 Hunde geimpft. Von den bis zum 1. Dezember 1923 geimpften 124 Hunden wurden 31 rein präinfektionell vorbehandelt, wogegen 93 Hunde im Sinne des Tierseuchengesetzes als „wutansteckungsverdächtig“ angesehen werden mußten. Von letzteren gingen 4 Hunde an Wut ein (2 gebissene Hunde, bei 2 Hunden ist der Biß nicht nachgewiesen, wohl aber eine Berührung mit wütenden Hunden). Über die Wirksamkeit dieser Methode kann kein bündiges Urteil abgegeben werden, weil über die Gefährdung der präinfektionell geimpften Hunde keine Beobachtungen vorliegen. Allerdings wurde das Endziel der Impfung mit einer Einspritzung von frischem Virus fixe unter dem Eindrucke der Wirksamkeit des Verfahrens von Umeno und Doi nicht weiter verfolgt, vielmehr die Versuche mit sicher abgetötetem Carbolvirus weiter fortgesetzt.

Ebenso wie Schnürer haben auch Aujeszky (1, 3) und Murillo das für die Schutzimpfung des Menschen dienende Verfahren von Högyes vereinfacht

und namentlich zur postinfektionellen Immunisierung von Hunden und anderen Haustieren verwendet.

### b) Einzelimpfung mit vollpathogenem frischem Virus.

Die bereits abgekürzten Methoden, welche immerhin 4—8 Einzelinjektionen verlangen, konnten den Forderungen bei der präinfektionellen Massenimpfung von Hunden gleichfalls nicht entsprechen. Vor längerer Zeit bereits wurde von der Veterinärmedizin von der Beobachtung verschiedener Autoren Gebrauch gemacht, daß nach wenigen (2—3) subcutanen oder interperitonealen Injektionen und selbst nach einer einzigen Injektion einer genügend großen Menge von Virus fixe bei Hunden Immunität gegen eine nachträglich vorgenommene, selbst subdurale Infektion mit Straßenwutvirus oder Virus fixe entsteht (Finkelstein, Högyes, Marx, Helman, Kraiouchkine u. a.).

Pasteur hatte seinerzeit festgestellt, daß die Immunität des Hundes gegen Lyssa mit der Menge des subcutan eingespritzten Virus fixe im geraden Verhältnis steht, wie dies auch die Ansicht von Högyes ist, und daß Hunde durch eine einmalige subcutane Einspritzung einer größeren Menge von Virus fixe präventiv immunisiert werden können. Dasselbe zeigen auch Versuche von Högyes, der 7 Hunde mittelst einer einzigen subcutanen Injektion mit 0,5 g Virus fixe impfte. Ein Tier starb infolge der Impfung, ein weiterer Hund hielt einer nach 54 Tagen vorgenommenen subduralen Infektion mit Straßenwutvirus nicht stand, wogegen die 5 restlichen, in gleicher Weise infizierten Hunde gesund und am Leben blieben. Für die weitere Entwicklung der präventiven Schutzimpfung von Hunden mit nur wenigen Injektionen waren neben den Feststellungen von Marx und Helman, die Ansicht von Ferran u. a. von Bedeutung, daß das Virus fixe seine Virulenz auf subcutanem Wege für den Menschen und für Hunde in großem Maße eingebüßt habe. Die Untersuchungsergebnisse von Högyes, Schnürer, Greiner, Mießner, Schnürer und Kirschik, Pfeiler und Kapfberger und von Pokschischewski über die Immunisierungsmöglichkeit von Hunden mit einer ein- bis dreimaligen subcutanen oder interperitonealen Einverleibung von großen Virus fixe-Mengen lassen sich zur folgenden Zusammenfassung vereinigen (Schnürer [2]):

93 Hunde wurden mit großen Dosen (0,33 bis 20 g) frischem Virus fixe subcutan oder interperitoneal mit 1—2, in seltenen Fällen mit 3 Injektionen vorbehandelt. Davon wurden 40 Hunde innerhalb 18—120 Tage nach der Immunisierung subdural mit Straßenwutvirus (22 Hunde) oder Virus fixe (18 Hunde) geprüft. Es erwiesen sich von den mit Straßenwutvirus infizierten Hunden 63,6% (14 Hunde) immun, von den mit Virus fixe geprüften blieben 83,3% (15 Hunde) am Leben. 34 Hunde wurden 4—363 Tage nach der Vorbehandlung intraokulär (kameral) infiziert, und zwar: 24 Hunde mit Virus fixe, davon erwiesen sich 22 (91,6%) als immun, 10 Hunde mit Straßenwutvirus, davon 9 (90%) immun, 16 Hunde wurden intramuskulär mit Virus fixe (2 Hunde) oder mit Straßenwutvirus (14 Hunde) auf ihre Immunität geprüft, 3 weitere Hunde wurden den Bissen wütender Hunde ausgesetzt; es erwiesen sich alle Tiere als immun. Werden zur Bewertung des Verfahrens nur die subdural und die intraokulär geprüften Hunde herangezogen, so erwiesen sich von den mit 1—2 Virusdosen vorbehandelten Hunden 81% als geschützt.

Versuche aus neuerer Zeit, Hunde mittelst einer einzigen intraperitonealen oder subcutanen Injektion mit einer großen Menge von Virus fixe präinfektionell zu immunisieren, liegen vom Pasteurinstitut in Coonor (Madras [FrCH 487e]), von Gieße, Mießner und Baars und Ustupny vor. Nach den Versuchen in Coonor gelingt es sicher, Hunde mit einer einzigen großen Virus fixe-Menge gegen eine subdurale Infektion mit Wutvirus zu schützen. Gieße verwendete in Anlehnung an die Versuche von Pokschischewski zur intraperitonealen Vorbehandlung von 11 Hunden eine einmalige Dosis von rund 4 g Virus fixe Breslau. Impfverluste beobachtete Gieße keine, 3 Hunde starben infolge der nachträglich vorgenommenen intermuskulären Infektion mit 0,15—0,2 g Straßenwutvirus an Wut. Mießner und Baars behandelten 53 Hunde mit verschiedenen Virus fixe-Stämmen (2 Berliner Stämme, 1 Virus Breslau) interperitoneal oder subcutan mit 1—3 g Virus mit einer oder höchstens 2 (5 Hunde) Injektionen vor. 4 Hunde starben nach intraperitonealer Einspritzung von 2—3 g Virus fixe an Wut, wogegen alle anderen Hunde 1—1,5 g Virus auch vom stärker virulenten Virus Breslau ohne Rücksicht auf die Einverleibungsart vertragen haben. Wie den Tabellen 4 und 8 der Mitteilung von Mießner und Baars zu entnehmen ist, hielten 93% der immunisierten Hunde einer 4 Wochen bis 14 Monaten später erfolgten intramuskulären Infektion mit Straßenwutvirus stand, wogegen 79,4% der nicht vorbehandelten, bloß infizierten Kontrollhunde an Lyssa starben. Auf Grund ihrer Versuche geben Mießner und Baars an, daß die präinfektionelle Immunisierung von Hunden durch einmalige subcutane oder intraperitoneale Impfung mit frischem Virus fixe gelingt und eine zweimalige Impfung nicht erforderlich ist, wie dies auch aus Versuchen von Ustupny bei 8 Hunden hervorgeht.

Weitere Versuche von Ustupny über die postinfektionelle Immunisierung von Hunden durch eine einmalige Injektion von Virus fixe müssen wegen ihrer vielleicht grundsätzlichen Bedeutung näher besprochen werden. Ustupny verwendet zu seinen Immunisierungsversuchen von wütenden Hunden (Negri: positiv) gebissene Hunde, die ihm von den Besitzern zur Verfügung gestellt worden sind. Bei den ersten 58 Hunden erfolgte die postinfektionelle Immunisierung einmal subcutan (davon 15 Hunde intraperitoneal) mit 0,3—0,9 g Virus fixe Rostov (Inkubation für Kaninchen subdural 4—5 Tage) in physiologischer Kochsalzlösung, später in Form einer 10%igen Virusglycerinsuspension (1 g Virus auf 10 Teile einer 50% Glycerinlösung), welche, in Eis aufbewahrt, 5 Monate lang für subdural geimpfte Kaninchen virulent blieb. In den Jahren 1926 bis Mai 1927 wurden weitere 167 gebissene Hunde, und zwar junge Hunde mit 0,4 g, erwachsene Hunde mit 1 g Virus einmal subcutan gespritzt, so daß demnach von Ustupny 225 Hunde mit einer einzigen Injektion postinfektionell geimpft worden waren. Von den geimpften Hunden, die ein Monat lang an der Kette mit Maulkorb und 2 weitere Monate (einige über 1 Jahr) unter tierärztlicher Beobachtung gehalten worden waren, verendete nur ein junger Hund 10 Tage nach der Impfung an Wut, wogegen alle anderen Hunde gesund blieben. Ungeimpft in verschiedenen Gehöften belassene Hunde erlagen der Wut.

Über die postinfektionelle Immunisierung mit nur einmaliger intraabdomineller oder subcutaner Impfung liegen ferner Berichte von Adelheim (Riga FrCH 487d) über 16 Hunde (davon 1 an Lyssa verendet), welche mit

0,1 g Virus geimpft worden waren und von Schern über 18 tatsächlich von wütenden Hunden gebissene und über 12 ansteckungsverdächtige Hunde vor, von denen keiner nachträglich erkrankt ist.

Herrmann (1, 2) will durch Versuche an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen den Beweis erbracht haben, daß eine einmalige präinfektionelle Impfung mit frischem Virus fixe, sogar mit lebensgefährlichen Dosen, Hunden keinen genügenden Schutz gegen Tollwut verleiht. Abgesehen davon, daß Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse überhaupt nur schwer gegen Lyssa zu immunisieren sind, können bei diesen Tieren erhobene Impfergebnisse nicht folgerichtig auf Hunde übertragen werden. Außerdem glauben wir aber den Versuchen von Herrmann entnehmen zu können, daß im Gegensatz zu seinen Schlußfolgerungen durch eine einzeitige Immunisierung mit Virus fixe auch bei den gegen Lyssa sehr empfindlichen Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen ein ganz beträchtlicher Impfschutz gegen eine subdurale oder intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus zustande kommt (70—80%). Die Versuche von Fermi (5), welche ebenfalls die Gefährlichkeit und Wirkungslosigkeit der intensiven abgekürzten antirabischen Wutbehandlung erweisen sollen, sind nur in beschränktem Maße verwertbar, da seiner Mitteilung nicht zu entnehmen ist, daß die oft malige Impfung von Hunden mit dem gleichen Impfstoffe weniger gefährlich und wirksamer gewesen wäre.

### e) Verfahren mit vollvirulentem, haltbar gemachtem Virus.

Nach dem bisher Vorgebrachten steht es außer Zweifel, daß eine Immunisierung von Hunden gegen Lyssa mit frischem unverändertem Virus fixe gelingt. Nichtsdestoweniger befriedigt diese Impfmethode für die Massenbehandlung von Hunden, welche ohne Dezentralisierung nicht denkbar ist, nicht wegen der Umständlichkeit der Herstellung des Impfstoffes in der Praxis, der beschränkten Haltbarkeit solcher Impfstoffe und der immerhin bestehenden Gefahr der Impfwut. Es war daher seit jeher das Hauptaugenmerk darauf gerichtet, für die Vorbehandlung von Hunden gegen Lyssa Impfstoffe herzustellen, welche haltbar, versandfähig, ungefährlich für den Impfling und für den Impfenden und einfach in der Anwendung sind.

Zur Haltbarmachung des fixen Wutvirus bei Erhaltung seiner pathogenen Eigenschaften finden verschiedene Methoden Anwendung, von denen die wichtigsten sind: 1. Einlegen des Wuthirns in Glycerin (Calmette) oder Herstellung von Virus-Glycerin-Kochsalzverreibungen. 2. Schnelles Trocknen der virushaltigen Nervensubstanz, a) bei tiefen Temperaturen (bis  $-18^{\circ}\text{C}$ , van Steenberghe, Harris), b) bei höheren Temperaturen ( $25^{\circ}\text{C}$ ) von Mießner „Lyssin“.

Auf die konservierende Eigenschaft des Glycerins für das Wutvirus machte Roux aufmerksam und dieses wird seither bekanntlich vielfach zum Einlegen der virushaltigen Nervensubstanz, sowie zur Herstellung von Impfstoffen verwendet.

Versuche bei Hunden mit dem Impfstoff von Harris wurden mit günstigem Ergebnis von Harris und d'Aunoy angestellt. Außerdem liegen Berichte von der Firma Eli Lilly and Co. (Indianapolis [FrCH 487f]) vor, welche diesen Impfstoff fabrikmäßig herstellt, daß Hunde, mit 14 Injektionen vorbehandelt, in 50% der Fälle gegen eine tödliche Dosis von Straßenvirus, intraokulär gespritzt, geschützt werden konnten.

Mießner und Baars stellten bei 120 Hunden präinfektionelle Schutzimpfungsversuche mit 10—63 Tage altem Lyssin an (hergestellt aus Virus Breslau), wobei 50 Hunde einmal subcutan mit Dosen geimpft wurden, welche

0,45—2,5 g frischem Virus entsprechen. 0,364 g Lyssin = 1 g Virus fixe frisch. 2 Hunde erkrankten an Impfwut, welche Lyssindosen entsprechend 1,5 und 2,5 g frischen Virus fixe erhalten hatten. Die restlichen 70 Hunde erhielten einheitlich 0,33 Lyssin = 0,9 g frisches Virus einmal subcutan verimpft, was von den Hunden schadlos vertragen wurde.

4 Wochen später erwiesen sich bei intramuskulärer Infektion mit Straßenvirus von 105 geimpften, 36 Kontrollhunden und 24 Kontrollkaninchen 98,1% der geimpften Hunde als immun, wogegen 66,7% der nicht vorbehandelten Kontrollhunde und 98,1% der Kontrollkaninchen an Tollwut starben. 2 geimpfte Hunde erlagen der Wutinfektion.

In neuerer Zeit berichtete auch Kar mann über die einmalige Immunisierung von 44 Hunden mit Lyssin und er konnte sich sowohl von der Unschädlichkeit, als auch von der Wirksamkeit des Verfahrens gegen eine intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus überzeugen: 79,3—100% der geimpften und hernach infizierten Hunde blieben gesund, 50—76,9% der Kontrollhunde erlagen der Wut. Nach der Ansicht von Kar mann, der mit 2 verschiedenen Operationsnummern von Lyssinen gearbeitet hatte, dürfte die Schutzkraft der einzelnen Erzeugnisse nicht immer gleich stark sein.

Die Konservierung des Virus fixe wurde auch durch andere Maßnahmen versucht, so von Mießner durch Einschluß des Markes in Gelatine, von Imamura und Keisaburo in Serum, Ringerscher Lösung, Citratplasma usw.; Plantureux (2, 3, 4) empfiehlt zur Haltbarmachung der virushaltigen Nervensubstanz das Formolserum nach Legroux mit oder ohne Zusatz von Glycerin (Haltbarkeit des Virus 1—2 Monate) und das Phenolserum (200 ccm Serum + 400 ccm phys. Kochsalzlösung + 1 ccm Phenol), in dem das Virus fixe ungefähr 2 Monate seine Virulenz unverändert erhalten soll. Über die von Plantureux angegebenen Methoden, sowie über das von Botafogo Gonsalves geübte Verfahren, Virus fixe in Olivenöl zu verreiben, wird später die Rede sein.

#### d) Verfahren mit abgeschwächtem oder totem Virus.

Wenn nun auch die Verwendung von Impfstoffen mit vollvirulentem Virus, haltbar gemacht oder nicht, unter Beobachtung der früher erwähnten Umstände im allgemeinen als ungefährlich betrachtet werden kann, so könnte doch im Einzelfalle unter Verhältnissen, die uns gegenwärtig nur wenig oder gar nicht bekannt sind, Impflyssa auftreten, deren Bedeutung allerdings vom Standpunkte der Seuchenverbreitung und auch der Gefährlichkeit für die Umgebung vielfach weit überschätzt zu werden scheint. Die Impflyssa verläuft fast ausnahmslos ohne Beißsucht und Entweichungsdrang, und die Infektiosität des Speichels ist, wenn überhaupt, nur selten vorhanden. Nichtsdestoweniger sind die Bestrebungen durchaus verständlich, Impfstoffe mit wenig virulentem und schließlich sogar mit völlig avirulentem Virus herzustellen. Selbstverständlich mußte zuerst die Frage beantwortet werden, ob solcher Art hergestellte Impfstoffe auch tatsächlich hinreichenden Schutz gewähren, d. h. also, daß die schützenden Eigenschaften eines Virus unabhängig sind von seinen pathogenen Eigenschaften. Fast einstimmig wird angenommen, daß ein Virus, das durch einmalige Einwirkung physikalisch-chemischer Maßnahmen seine Virulenz von der Subcutis, vom Augennern teilweise oder sogar ganz verloren hat, praktisch verwertbare Immunitätsgrade liefert. Es hat allerdings den Anschein, daß der Immunitätsgrad nach Impfung mit einem so behandelten Virus ein größerer wird, wenn das Ausgangsvirus eine hohe immunisierende

Fähigkeit besessen hat, wofür die Virulenz ein Anzeichen, aber nicht die Ursache sein dürfte. Aber auch ein Virus, das seine Virulenz vom Gehirn aus sicher verloren hat, kann seine immunisierende Fähigkeit behalten haben, es überdauern eben beim Wutvirus wie bei den Bakterien die immunisierenden Fähigkeiten die Virulenz (Bardach, Babes, Rodet und Galavielle, Martin). Die Versuche über die Immunisierungsfähigkeit eines sicher abgetöteten Virus von Bardach mit getrocknetem, von Rodet, Galavielle und Martin mit altem glyceriniertem, von Heller mit nach Barrat gefrorenem Virus, von Tizzoni und Centanni mit „Magensaftvirus“ werden als Beweise dafür herangezogen, daß zur Immunisierung gegen Lyssa virulentes Virus nicht notwendig ist.

In neuerer Zeit in dieser Richtung vorgenommene Versuche und gesammelte Erfahrungen von Hempt mit Äthervirus, von Puntoni (3, 5), Eichhorn, Schlingmann, Reichel und Schneider, Karmann, Legezynski und Markowski, Legezynski und Weisbrod, Mc Kendrik, Palawandow und Weinberg mit Carbolvirus, von Puntoni, Plantureux, Konieff und Ramsine mit Formolvirus, von Schmidt-Weylandt, Herrmann mit erhitztem Virus beweisen gleichfalls, daß die Immunität gegen eine künstliche oder natürliche Wutinfektion mit sicher abgetötetem Virus (Kaninchen subdural geprüft), zu erreichen ist, wie dies auch die internationale Tollwutkonferenz anerkannt hat (Paris 1927 [MRV 8]). Es ist daher nicht recht verständlich, daß KGS einerseits an 4 verschiedenen Stellen betonen, daß zur Immunisierung ein lebendes Virus nicht notwendig ist (S. 247, 248, 256, 272), dagegen auf S. 318 „mit allem Nachdruck hervorheben, daß zur Erzielung der notwendigen Immunität die Behandlung mit vollvirulentem oder nur ganz wenig abgeschwächtem Virus zumindest während eines Teiles der Behandlung absolut notwendig ist“. Ob jedoch die Immunität, hervorgerufen durch einmalige Einverleibung von sicher abgetötetem Virus, hinsichtlich Stärke und Dauer der durch lebendes Virus (vollvirulent oder schwachvirulent) bewirkten gleichkommt (Schweinburg [5]) und wieweit die Nervensubstanz als solche bei der Immunisierung beteiligt ist (Babes, Fermi, Repetto, Marie, Finzi [MRV 149 und Kitt]) kann heute noch nicht entschieden werden. Bemerkenswert erscheint, daß auch bakterielle Impfstoffe häufig stärker immunisieren im lebenden als im abgetöteten Zustande, wie dies z. B. von den Impfstoffen gegen die Abortusinfektion der Rinder festgestellt ist. Immerhin sprechen die neuesten Erfahrungen in Nordamerika, woselbst nach Eichhorn (3) jährlich mindestens 200 000 Hunde mit sicher abgetötetem Virus geimpft werden, dafür, daß die hierdurch erzeugte Immunität den praktischen Bedürfnissen entspricht. Hiermit würde die seinerzeitige Annahme von Pasteur, der im Virus fixe eine „matière infectante et vaccinante“ unterscheidet, als zu Recht bestehend angesehen werden müssen. Die teilweise sich widersprechenden Angaben über die Immunisierungsfähigkeit von abgetötetem Virus fixe dürften auf Eigenschaften des verwendeten Virus fixe zurückzuführen sein, und es erscheint daher der Beschluß des zweiten Unterausschusses der Welttagung über die Tollwut in Paris 1927, Punkt 8 (MRV 9), Institute mit Untersuchungen zu betrauen, welche die Auswahl eines gut immunisierenden Virus fixe-Stammes (présentant un pouvoir immunisant élevé) behufs Belieferung aller antirabischen Institute bezwecken, vollkommen verständlich.

Im Gegensatz zu den einmaligen Eingriffen, denen ein Virus fixe bei den physikalisch-chemischen Maßnahmen ausgesetzt ist, kann nach der Auffassung oder nach den Befunden von Fermi (6), Babes (KGS 318), Remlinger und Bailly (2), Mießner und Baars ein bestimmtes Virus fixe, das nach ständigen Gehirnpassagen bei Kaninchen eine Abschwächung seiner Virulenz zeigt (verlängerte oder unregelmäßig gewordene Inkubationszeit bei subduraler Infektion von Kaninchen, Verlust der Virulenz von der Unterhaut, Muskulatur und auch vom Augennern), zugleich auch in seinen immunisierenden Fähigkeiten gelitten haben.

Zur Abschwächung oder vollständigen Abtötung des Virus fixe in Impfstoffen werden die verschiedensten physikalischen und chemischen Faktoren, mitunter kombiniert, angewendet, wobei vielseitig Gewicht darauf gelegt wird, daß durch die Beeinflussung der Virulenz des fixen Wutvirus nicht auch dessen antigenen Fähigkeiten Schaden erleiden. Über verschiedene ältere und neuere Abschwächungs- oder Abtötungsverfahren für das Virus fixe in Wutimpfstoffen für Hunde, von denen jedoch bisher keines als „das beste“ allgemeine Anerkennung gefunden hat, gibt folgende Zusammenstellung Auskunft: 1. Langsames Trocknen (Pasteur); 2. a) Erwärmung (Babes), b) Erwärmung und Carbonsäure (Herrmann); 3. Einfrieren (Heller); 4. Formalin-virus mit oder ohne Entfernung des Formalins durch Dialyse (Cumming, Puntoni, Plantureux); 5. Magensaft natürlich oder künstlich (Vally, Tizzoni und Centanni); 6. Glycerin (Rodet und Galavielle); 7. Carbonsäure, a) bei Zimmertemperatur (Fermi), b) bei 37° (Semple), c) zuerst bei 37° und hierauf bei Zimmertemperatur (Modifikationen nach Semple), d) mit Glycerin bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank gehalten (Umeno und Doi), e) mit Glycerin und bei 37° gehalten (Kondo), f) mit Dextrin (Plantureux [3] und [MRV 146]), g) mit Öl (Gonsalves); 8. Äthervirus (Remlinger).

Von allen diesen Impfstoffen haben bis jetzt in der Veterinärmedizin Bedeutung nur die Carbol- und Ätherimpfstoffe erlangt, von denen wieder die Carbol-Glycerinimpfstoffe der Japaner Umeno-Doi und Kondo und vollständig abgetötete Modifikationen der Semplevaccine bei der praktischen Durchführung der Hundeimpfungen derzeit die wichtigste Rolle spielen und anscheinend im Begriffe sind, sich die allgemeine Anerkennung zu erwerben.

#### Carbolimpfstoffe nach Fermi.

Fermi gebührt das Verdienst, die Carbonsäure als Abschwächungsmedium für das fixe Wutvirus in die Impfstoffbereitung eingeführt zu haben. Der Carbolimpfstoff nach Fermi bestand anfänglich aus einer 10%igen, später aus einer 5%igen Suspension von Virus Sassari (nur Gehirn) in 1% Phenolkochsalzlösung, welche Mischung durch 1—10 Tage langes Belassen bei Zimmertemperatur abgeschwächt wurde. Während ursprünglich die Verwendbarkeit dieses von Fermi als vollkommen unschädlich bezeichneten Impfstoffes auf 10 Tage beschränkt war und die Impfung mit eintägigem Impfstoffe begonnen wurde, ist nach den jetzigen Angaben Fermis (2) die Vaccine auch nach Monaten noch voll wirksam und zur Impfung verwendbar. Unklar ist uns die Behauptung Fermis, daß seine Vaccine „avirulent gemachtes, aber lebendes Virus fixe“ enthält. Wie erkennt man lebendes, aber avirulentes Virus?

Die Ansicht von der vollkommenen Unschädlichkeit dieses Carbolimpfstoffes ist nicht unwidersprochen geblieben. Babes, Kraiouchkine, Swatschenko wiesen seinerzeit auf die große Widerstandsfähigkeit des fixen Wutvirus gegenüber der Carbolsäure hin. Versuche von Babes (B 479) mit einer 10—20%igen Gehirnsuspension ergaben bei subdural geprüften Kaninchen, daß durch eine 1%ige Phenollösung bei Zimmertemperatur eine solche Virusverreibung nicht innerhalb von 12 Tagen abgetötet wird. Der Widerspruch gegen Fermi ergibt sich durch den verschieden gewählten Prüfungsmodus der Vaccine, da Fermi bei Verwendung des von der Subcutis für Versuchstiere hochvirulentem Virus Sassari, anfangs nur die subcutane Infektion als Stütze seiner Behauptung von der Avirulenz seiner Vaccine verwendet. In Bestätigung der Ansicht von Babes führt Fermi (2) später Versuche von 1913 an, daß bei subduraler Prüfung eine 5%ige Virussuspension in 1% Phenol 5—6 Tage, unter Umständen sogar 8—10 Tage nach seiner Herstellung bei Zimmertemperatur gehalten virulent bleibt, eine 10%ige Virusverreibung sogar nach 10—15 Tagen noch lebende Erreger enthält. Wenn daher Fermi die Verwendungsdauer seiner Vaccine auf mehrere Monate ansetzt, so geht daraus hervor, daß bei Impfungen mit höchstens 2 Wochen alten Impfstoffen lebendes Virus, bei älteren Impfstoffen aber abgetötetes Virus einverleibt wird.

Puntoni (1) beschäftigte sich eingehend mit der Frage der Wirkung des Phenols auf das Virus fixe und stellte fest, daß die Abschwächung des Wutvirus durch Carbolsäure ganz allmählich erfolgt, so wie dies auch durch Trocknung über Ätzkali geschieht, so daß erst am 6. Tage bei Verwendung einer 5%igen Verreibung von Virus Rom durch 1% Phenol, subdural geprüft, Avirulenz eingetreten ist. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte in neuerer Zeit Wethmar, der in Versuchen mit Virus Sassari feststellte, daß eine 5%ige Virusverreibung durch eine 1%ige Phenollösung bei Zimmertemperatur in 5 mal 24 Stunden avirulent geworden ist (subdural geprüft).

Entgegen diesen Ansichten, daß der nach Fermi hergestellte Impfstoff Tage hindurch seine subdurale Virulenz bewahrt, zeigen die Versuche von Cano, Repetto und in neuester Zeit von Karmann, daß eine 5%ige Virusverreibung (Virus Sassari, Virus Breslau) in 1% Carbolsäure 1 Stunde (Cano), 2—3 Stunden (Repetto) und 24 Stunden (Karmann) nach der Herstellung auch nach subduraler Prüfung für Kaninchen und Hunde avirulent sein kann. Diese Verschiedenheiten in den Angaben der einzelnen Autoren können wohl nur damit erklärt werden, daß die zur Herstellung der Carbolimpfstoffe gewählten Verfahren nicht einheitlich sind. Außer von der Dauer der Einwirkung der Carbolsäure auf das Wutvirus ist nach Puntoni (1) die Wirkung der Carbolsäure auf das fixe Wutvirus abhängig: 1. von der Konzentration der Carbolsäure; 2. von der Konzentration der Virusverreibung; 3. vom Verreibungszustand; 4. von der Einwirkungstemperatur. Außer diesen Faktoren müssen aber noch Berücksichtigung finden 5. die Verwendung von virusärmerem Rückenmarke oder von virusreicherem Gehirn (Wethmar); 6. die zur subduralen Virulenzprüfung verwendete Virusdosis (Wethmar); 7. der verwendete Virus fixe-Stamm; 8. individuelle Verschiedenheiten in den einzelnen Passagen ein- und desselben Virusstammes (Palawandow und Weinberg). Im einzelnen liegen hierüber folgende Beobachtungen vor:

Bei der Bereitung von Carbolimpfstoffen wird öfters so vorgegangen, daß die gebrauchsfertige Vaccine aus einer höher konzentrierten Stammsuspension durch Verdünnen hergestellt wird. Nikolajewa z. B. vertritt die Ansicht, daß der Fer mische Impfstoff innerhalb kurzer Zeit, und zwar in ihren Versuchen nach 12 Stunden, vollkommen avirulent ist (subdural geprüft). Dem Berichte Nikolajewas ist jedoch zu entnehmen, daß die 5%ige Vaccine nach Fermi durch Verdünnen einer 10%igen Stammsuspension mit 1½% Phenolgehalt hergestellt wurde, weshalb dieser Impfstoff nicht ohne weiteres mit dem Originalimpfstoff von Fermi zu vergleichen ist. Auch Repetto stellte seinerzeit fest, daß eine 5%ige Carbolvaccine nach Fermi, hergestellt aus einer 10%igen oder 15%igen Hirnverreibung mit 2% bzw. 3% Phenolgehalt, eine Stunde nach der Herstellung mit der entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, subdural geprüft, avirulent geworden ist.

Ein weiterer Faktor, der für den Ausfall einer Virulenzprüfung eines Carbolimpfstoffes von entscheidendem Einfluß sein kann, ist der Verreibungszustand der virushaltigen Nervensubstanz. Nicht nur für „Carbolvirus“, sondern allgemein ist es für Virulenzprüfungen nicht gleichgültig, ob die Verreibung eines Virus fixe-Gehirns maschinell in der Kugelmühle oder im Handmörser oder durch Zerschütteln mit Glasperlen erfolgt, wie auch die dem Verreibungsakte gewöhnlich nachfolgende Filtration der Suspension einen Infektionsversuch ganz wesentlich beeinflussen kann. Kraus wies seinerzeit darauf hin, daß die größeren Partikel einer nicht filtrierten Markverreibung viel unmeßbares Virus enthalten und mithin die Filtration einer Verreibung notwendig ist, um verwertbare und vergleichbare Resultate bei der Auswertung von rabizidem Serum zu erhalten. Wie die Filtration bei der Herstellung eines Carbolimpfstoffes den Ausgang eines Infektionsversuches beeinflußt, konnten wir aus folgendem eigenen Versuche ersehen:

Im Handmörser wurde mit einer 0,5% Phenol-Kochsalzlösung eine 5% Hirnverreibung (Virus Wien) hergestellt und nicht filtriert, im Brutschrank bei 37° C durch 48 Stunden belassen. Diese Suspension wurde hierauf durch eine doppelte Lage Gaze filtriert und es wurden sowohl mit dem Filtrat, als auch mit dem Filtratrückstand je 2 Kaninchen subdural infiziert. Während die mit dem Filtrat gespritzten Kaninchen gesund blieben, starben die mit dem Rückstand infizierten Tiere an Lyssa. Bei der entscheidenden Bedeutung des Verreibungszustandes eines Wutschutzimpfstoffes für seine Eigenschaften muß es eigentlich auffallen, daß in Mitteilungen sehr häufig die Angaben über die Art der Verreibung, über die nicht erfolgte oder erfolgte Filtration durch Gaze, Papier, Watte usw. fehlen.

Die Bedeutung der Temperatur bei der Einwirkung der Carbolsäure auf das Virus ist wohl unbestritten. Die einfachen Bemerkungen „Zimmertemperatur“ oder „Eisschrank“ sind aber sicherlich ungenügend.

Neuere Untersuchungen von Wethmar zeigen, wie die Menge der in einem Wutimpfstoff vorhandenen Keime oder die zur Prüfung der Virulenz subdural einverleibte Virusdosis den Ausfall eines Infektionsversuches ändern kann. Wurde z. B. zur Herstellung einer 10% Virusverreibung (Virus Sassari) mit 1% Phenol das virusärmere Rückenmark verwendet, dann war ein solcher Impfstoff nach dreitägigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur nach subduraler Einverleibung von 1 mg für Versuchstiere avirulent. Wurde die Verreibung mit Gehirn hergestellt, so erwies sich der Impfstoff nach der gleichen Einverleibung von 1 mg Nervensubstanz noch nach 13 Tagen als virulent, wogegen bei Verwendung einer Dosis von 0,5 mg dieselbe Hirnverreibung schon nach 3 Tagen als avirulent hätte bezeichnet werden müssen. Diese Feststellungen erinnern an den Einwand von Gamaleia gegen die Versuche von Pasteur, Hunde mit nicht mehr infektiösem Lyssamark zu immunisieren, wobei Gamaleia darauf hinweist, daß bei der subduralen Infektion nur wenige Tropfen verimpft werden können und die Aussicht, etwa noch vorhandene Erreger einzuführen, nicht groß ist. So konnten auch Marie und Mutermilch (2) bei subarachnoidealer Infektion, die wesentlich größere (0,5 ccm und darüber) Injektionsmengen gestattet als die intracerebrale und intraokuläre Prüfung, noch stätiges Pasteurmark, wenn auch nicht immer (2 von 12 Kaninchen), als virulent erkennen.

Wethmar gibt weiter an, daß der Impfstoff nach Fermi (5% Virus Sassari mit 1% Phenol) im Eisschrank selbst 4 Wochen nach seiner Herstellung keine Einbuße seiner subduralen Virulenz erleidet. Nach den Untersuchungen von Palawandow und Weinberg erzeugt das hochvirulente Virus Odessa, als 5% Suspension mit 1% Phenol

im Eisschrank aufbewahrt, nach 30 Tagen durchschnittlich in 13% bei subdural geprüften Kaninchen und Meerschweinchen Lyssa. Hingegen zeigten eigene Versuche mit Wiener Virus, daß eine durch Gaze filtrierte 5% Virussuspension mit nur 0,1% Phenol im Eisschrank bei 6—8° C nach 8 Tagen bereits seine Virulenz verlieren kann. Ob diese Unterschiede auf Verschiedenheiten der Virus fixe-Stämme zurückzuführen sind, ist heute noch nicht spruchreif. Immerhin gelten aber für einen bestimmten Virusstamm erhobene Befunde nicht ohne weiteres für einen anderen Stamm.

Palawandow und Weinberg stellten in einigen Fällen fest, daß auch bei Verwendung ein- und desselben Virusstammes und bei vollkommen gleicher Herstellung des Carbolimpfstoffes einzelne Vaccine ungleich abgeschwächt werden. So erwies sich in ihren Versuchen die Carbolvaccine mit 1% Phenol, hergestellt aus den Passagen 1634 und 1635, am 10. Tage avirulent, der gleiche Impfstoff dagegen mit der 1618. Passage bis zum 71. Tage vollvirulent.

Im Gegensatz zu den verschieden lautenden Angaben über die Dauer der subduralen Virulenz des Impfstoffes nach Fermi ist übereinstimmend festgestellt worden, daß auch subcutan sehr virulente Virusstämme von der Subcutis in 5% Virusverreibungen mit 1% Phenol in sehr kurzer Zeit bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen nicht mehr angehen (Fermi, Glusmann und Schmidt-Weylandt, Wethmar). Der Carbolimpfstoff nach Fermi hat sich in überaus zahlreichen Laboratoriumsversuchen an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen bei Fermi, Repetto, Puntoni, Nikolajewa, Glusmann, Kowalewa und Predteschenskaja, Glusmann und Schmidt-Weylandt, Legezynski und Markowski, Palawandow und Weinberg u. a. als wirksam erwiesen.

Wegen der zahlreichen (15—30) als notwendig vorgeschriebenen Injektionen hat jedoch dieser Impfstoff in der Veterinärmedizin nur wenig Bedeutung erlangt. In letzter Zeit verwendeten jedoch Michin und Titow die Vaccine von Fermi zur einmaligen Immunisierung von Hunden und beobachteten in 90—100% der Fälle eine Immunität gegen eine nachträgliche intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus. Auch Karmann versuchte 4 Hunde mit 5 ccm des sicher avirulenten Impfstoffes (subdural geprüft) nach Fermi mittelst einmaliger subcutaner Impfung präinfektionell gegen eine nach 67 und 179 Tagen erfolgte intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus zu immunisieren und fand sie insgesamt immun.

Seit 1909 verwendet Fermi für Schutzimpfungszwecke nicht mehr die Vaccine allein, sondern in Verbindung mit rabizidem Pferdeimmunserum, wodurch die Impfergebnisse sich noch besser gestalten sollen. Diese Serovaccine (2 Teile Carbolimpfstoff und ein Teil Immunserum), auch „Antilyssin“ genannt (nicht zu verwechseln mit dem von Marie als Antilyssin bezeichneten Preßsaft aus Wuthirn mit lyssiziden Eigenschaften), soll nach den Angaben von Fermi monatelang verwendbar sein und ist bei Hunden 15 Tage hindurch täglich zweimal in Mengen von 3—5 ccm zu verimpfen.

Die lange Behandlungsdauer, sowie die enorme Menge von einzuspritzender Nervensubstanz (rund 6 g) und die kostspielige Herstellung des Serums sprechen gegen die Anwendung des „Antilyssins“ und der Serovaccination überhaupt in der Veterinärpraxis. Sollten jedoch die Ergebnisse von Michin und Titow und von Karmann weitere Bestätigung finden, daß mit dem 5% Carbolimpfstoff nach Fermi ohne Serum nach einmaliger Einverleibung eine hohe Immunität bei Hunden gegen Lyssa zu erzeugen ist, dann wäre diese ungefährliche, sparsame, monatelang verwendbare und versendbare Vaccine

vielen anderen derzeit bekannten Wutimpfstoffen in der Veterinärpraxis vorzuziehen.

Carbolimpfstoffe nach Semple und ihre Abänderungen.

Von dem Gedanken geleitet, mit avirulenten Impfstoffen eine Immunität gegen Lyssa herzustellen, modifiziert Semple 1911 den Impfstoff nach Fermi, indem er eine 4 oder 8% Virusverreibung mit 1% Phenol 24 Stunden bei 37° C beläßt und hernach, zur Verimpfung, mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Nach der Ansicht von Fermi und Finzi erleidet ein bei 37° C gehaltener Impfstoff eine erhebliche Einbuße seiner Wirksamkeit, was jedoch durch spezielle Untersuchungen von Stevenson, King, Nicholas und Lahiri widerlegt wird.

Verschiedenerseits wurde festgestellt, daß auch der nach Semple hergestellte Impfstoff durchaus nicht immer als avirulent zu bezeichnen ist (subdural geprüft) (Gasiorowski [FrCH 487c]), weshalb verschiedene Institute namentlich in Britisch-Indien diesen Impfstoff durch Verlängerung der Abtötungszeit sicher avirulent gemacht und durch Verminderung des Virusgehaltes weiterhin modifiziert haben. Nach den Angaben einzelner Institute (FrCH 487e) wird derzeit der Impfstoff nach Semple in Indien durch Verdünnen einer 2% Virusstamm suspension mit 1% Phenol mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Vorher wird die Stammverreibung 24 Stunden bei 37° C, hernach je nach dem Institute weitere 10—21 Tage bei Zimmertemperatur belassen und 14—28 Einzelimpfungen, meist postinfektionell, bei Hunden vorgenommen.

In neuerer Zeit wurde durch Versuche von Schlingmann, Reichel und Schneider festgestellt, daß nach Semple hergestellte, aber sicher avirulente Impfstoffe auch nach einmaliger subcutaner Einspritzung bei Hunden eine sichere Immunität gegen eine intracerebrale Infektion mit Virus fixe (Schlingmann) oder subdurale und intraokuläre mit Straßenvirus erzeugen (Reichel und Schneider). Diese zuerst bei 37° C gehaltenen und später bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank sicher abgetöteten (subdural geprüften) Impfstoffe erfreuen sich derzeit namentlich in Amerika steigender Beliebtheit und werden dort bereits im großen fabrikmäßig, allerdings mit verschiedenem Virusgehalte hergestellt. Schlingmann verwendete beispielsweise zu seinen Versuchen eine 4% Virussuspension, Reichel und Schneider einen Impfstoff uns unbekannter Zusammensetzung, der aber nach den Berichten zu schließen, mit dem vom H. K. Mulford-Laboratorium in Glenolden (Pennsylvanien) identisch sein dürfte. Nach dem Bericht von Gasiorowsky (Lemberg [FrCH 487c]) enthält der in Glenolden hergestellte Impfstoff für Menschen 0,5% Trocken substanz, für Hundeimpfungen das 5fache, das sind 2,5%. Der Impfstoff, aus einer 20% Stammsuspension mit 1% Phenol durch Verdünnen mit gleichen Mengen einer 1,7% Kochsalzlösung hergestellt, wird 24 Stunden lang bei 37° C und hernach durch 30 Tage im Eisschrank belassen. Dieser sicher abgetötete Impfstoff (subdural geprüft) ist 6 Monate lang haltbar und wird in Mengen von 5 ccm einmal subcutan an Hunde verimpft. Nach Gasiorowsky wurde die Wirksamkeit des Impfstoffes von Reichel bei 10 000 präinfektionell geimpften Hunden erwiesen und Gasiorowsky verwendet diese Vaccine für die Impfung von Menschen. Seit mehr als einem Jahre wird von

uns der gleiche Impfstoff mit 10% Virusgehalt (ohne Bestimmung der Trockensubstanz) aus einer 20% Stammsuspension hergestellt, der uns bezüglich seiner einfacheren Herstellung und Verträglichkeit für Hunde mehr befriedigt als die japanischen Impfstoffe. Mit diesem Impfstoffe wurden in Wien im Jahre 1927 30 Hunde, im Jahre 1928 17 Hunde ohne Unfall geimpft (tierärztliche Nachuntersuchung nach 4 Monaten). Über die Wirksamkeit des Impfstoffes können wir für die wenigen in Wien geimpften Hunde nichts aussagen, weil Angaben über die Gefährdung der Hunde fehlen.

Nach einer brieflichen Mitteilung von Dr. Schoening (3) (Department of animal industry of the Unit. stat. depart. of agricult.) wird derzeit an Stelle des Impfstoffes nach Umeno und Doi in Washington für Hundeimpfungen ein vollkommen abgetöteter Wutimpfstoff hergestellt, der unserer Ansicht nach mit geringen Unterschieden mit der von der Mulford Comp. Glenolden hergestellten Vaccine identisch sein dürfte: 20% Virusverreibung mit 1% Carbol-Kochsalzlösung, 3 Tage Zimmertemperatur oder 24 Stunden bei 37° C und hernach in beiden Fällen 30 Tage Eisschrank. Nach dieser Zeit wird diese Stammlösung mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und subdural bei Kaninchen auf seine Avirulenz geprüft. Bei Hunden wird damit eine Injektion vorgenommen. Über Erfahrungen mit diesem Impfstoffe in der Praxis berichtet Schoening nichts Näheres.

#### Carbolimpfstoffe nach Puntoni.

a) Postinfektionelle Autovaccination der Hunde (Puntoni [3, 5]). In Anlehnung an die Untersuchungen von Galtier, Nocard und Roux Tiere durch intravenöse Injektion mit dem Speichel oder der Nervensubstanz von wütenden Tieren präinfektionell gegen Lyssa zu schützen und gestützt auf die Beobachtung von Fermi, daß es gelingt, mit Carbolsäure unschädliche und wirksame Wutschutzimpfstoffe herzustellen, verwendet Puntoni für die postinfektionelle Immunisierung von Großtieren und von Hunden das Gehirn des beißenden Tieres. Der Grund, welcher Puntoni bewogen hatte, die „Autovaccination“ in die Praxis einzuführen war die Beobachtung, daß eine Schutzimpfung mit homologem Wutvirus bessere Resultate ergibt, als eine Impfung mit heterologem Virus. In Versuchen konnte nämlich Puntoni zeigen, daß eine fünfmalige präinfektionelle Immunisierung mit insgesamt 2,5 g Straßenvirus Kaninchen gegen eine subdurale Infektion mit demselben Straßenvirus in einem höheren Prozentsatze schützt, als die gleicherweise ausgeführte Impfung mit Virus fixe (35,1% gegen 18,7%). Diese Befunde stehen allerdings mit den bisherigen Anschauungen im Widerspruche. Nach Versuchen von Högyes erwiesen sich von 15 mit Virus fixe immunisierten Hunden nach der subduralen Infektion 11 Hunde als refraktär, von 8 mit Straßenvirus immunisierten Hunden war nur ein einziger immun. Ebenso gelingt nach Schüder, Marx, Kraus und Prantschoff eine intraperitoneale oder subcutane Schutzimpfung von Tieren mit Straßenvirus nicht, wie auch Heller und Rothermundt (1912) erwähnen, daß eine Immunisierung von Versuchstieren mit Straßenvirus als Impfmateriale bisher überhaupt nicht herbeigeführt werden konnte.

Nach den Angaben von Puntoni wird aus dem Gehirn des beißenden Tieres mit einer 1% Phenollösung, in letzter Zeit mit einer 0,1 bis 0,2% Formollösung eine 10% Verreibung hergestellt, welche nach Filtration durch Watte,

Gaze oder Leinwand zur sicheren Abtötung des Virus durch 24 Stunden im Brutschrank bei 37° C oder durch 6—7 Tage bei Zimmertemperatur gehalten wird. Die Impfung wird 15 Tage hindurch täglich mit 5 ccm subcutan bei Hunden durchgeführt. Nach den Berichten von Puntoni zu schließen, sind die mit diesem Impfstoff erhaltenen Ergebnisse gut. 26 von Negri-positiven Hunden schwer gebissene Hunde, welche mitunter erst 1 Woche und darüber nach dem Bisse mit der „Autovaccine“ behandelt wurden, zeigten innerhalb eines Jahres keinerlei Krankheitserscheinungen. Dieser billige Impfstoff, der die Verwendung von Kaninchenvirus entbehrlich machen soll, kann nach der Ansicht von Puntoni wegen seiner einfachen Herstellung von praktizierenden Tierärzten, sofern sie über die notwendigen Einrichtungen verfügen, selbst hergestellt werden. Ob sich dieses Verfahren tatsächlich in die Praxis einbürgern kann, wird von Marie, Remlinger, Fermi (2) u. a. bezweifelt, wie auch uns dieser Vorschlag in den allermeisten Fällen praktisch undurchführbar erscheint.

β) Präinfektionelle Impfung nach Puntoni (2, 6). Zur präinfektionellen Schutzimpfung der Hunde gegen Lyssa gibt Puntoni ein Verfahren an, welches ähnlich seiner für Menschen ausgearbeiteten Modifikation des Verfahrens von Fermi aus der Verimpfung von mehr und minder abgeschwächten Virus fixe besteht. Bei seiner Methode geht Puntoni von der Beobachtung aus, daß das fixe Wutvirus durch Carbonsäure allmählich abgeschwächt wird und er verwendet daher wie das Pasteurverfahren für Menschen und im Gegensatz zu Fermi, der mit am wenigsten abgeschwächtem Virus beginnt, anfänglich 10 Tage altes Carbolvirus, um im Verlaufe von etlichen Tagen bis zum eintägigen Virus zu gelangen. Da nach der Ansicht von Puntoni (FrCH 487a) eine Schutzimpfung mit nur einer Injektion keine dauerhafte Immunität erzeugt, behandelt er Hunde präinfektionell mit 3 Injektionen von Virus mit steigender Virulenz vor. Um den Virulenzgrad des jeweiligen Carbolvirus längere Zeit hindurch im Eisschrank auf gleicher Höhe zu erhalten, versetzt Puntoni den Impfstoff mit Glycerin.

Bei der Überprüfung der Wirksamkeit des Verfahrens von Puntoni erhielten Lanfranchi (FrCH 487a), ebenso Sani und Rusconi gute Resultate. Die Immunität dürfte nach den Angaben von Puntoni 1—2 Jahre andauern.

#### Carbolimpfstoffe von Umeno-Doi, Kondo und Abänderung nach Finzi.

Umeno und Doi veröffentlichten 1921 ein Verfahren, Hunde mit einer einzigen subcutanen Injektion gefahrlos und sicher gegen Lyssa zu immunisieren. Auf Grund zahlreicher Vorversuche gelangten die beiden Autoren zu der Ansicht, daß für die einmalige Impfung eine 20% Virus fixe-Suspension die günstigste Zusammensetzung darstellt, welche, mit Phenol und Glycerin versetzt und bei Zimmertemperatur aufbewahrt 2—3 Monate lang ihre subdurale Virulenz für Kaninchen behält. Demnach wird der Impfstoff nach Umeno und Doi in folgender Zusammensetzung hergestellt: Kaninchen-Virus fixe (Gehirn und Rückenmark) wird mit der vierfachen Menge Carbol-Glycerinwasser (60 Teile Glycerin und 40 Teile Carbolwasser mit 1,25% Phenolgehalt) verrieben und hernach zwecks Virulenzabschwächung 2 Wochen hindurch bei 18—22° C, oder im Eisschrank durch 30 Tage belassen. Umeno und Doi

verwendeten ihre Vaccine anfänglich zu zweimaliger, später zu einmaliger Injektion, und konnten sich durch Versuche bei zahlreichen Hunden, ebenso wie Kinimoto und Kitano von der Wirksamkeit des Verfahrens überzeugen. Nach den Angaben von Umeno und Doi beträgt die einzuverleibende Dosis des Impfstoffes 6 ccm pro 15 kg Lebendgewicht des Hundes, welche Dosis weiter je nach der Rasse und dem Alter des Impflings entsprechend abzustimmen ist.

In Anlehnung an die Methode von Umeno und Doi erzeugte Kondo (1) 1922 eine antirabische Vaccine, welche durch Verreibung einer 20% Virus-suspension mit 0,5% Phenol und 50% Glycerin entsteht. Als Virus verwendet Kondo (2) vornehmlich ein bei Hunden hergestelltes Virus fixe. Zur Virus-abschwächung hält Kondo diesen Impfstoff 3 Tage hindurch bei 37° C, nach welcher Zeit die Virulenz (subdural geprüft) noch erhalten ist.

Die beiden Impfstoffe unterscheiden sich demnach durch den verschiedenen Glyceringehalt (Umeno und Doi 48%, Kondo 40%), durch die Verschiedenheit der Temperaturen bei der Abschwächung (Umeno und Doi: Zimmer-temperatur oder Eisschrank, Kondo: 3 Tage bei 37°). Beide Impfstoffe enthalten insgesamt 0,5% Phenol und in der Einheit gleiche Virusmengen.

Von allgemeinem Interesse dürften die Vorversuche von Kondo (1) sein, welche ihn zur Verwendung der Brutschranktemperatur für die Virulenz-abschwächung seines Impfstoffes veranlaßten. 109 Meerschweinchen wurden mit 0,001—2 g Virus fixe pro Kilogramm einmal subcutan vorbehandelt und einige Zeit hernach intramuskulär mit 0,1—2 g Straßenvirus auf ihre Immunität geprüft. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind nach den Protokollen Kondos (1) zusammengestellt folgende:

|  | Impfverluste | Immune Tiere |
|--|--------------|--------------|
| Impfstoff frisch hergestellt . . . . .   | 50%          | 84,6%        |
| Impfstoff, gehalten bei 42° durch 15—64 Stunden . .                                    | 30%          | 83,3%        |
| „ „ „ 37° durch 48 Stunden . . . .   | 22,2%        | 83,3%        |
| „ „ „ Zimmertemperatur 10 Tage . .   | 10%          | 85,7%        |
| „ „ „ 58° durch 2 Stunden . . . .  | 0%           | 50%          |
| „ „ „ 42° durch 96—14 Stunden . .  | 0%           | 60%          |
| „ „ „ 37° durch 72 Stunden . . . .   | 0%           | 89,5%        |
| Virus, gehalten 5 Tage in Äther und hernach 1:5 mit Glycerinphenol verrieben . . . . . | 5%           | 60,1%        |

Ähnliche Versuche wurden von Kondo (1) auch bei Hunden angestellt, wobei sich die Tiere, einmal geimpft mit 5—10 ccm, je nach den bei verschiedenen Temperaturen gehaltenen Impfstoffen in 87,5%—100% der Fälle gegenüber einer cornealen Infektion mit Straßenvirus als geschützt erwiesen. 100% Impfschutz erhielt Kondo bei Hunden, welche mit einer durch 3 Tage bei 37° C gehaltenen aus Hunde-Virus fixe hergestellten Vaccine einmal subcutan vorbehandelt worden waren, während die gleicherweise mit Kaninchenvirus erzeugten Impfstoffe die Hunde nur in 87,5% der Fälle schützte. Leider sind die Versuche Kondos bei Hunden nur in beschränktem Maße verwertbar, weil einerseits die Prüfung auf Immunität der mit Kaninchenvirus vorbehandelten Hunde bereits 6—11 Tage nach der Schutzimpfung, also sehr früh, vorgenommen worden ist, andererseits Vergleichszahlen über die Sterblichkeit der corneal infizierten Kontrollhunde fehlen.

Bald nach Bekanntwerden der günstigen Ergebnisse, welche einerseits Umeno und Doi, andererseits Kondo mit ihrem einzeitigen Immunisierungsverfahren bei Hunden in der Praxis erzielen konnten, erfolgten in rascher Folge Nachprüfungen dieser „Japanischen Methoden“ durch andere Autoren. Eichhorn und Lyon (1, 2) und Schoening (1) versuchten in Amerika die Methode Umeno und Doi bei zahlreichen Versuchshunden; Gieße, Mießner und Baars, Karmann in Deutschland; und Schern (1) mit einer etwas abgeänderten, aber nicht näher angegebenen Methode in Uruguay. Die Versuchsergebnisse dieser Autoren, sowie die von Umeno und Doi bei ihren ersten Laboratoriumsversuchen an 12 Hunden erhaltenen Resultate der präinfektionellen Impfung mit 2—6 ccm des Impfstoffes nach Umeno und Doi sind in folgender Tabelle 1 zusammengezogen:

Tabelle 1.

| Autor                          | Gesamtzahl der immunisierten Hunde | Impfwut        | Interkurrent nach der Impfung verendet | Art der Infektion mit Straßenvirus |
|--------------------------------|------------------------------------|----------------|--|------------------------------------|
| Umeno und Doi . . . . .        | 12                                 | —              | —                                      | corneal und intracerebral          |
| Eichhorn und Lyon (1, 2) . . . | 43                                 | —              | 1                                      | intraokulär                        |
| Schoening (1). . . . .         | 4                                  | —              | —                                      | Biß                                |
| Schoening (1). . . . .         | 53                                 | 1              | 2                                      | intraokulär                        |
| Schern (1) . . . . .           | 12                                 | —              | 1                                      | subconjunctival und corneal        |
| Gieße . . . . .                | 45                                 | 3 <sup>1</sup> | 2                                      | intramuskulär                      |
| Mießner und Baars . . . . .    | 40                                 | 1 <sup>1</sup> | 4                                      | intramuskulär                      |
| Karmann . . . . .              | 16                                 | —              | 1                                      | intramuskulär                      |
|                                | 225                                | 5              | 11                                     |                                    |

Von 225 Versuchshunden starben 18 Hunde: 5 Hunde an Impfwut und 13 Hunde an interkurrenten Krankheiten, weshalb 207 geimpfte und hernach mit Straßenvirus infizierte Hunde zur Beurteilung bleiben. Von diesen erwiesen sich 167 Hunde, das sind also 80,7% als immun, wogegen rund 70% der Kontrollhunde der Wutinfektion erlagen. Die von Schoening (1) erhaltenen schlechteren Resultate werden durch einen bestimmten Straßenvirusstamm B. A. I. 474 bedingt, der allein 24 von 30 mit verschiedenen in Amerika im Handel befindlichen und selbsthergestellten Impfstoffen nach Umeno und Doi vorbehandelten Hunden nach intraokulärer Infektion an Wut tötete. Schoening ist daher der Ansicht, daß vielleicht der in den verschiedenen Impfstoffwerken verwendete Pariser Virus fixe-Stamm nicht gegen alle amerikanischen Straßenvirusstämme zu schützen vermag und tritt für die Herstellung von polyvalenten Impfstoffen gegen Lyssa ein. Jedenfalls können aber die Versuchsergebnisse von Schoening auch auf eine stärkere Virulenz des Stammes B. A. I. 474 zurückgeführt werden, trotz der längeren Inkubationszeit, welche Schoening bei diesem Stamme im Vergleiche zu anderen von ihm benützten Straßenvirusstämmen beobachtet hat; denn die Inkubationszeit ist kein sicherer Maßstab

<sup>1</sup> Virus Breslau.

für die Stärke der Virulenz eines Wutvirus (Babes, Nitsch [B 297], Schweinburg [4]).

Aujeszky, Czontos und Buzna versuchten den Impfstoff nach Umeno und Doi zur Vorbehandlung von 4 Kaninchen, von denen sich 2 gegen eine nach 20 Tagen vorgenommene intraokuläre Infektion mit Straßenvirus oder subdurale Infektion mit Virus fixe als geschützt erwiesen.

Aujeszky und Czontos unterzogen neuerdings die Impfstoffe nach Umeno und Doi und nach Kondo einer Nachprüfung bei Kaninchen und Hunden. Wie aus ihren Versuchen hervorgeht, schützte ein nach Umeno und Doi hergestellter und bei Zimmertemperatur 16—23 Tage lang aufbewahrter Impfstoff nach einmaliger subcutaner Impfung 8 Hunde, welche 137—173 Tage nach der Immunisierung teils künstlich mit Straßenvirus, teils durch Bisse

Tabelle 1 (Forts.)

| Zeit der Infektion nach der Immunisierung        | Interkurrent nach der Infektion verendet | Infolge Wut nach der Infektion verendet | Lebend und gesund verblieben | Kontrollhunde |                    |              |        |
|--|--|---|------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------|
|  |  |   |                              | Gesamtzahl    | Lyssa              | interkurrent | gesund |
| 55—89 Tage                                       | —  | 1                                       | 11                           | 4             | 4                  | —            | —      |
| 1—12 Monate                                      | —  | 3                                       | 39                           | 13            | 13                 | —            | —      |
| 11—20 Monate                                     | —  | —                                       | 4                            | 5             | 2                  | —            | 3      |
| 14 Tage bis 5 Monate                             | —  | 29 <sup>1</sup>                         | 21                           | 34            | 19                 | 2            | 13     |
| 14 Tage bis 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Monate | —  | —                                       | 11                           | 3             | 3                  | —            | —      |
| 1—6 Monate                                       | —  | 7 <sup>2</sup>                          | 33                           | 21            | 19                 | —            | 2      |
| 4 Wochen   | 2  | —                                       | 33                           | 16            | 9                  | —            | 7      |
| 67 und 179 Tage                                  | —  | —                                       | 15                           | 10            | 4 (1) <sup>3</sup> | —            | 5      |
|  | 2  |   | 40   167                     | 106           | 73 (1)             | 2            | 30     |
|  |  |   | 207                          |               |                    |              |        |
|  |  |   | 19,3%   80,7%                |               |                    |              |        |

wütender Hunde zu infizieren versucht wurden; 87,5% der Hunde erwiesen sich als immun. Von 20 nach Kondo geimpften Hunden waren 71,4% der Tiere gegen eine künstliche Infektion geschützt. Leider ist dem uns zur Verfügung gestandenen Referate über die Arbeit von Aujeszky und Czontos nicht zu entnehmen, wie groß die Mortalität der Kontrollhunde gewesen ist. In Italien änderte Finzi (MRV 149 und Kitt [2]) die Methode von Umeno und Doi ab, indem er den Carbolgehalt des Impfstoffes erhöht, den Glycerin-gehalt dagegen erniedrigt, wodurch einerseits das Virus sicherer abgeschwächt, andererseits die Impfstoffe leichter resorbierbar werden und keine Schmerzen verursachen. Eine einmalige Impfung schützt Hunde gegen eine nachträgliche Infektion mit Straßenvirus durch 9—12 Monate, eine Wiederholung der Impfung nach einem Jahre verlängert die Immunität auf 15—24 Monate. In neuerer Zeit stellt Finzi eine weitere Modifikation des Impfstoffes her und verwendet, in der Absicht durch normales Hundehirn auch eine unspezifische Immunisierung mitwirken zu lassen, zur einmaligen Impfung von Hunden

<sup>1</sup> Von 30 Hunden mit dem Straßenvirusstamme B. A. I. 474 infiziert 24 Hunde Lyssa.

<sup>2</sup> Zuzüglich des von Gieße als Impfwut ausgewiesenen Hundes Nr. 7.

<sup>3</sup> 1 Fall (1) abortive Wut.

eine Mischung von Virus fixe und von normalem Hundehirn: auf 1,02 g Virus fixe 1,1 g Hundehirn für 15 kg Lebendgewicht, in Carbol-Glycerin. Diese Suspension wird einige Tage bei Zimmertemperatur gehalten (18—20° C), ist aber auch schon nach 24 Stunden verwendbar und 4—5 Monate lang haltbar. Nach Seravalle besitzt das Gehirn von gebissenen, aber gesund gebliebenen oder von vorher immunisierten Hunden bessere immunogene Eigenschaften als das normale Hundehirn.

Zur postinfektionellen Behandlung von Hunden verwendet Finzi je nach der Größe des Hundes eine Mischung von 1,21 bis 3,54 g Virus fixe (auch Hundevirus) und 2,49 bis 6,6 g normale Hundehirnsubstanz in Glycerin-Carbolsäure, welche Mengen in drei Einspritzungen mit 24stündigen Zwischenräumen verimpft werden. Nach den Erfahrungen von Finzi nützt die postinfektionelle Behandlung der Hunde noch, wenn diese innerhalb von 12 bis 15 Tagen nach dem Bisse begonnen wird. Die bei 15 000 präinfektionell und 300 postinfektionell geimpften Hunden erhaltenen Ergebnisse sollen nach Finzi äußerst günstig gewesen sein. Nach Santos (Portugal) hat der auf ein Viertel verdünnte Impfstoff nach Umeno und Doi (4,5% organische Gewebssubstanz, 9% Glycerin und wasserlösliche mineralische Stoffe, 0,3% wasserunlösliche Stoffe und 86,2% Wasser und Konservierungsmittel) bei 27 000 geimpften Hunden gut immunisiert und nur eine verschwindende Anzahl von Paralysen bewirkt. Postinfektionelle Impfungen erwiesen sich bis zum 10. Tage nach dem Bisse, nicht aber nach dem 15. Tage als wirksam. Diese Beobachtungen verdienen wohl wegen der außerordentlichen Sparsamkeit des Verfahrens: 5 ccm einer etwa 5%igen Virusaufschwemmung für jeden Hund, wobei aber die Mengen je nach Rasse, Alter und Gewicht abgestuft werden müssen (Santos), um Paralysen zu vermeiden, eingehende Nachprüfung.

Der Impfstoff nach Umeno und Doi wurde auch in Wien bei der praktischen Hundeimpfung präinfektionell und zwar durch längeres Halten bei 37° C sicher abgetötet (subdural geprüft) angewendet. Nach dieser Methode wurden in Österreich im Jahre 1925 6 Hunde, im Jahre 1926 238 Hunde (199 Hunde mit 1 g Nervensubstanz, 39 Hunde mit 0,5 g) geimpft (Wirth). In manchen Fällen erzeugte der Impfstoff an den Injektionsstellen Abscesse, ansonsten wurden die Impfungen von den Hunden vollkommen schadlos vertragen. Über die Wirksamkeit des Impfstoffes kann nichts Näheres angegeben werden, da Nachrichten über die nachträgliche Infektionsmöglichkeit nicht eingelangt sind.

Mit Ausnahme von Fermi (2), der bei 6, mit sehr großen Dosen (25 bis 50 ccm mit einer oder drei Impfungen) geimpften Hunden keine günstigen Ergebnisse mit dem Impfstoff nach Umeno und Doi erzielt hatte, die Methode aber trotzdem nicht für wertlos hält, wird fast allgemein die Wirksamkeit der japanischen Impfstoffe nicht in Abrede gestellt. Dagegen gehen die Ansichten über die Virulenz, Dauer der Haltbarkeit und Verwendbarkeit der japanischen Impfstoffe und über die Dauer der damit erzielten Immunität oftmals weit auseinander.

Während nach der herrschenden Ansicht die Originalimpfstoffe nach Umeno-Doi und Kondo sich nach subduraler Verimpfung an Kaninchen als virulent erweisen, sind nach den Untersuchungen von Schoening (1) die in Amerika im Handel befindlichen japanischen Impfstoffe vielfach als avirulent zu bezeichnen, wie auch nach Mitteilungen von Eichhorn (5) der von ihm hergestellte Impfstoff nach Umeno und Doi sicher abgetötet ist (subdural geprüft). Eingehendere Untersuchungen über die Virulenz der

japanischen Carbol-Glycerinimpfstoffe liegen von Aujeszky (4) vor, der feststellte, daß ein mit Budapester Virus hergestellter Impfstoff nach Umeno und Doi 24—28 Tage nach seiner Bereitung bei Zimmertemperatur avirulent geworden ist (subdural geprüft). Diese Befunde gelten jedoch nur für das Virus Budapest, weil gleicherweise mit anderen Virus fixe-Stämmen erzeugte Impfstoffe auch nach Monaten noch ihre subdurale Virulenz bewahren (Umeno und Doi, Kondo [FrCH 487i, k]). Impfstoffe nach Kondo waren in den Versuchen von Aujeszky mit Budapester Virus nach 3tägigem Aufenthalt bei 37° C sicher abgetötet, nach anderen Untersuchern und nach unseren eigenen Erfahrungen dagegen tritt die sichere Abtötung des Virus fixe in Impfstoffen nach Kondo nach dieser Zeit nicht immer ein. Unterschiedliche Angaben solcher Art lassen sich zwanglos auf die verwendeten Virusstämme und auf die oftmals durchaus verschieden gewählte Methodik bei der Herstellung und Prüfung der Impfstoffe zurückführen.

Deshalb sollte für jeden nach den Vorschriften der Japaner verschiedenen Orts hergestellten Impfstoff auch die vorhandene oder fehlende Virulenz (geprüft nach subduraler Impfung von Kaninchen oder Meerschweinchen) angeführt sein. Solche Angaben, welche zur Gewinnung einer beweiskräftigen Statistik über das Immunisierungsvermögen sicher abgetöteter Impfstoffe unter praktischen Verhältnissen von großem Nutzen wären, fehlen leider oftmals.

Die Dauer der Verwendbarkeit der japanischen Impfstoffe dürfte nach Eichhorn und Lyon (2) auf 3—6 Monate nach ihrer Herstellung anzunehmen sein.

Nach Umeno - Doi und Kondo kann der von ihnen hergestellte Impfstoff auch zur postinfektionellen Impfung von gebissenen Hunden verwendet werden. Umeno und Doi stellten wohl nur an einer kleinen Anzahl von corneal mit Straßenvirus infizierten Hunden fest, daß eine subcutane Injektion von 5—10 ccm des Impfstoffes 3—6 Tage nach der erfolgten Infektion noch zu schützen vermag. Angezeigt ist es jedoch, eine Menge von 12 ccm zu verwenden, die zu je 6 ccm an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verimpft werden soll. Nach den japanischen Berichten wird aber die postinfektionelle Immunisierung vielseitig in der Weise durchgeführt, daß Mengen von 5 ccm in 2—5tägigen Zwischenräumen 2—4mal injiziert werden. Schern (3) versuchte ebentalls Hunde postinfektionell zu immunisieren und gelangte auf Grund seiner Versuche zur Ansicht, daß durch 2—10 ccm seines Impfstoffes, einmal subcutan verimpft, von wütenden Tieren gebissene Hunde erfolgreich geschützt werden können. Schern (4) teilte uns aber brieflich mit, daß die weiteren Ergebnisse bei den postinfektionellen Immunisierungsversuchen nicht danach sind, diese Methode ohne weiteres in die Praxis einzuführen.

Unzweifelhaft steht fest, daß durch die japanischen Carbol-Glycerinimpfstoffe die präinfektionelle Massenimpfung der Hunde gegen Lyssa spruchreif geworden ist und durch die Eigenschaften des Impfstoffes (ungefährlich, wirksam, einmalige Impfung, lange Haltbarkeit, Möglichkeit der Versendung, einfache Anwendung) den Forderungen der Veterinärpraxis weitgehend Rechnung getragen wird.

Nichtsdestoweniger wurden gegen die japanischen Impfstoffe Einwände in verschiedener Richtung erhoben. Nach der Ansicht von Fermi (2) stellt der japanische Impfstoff mit 20—25% Virusgehalt und 0,5—1,25% Phenolgehalt eine ungünstige Abänderung seiner 5%igen Vaccine dar. Nach seinen Erfahrungen und nach den Untersuchungen von Puntoni ist ein 5%iger Virusgehalt mit 1% Carbonsäure (Fermi [7, 8]) gerade das günstigste Verhältnis, durch welches unliebsame Nebenerscheinungen bei der Impfung vermieden werden.

Außerdem wendet sich Fermi gegen den seiner Ansicht nach nicht begründeten hohen Glycerinegehalt der Impfstoffe nach Kondo oder Umeno-Doi, der die Wirksamkeit der Carbolvaccine um ein Drittel vermindert, den Impfstoff schlecht resorbierbar und die Injektionen schmerzhaft macht. Nach unseren Erfahrungen erzeugen die Carbol-Glycerinimpfstoffe bei Hunden mitunter Ekzeme und Abscesse an den Injektionsstellen, wie dies auch von Wirth, Mießner und Baars, Michin und Titow und Karmann beobachtet wurde. Außerdem fanden wir in wiederholten Fällen länger im Eisschrank aufbewahrte japanische Impfstoffe dick gelatinös, weshalb solche Vaccinen, um die Verimpfbarkeit wieder herzustellen, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden mußten. Ob, wie Fermi annimmt, die schlechte Resorbierbarkeit der Glycerinvaccine als Nachteil eines Impfstoffes zu bezeichnen ist, erscheint im Hinblick auf die absichtliche Erzeugung von schlecht resorbierbaren Impfstoffen (Plantureux, Gonsalves) noch nicht völlig geklärt. Der Einwand von Fermi gegen den hohen Virusgehalt der japanischen Impfstoffe wurde auch von uns aus praktischen Gründen der Virusbeschaffung in Erwägung gezogen.

Wir berechneten die Virusmengen, welche für die einmalige Durchimpfung der in Wien befindlichen rund 80 000 Hunde notwendig wären und kamen zur Überzeugung, daß eine Massenimpfung von Hunden mit 1 g Virus vielfach schon wegen der Menge der Hirnsubstanz auf Schwierigkeiten stoßen würde. Bei Annahme der in Ellenberger und Baum: „Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere“ verzeichneten Durchschnittsgewichte des Gehirns der verschiedenen Tierarten, welche zur Erzeugung von Virus fixe herangezogen werden können, würden zur Impfung von 80 000 Hunden mit 1 g Nervensubstanz notwendig sein: 125 Pferde oder 160 Rinder oder 660 Schafe oder 800 Hunde oder 8000 Kaninchen, wobei ungerechnet sind die Verluste an Mark durch Filtrieren, durch vorzeitiges Verenden von Tieren usw.

Wir haben daher die japanische Methode wieder verlassen und sind zu dem sparsameren und sicher abgetöteten Impfstoff (0,5 g Mark, glycerinfrei) der Mulford Co., Glenolden, einer Modifikation der Vaccine von Semple übergegangen. Auch in Amerika sind, wie Berichten zu entnehmen ist, die japanischen Impfstoffe vielfach durch glycerinfreie sicher abgetötete Impfstoffe mit nur 10% Virus abgelöst worden, welche bereits die größte Ähnlichkeit mit der Originalvaccine nach Fermi oder mit der Abänderung nach Semple haben. Bigot, Eyraud und Velu schlagen vor, die nach ihrer Ansicht zu kurze Immunität bei Hunden nach dem japanischen Verfahren durch eine Nachimpfung nach 3 Wochen mit frischem Virus zu verlängern.

#### Andere Carbolimpfstoffe (Plantureux, Gonsalves).

Neben den bereits erwähnten Carbolimpfstoffen finden sich in der Literatur noch Angaben von weiteren Impfstoffen vor, welchen, um die schnelle Resorption des eingespritzten Virus zu verhindern, verschiedene Substanzen zugesetzt werden. Dies geschieht vermutlich darum, um durch eine verlangsamte, allmählich erfolgende Aufsaugung einen stärkeren Impfschutz zu erreichen.

Plantureux (MRV 146) stellte einen Impfstoff her, der aus einer 5%igen Suspension von Virus fixe in 200 Teilen Dextrin, 400 Teilen Aqu. dest. und einem Teil Carbonsäure besteht. 7 Hunde, welche in einem Zeitraum von 2 Tagen zweimal je 8—12 ccm dieses Impfstoffes eingespritzt erhalten hatten, erwiesen sich 3 Monate hernach gegenüber einer Infektion mit Straßenvirus als immun. Da dieser Impfstoff schnell abgetötet wird, änderte Plantureux die Herstellung so ab, daß er die 5%ige Verreibung in verdünntem normalem Pferdeserum (400 Teile physiologischer Kochsalzlösung, 200 Teile normales Pferdeserum, 1 Teil Phenol) herstellt und die Suspension durch eine doppelte Lage Gaze filtrierte. Durch Verdünnen dieser Verreibung = III. Vaccine mit physiologischer Kochsalzlösung auf

1:1000 stellt Plantureux die I. Vaccine und durch Verdünnen auf 1:150 die II. Vaccine her. Bei Aufbewahrung des Impfstoffes auf Eis bleibt seine Virulenz unverändert 2 Monate erhalten. 9 Hunde, welche am ersten Tage 10 ccm der ersten Vaccine, am folgenden Tage 10 ccm der 2. Vaccine und nach weiteren 2 Tagen (4. Behandlungstag) 10 ccm der 3. Vaccine subcutan erhalten hatten, waren gegen eine Straßenvirusinfektion geschützt.

Botafogo Gonsalves versuchte zur Immunisierung von Hunden eine Lipovaccine, welche vollkommen ungefährlich sein und wegen der sehr langsamen Resorption häufigere Impfungen mit kleinen Dosen ersetzen soll. 1—2 g Gehirn oder Rückenmark (Virus fixe) werden in Olivenöl und 0,5% Carbolsäure verrieben und mit 0,5—1 g reinem Lanolin und  $2\frac{1}{2}$ —5 g gereinigtem Olivenöl versetzt. Die Haltbarkeit dieses Impfstoffes wird, im Eisschrank gehalten, mit 3 Monaten angegeben. Über die Wirksamkeit dieser Vaccine bei Hunden liegen keine genaueren Angaben vor.

#### Formolimpfstoffe.

Zur Abschwächung des Wutvirus in Impfstoffen wurde Formol erstmalig von Cumming angewendet. Wie bereits erwähnt, hat auch Puntoni (MRV 151) in manchen Fällen der „Autovaccination“ das Straßenvirus nicht mit Phenol, sondern durch Zusatz einer 0,1%igen Formalinlösung abgetötet (24 Stunden bei 15—18°) und konnte nachweisen, daß Hunde mit 50 ccm dieses abgetöteten Impfstoffes mit 10% Virusgehalt gegen eine nachträgliche subdurale Infektion mit Virus fixe geschützt werden können.

Plantureux (2—7) kam auf Grund zahlreicher Vorversuche ebenfalls zu der Herstellung von Impfstoffen mit Formol, die sich als vollkommen unschädlich und als wirksam erwiesen. Nach seinen Versuchen wird durch einen zu schwachen Formalinzusatz die „Giftigkeit“ des Virus nicht gänzlich beseitigt, durch einen zu reichlichen dagegen die antigene Fähigkeit des Virus zerstört. Virus fixe-Gehirne von Hunden, Kaninchen oder anderen Tieren werden im Latapie-Apparate zerkleinert und unter allmählichem Zusatz von 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung, die 4‰ Formalin mit einem Gehalt von 25% Formaldehyd enthält (also kürzer gesagt mit 1‰ Formaldehydum solutum) verrieben, durch Gaze filtriert, 5—8 Tage bei 10—15° C belassen, sodann zentrifugiert; der Rückstand wird mit 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung, der zur Vermeidung der Schimmelbildung Sunoxol (1:7500) zugesetzt wird, aufgeschwemmt. Zentrifugieren oder zweimaliges Waschen des Bodensatzes mit Kochsalzlösung und ausschließliche Verwendung des festen Rückstandes sind zur Vermeidung postvaccinaler Lähmungen unbedingt notwendig. Haltbarkeit der Vaccine bei 15—25° 3 Monate, bei 10° 8 Monate. Die Vaccine ist selbst in Mengen von 150 ccm (subcutan) bei Kaninchen und 300 ccm bei Schafen unschädlich; über 500 bisher geimpfte Hunde sind gesund geblieben. Präinfektionell werden Hunde zunächst 2mal subcutan mit je 10 bis 30 ccm (je nach Körpergewicht) mit 3 Wochen Zwischenzeit und dann jedes weitere Jahr einmal zur Verlängerung der Immunität geimpft werden. Postinfektionell 4 Einspritzungen mit 5, 10, 20 und 30 ccm in 2—3tägigen Zwischenzeiten. Konieff und Ramsine bezeichnen ebenfalls das 10%ige Formolvirus (Formaldehyd 1:52 000 = Formol 1:20 000, 24 Stunden bei 37° gehalten) als eine vollkommen unschädliche, gut immunisierende Vaccine, die keinesfalls schlechtere Resultate liefert als frisches oder carbolisiertes Virus. Costa, Boyer und Placidi stellten gleichfalls Versuche über die Impfung gegen Lyssa mit einer Formolvaccine bei Kaninchen an und fanden, daß mit solchen Impfstoffen nur nach wiederholter, nicht

aber nach 1- oder 2maliger Einspritzung eine Immunität zu erzielen ist. Die erreichte Schutzwirkung genügt aber ihrer Ansicht nach nicht, weil der Schutz nur einer intraokulären, nicht aber einer intracerebralen Infektion Stand hält, ein Einwand, der aber unserer Ansicht nach nicht berechtigt sein dürfte.

#### Ätherimpfstoffe.

Remlinger, Finzi und Rondelli, Masini verwendeten diese bekannte Methode zur prä- und postinfektionellen Immunisierung von Haustieren und konnten sich von der Wirksamkeit dieser Methode überzeugen. Aujeszki, Czontos und Buzna prüften die Methode von Remlinger an Hunden, Schafen, Kaninchen und weißen Ratten und gelangten zu dem Ergebnis, daß durch 24 Injektionen eine hinreichende Immunität gegen eine Infektion mit Straßenvirus zu erzielen ist, wenn mindestens 0,2 g Virus fixe pro Kilogramm Körpergewicht verwendet wird. Bailly (1, 2) wies durch Versuche nach, daß Hunde große Mengen von Ätherhirnen vollkommen schadlos vertragen und weder Paralysen noch Gewichtsverluste aufweisen. Für die Impfung verwenden Bailly sowie Remlinger und Bailly (9) 3 Vaccinen aus 3 Kaninchengehirnen hergestellt, von denen die erste 25 Stunden, die zweite 20 Stunden und die dritte 15 Stunden in Äther gelegen waren. Durch die Ätherbehandlung wird infolge des Fettauszuges das Gehirn kleiner, grau, bröckelig, leicht mit Wasser verreibbar und sehr leicht in wässrigen Aufschwemmungen (1 : 40) vom Unterhautgewebe aufgesaugt. Das Virus ist stark abgeschwächt, aber noch lebend. An Stelle von Kochsalzlösungen können zur Verlängerung der Haltbarkeit 50% Glycerin oder ein Formolzusatz von 1 : 1800 verwendet werden. Die Kochsalzvaccine ist im Sommer 6—7, im Winter 8—10 Tage haltbar. Die 3 Vaccinen werden je einem Hunde in 24stündigen Pausen eingespritzt, also 3 Kaninchenhirne insgesamt. Wiederholung der Impfung jedes Jahr mit der 3. Vaccine (15 Stunden Äther). Im Speichel derart geimpfter Hunde war niemals Lyssavirus nachzuweisen. Die bei 50 Hunden vorgenommenen prä- und postinfektionellen Immunisierungsversuche ergaben günstige Erfolge. Bis Januar 1929 haben Remlinger und Bailly 264 Hunde in Marokko nach ihrem Verfahren geimpft. Die Gehirne stammen von Lyssakaninchen, deren Mark zu Menschenimpfung verwendet wird. Bei diesen 264 Hunden war die Impfung bei 234 präinfektionell, bei 30 sicher postinfektionell nach Biß. Bei einer Beobachtung durch 3—20 Monate kein Wutfall unter den Geimpften, auch 2 geimpfte und nachträglich durch einen wütenden Hund gebissene sind gesund geblieben. Bailly vermutet, daß die erzielte Immunität von langer Dauer sein dürfte, die noch dadurch verlängert werden kann, daß ein Jahr nach der Vaccination mit der dritten Vaccine nachgeimpft wird. Bailly konnte außerdem nachweisen, daß nach subcutaner Verimpfung auch von enormen Virusmengen das Virus nicht in den Speichel der geimpften Tiere übertritt. Weiter ist beachtenswert, daß nach der kurzen Einwirkung des Äthers auf Virus fixe (25 Stunden) die subcutane Virulenz bei vollkommen erhaltener subduraler erloschen ist. Ansonsten dürfte die von Bailly verwendete Äthermethode wegen des enormen Virusverbrauches kaum praktisch verwendbar sein. Im Gegensatz zu dieser Methode, bei der lebendes Äthermark verwendet wird, ist die Methode von Hempt (Novisad) bedeutend sparsamer und zeichnet sich außerdem durch die völlige Avirulenz des

Georges, Biglieri und Villegas, Remlinger und Bailly (3, 4), Michin, daß die cutane oder intracutane präinfektionelle Immunisierung mit Virus fixe, einmal oder wiederholt vorgenommen, gute, mitunter bessere Resultate zeitigt als die subcutane, und daß mit jener Methode Kaninchen und Meerschweinchen gegen eine subdurale oder intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus oder Virus fixe geschützt werden können. Remlinger und Bailly weisen allerdings darauf hin, daß eine Immunisierung von Meerschweinchen auf percutanem Wege nur nach zahlreichen Einreibungen gelingt. Georges ist von der cutanen postinfektionellen Immunisierungsmöglichkeit vollkommen überzeugt und nimmt nach Beobachtungen an sehr schwer gebissenen Menschen an, daß die lokale Immunisierung der Haut auch noch in den Fällen Immunität zu erzielen vermag, in denen die anderen gebräuchlichen Methoden vermutlich versagt hätten. Die Versuche erinnern auch an die Feststellung von Perdran, der für das ebenfalls neurotrope Herpesvirus den Nachweis erbrachte, daß Kaninchen auf intracutanem oder cutanem Wege gegen eine nachträglich vorgenommene subdurale Infektion mit Herpesvirus immunisiert werden können.

Der Vollständigkeit halber sollen noch die Versuche über die lokale Immunisierung des Gehirns gegen Lyssa erwähnt werden, wie dies erstmalig bei Kaninchen von Harris versucht wurde. Untersuchungen von Levaditi, Marie und Mutermilch, Sanchis Bayarri, Remlinger und Bailly (5), Herrmann (1) bei Kaninchen und Meerschweinchen, von Karmann bei Hunden ergaben, daß durch wiederholte oder durch eine einmalige subdurale oder intracerebrale Impfung mit einem Virus, das durch Trocknen, Äther, Formol, Carbonsäure oder Erhitzen abgetötet war, kein oder nur ein unzuverlässlicher Schutz gegen eine nachfolgende subdurale oder intramuskuläre Infektion mit Wutvirus eintritt. Allerdings sprechen die Untersuchungen von Levaditi, Marie und Mutermilch dafür, daß die Erzeugung der Immunität nach Gehirnimpfung von dem verwendeten Wutimpfstoff weitgehend abhängen dürfte, da Marie und Mutermilch mit Äthervirus schlechtere Resultate, dagegen bei Verwendung von getrocknetem Mark keine Versager mehr erhielten. Versuchstiere, die zur Prüfung ihrer Immunität ein oder mehrmals subdural gespritzt worden sind, dürfen daher zur Berechnung der Dauer der Immunität nach der Vorbehandlung nicht herangezogen werden, da sie durch die vergeblichen Infektionen hyperimmunisiert sein können (Bigot, Eyraud und Velu). Von Bedeutung dürften jedoch die Beobachtungen von Levaditi, Marie und Mutermilch und Sanchis Bayarri sein, daß in dem Gehirn von Tieren, welche durch die Immunisierung zwar keinen vollen Schutz erlangt hatten und der Infektion erlegen sind, zuweilen kein Wutvirus nachzuweisen ist (tödliche sterilisierende Infektion nach Levaditi, Bayarri).

#### D. Eintritt der Immunität.

Der Eintritt der Immunität gegen eine Lyssainfektion erfolgt bekanntlich nach der Pasteurschen Methode erst 15 Tage nach der letzten Injektion, also 30—35 Tage nach Beginn der Behandlung.

Bei einmaliger Injektion von lebendem Virus erwiesen sich in Einzelfällen Hunde bereits 6, 8 und 10 Tage nach der Immunisierung, in anderen Fällen aber erst nach 14—18 Tagen gegen eine intraokuläre Infektion mit Straßenvirus geschützt (Marx, Schnürer und Kirschik, Greiner).

Über den Eintritt der Immunität bei einmaliger Injektion von sicher abgetötetem Virus liegen bisher keine genaueren Angaben vor. Im übrigen ist es sicher, daß überhaupt die Immunität, welche in den meisten Fällen wohl nur eine relative ist, nicht plötzlich, sondern allmählich eintritt und daher ist für den Nachweis des Eintritts eines Impfschutzes maßgebend der Sitz und

Impfstoffes aus. He m p t verwendet zur Herstellung seines Impfstoffes von Lyssa-Kaninchen das Gehirn und Rückenmark, welche durch 96 oder 72 Stunden auf einem Drahtsieb in Äther eingelegt waren. Nach Entfernung der Nervensubstanz aus dem Äther nach den angegebenen Zeiten, welche für Gehirn und Rückenmark wegen des verschiedenen Virusgehaltes verschieden gewählt werden, kommt diese für 20 Tage in den Eisschrank in eine Carbol-Glycerinlösung (30% Glycerin, 70% destilliertes Wasser, 1% Phenol), wird hierauf mit steriler physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:60 oder 1:120 verrieben und in Gesamtmengen von 10—60 ccm innerhalb von 3—6 Tagen, je nach der Schwere des Bisses verimpft. Ein so behandeltes Virus ist vollkommen avirulent (subdural geprüft), behält aber trotzdem seine volle immunisierende Wirksamkeit bis zu 40 Tagen, wahrscheinlich auch länger. Bis Ende 1926 wurden nach dieser Methode 117 Hunde postinfektionell mit einem 3—6zeitigen Verfahren mit steigenden Dosen schutzgeimpft, wobei ausgezeichnete Erfolge erzielt werden konnten.

#### Erhitztes Virus.

In Bukarest wird zur postinfektionellen Immunisierung der Hunde die Methode Babes-Puscario (1% Virus fixe im Wasserbad auf 50—65° erhitzt und zusammen mit verschieden alterigem Pasteurmark 8—10 mal verimpft) verwendet. Die Ergebnisse bei der postinfektionellen Impfung der Hunde sind durchaus befriedigend (ErCH 487 g).

Neuerdings empfiehlt Herrmann seinen durch Hitze abgetöteten Impfstoff (LP 73) auch zur präinfektionellen Impfung der Hunde (einige Injektionen in Intervallen von 4 bis 7 Tagen).

### C. Örtliche Immunisierung (Haut, Gehirn).

Wie Versuche zeigen, dürfte es möglich sein, nicht nur auf intraperitonealem und subcutanem Wege, sondern auch cutan, intracutan und percutan gegen Lyssa zu immunisieren. Angeregt durch die guten Resultate von Besredka und Böhme bei der cutanen Immunisierung gegen Milzbrand und Rotlauf, versuchten Schnürer und David vor einigen Jahren auf die gleiche Weise Hunde gegen Lyssa zu schützen. Die Vorbehandlung der Versuchshunde erfolgte auf die Weise, daß in die rasierte und 12—14 mal oberflächlich geritzte Haut bei 8 Hunden eine Suspension von frischem Wiener Virus (1:2 physiologischer Kochsalzlösung), bei 2 Hunden ein 1 Monat alter sicher avirulenter Impfstoff (Kaninchen subdural negativ) nach Umeno und Doi gründlich eingerieben wurde. Zwei mit frischem Virus behandelte Hunde starben 24 und 26 Tage nach der Immunisierung an einer hämorrhagischen Gastroenteritis infolge dauernder Fütterung mit Hundefleisch (Gehirn für Kaninchen subdural negativ); 6 der so immunisierten Hunde wurden 94, und 99 Tage nachher nebst 6 Kontrollhunden mit 0,1 g Straßenwutvirus intramuskulär beiderseits der Lendenwirbelsäule infiziert. Von den immunisierten Hunden starb keiner, von den Kontrollhunden verendeten 3 (50%) an Lyssa, weshalb zwar kein bündiger Schluß über die Wirksamkeit der cutanen Immunisierung zu ziehen war; immerhin konnte aber die Wirksamkeit einer solchen Behandlungsmethode nicht in Abrede gestellt werden.

Bei der Durchsicht der Wutliteratur fanden wir die Angabe von Högyes, daß die einmalige „endermatische Applikation“ von Virus fixe Hunde gegen eine subdurale Infektion mit Wutvirus schützte (Versuch 10 und 34). Ebenso zeigen die Immunisierungsversuche bei Kaninchen und Meerschweinchen von

## F. Vererbung der Immunität.

Wie bereits erwähnt, hat Högyes die Ansicht vertreten, daß bei allgemeiner Einführung der präventiven Schutzimpfung der Hunde gegen Lyssa die folgenden Hundegenerationen immer unempfindlicher würden, weil nach seinen Versuchen die Nachkommen gegen Wut immunisierter Hunde zumindest teilweise ebenfalls immun werden. Nachprüfungen von verschiedenen Autoren über die Immunität der Nachkommen lyssaimmuner Elterntiere lieferten zwar keine eindeutigen Ergebnisse; immerhin kann aber angenommen werden, daß die Immunität tatsächlich vererbt werden kann. Über die Bedingungen, unter welchen die Immunität auf die Nachkommen lyssaimmuner Tiere übertragen wird, liegen zum Teil grundsätzlich verschiedene Angaben vor. Nach den Untersuchungen von Ehrlich erfolgt die Übertragung der Immunität auf die Nachkommen allgemein nur von der immunisierten Mutter und zwar durch den Übertritt von Immunstoffen durch die Placenta und Milch. Diese Immunität, welche nur von kurzer Dauer ist und nicht auf die Enkel übergeht, ist demnach als eine passive Immunität aufzufassen, die mit echter Vererbung nichts zu tun hat. In Übereinstimmung mit Ehrlich zeigen die Versuche von Konrádi und Remlinger, daß bei der Übertragung der Lyssaimmunität auf die Nachkommen die vor der Konzeption oder während der Schwangerschaft immunisierte Mutter die wesentlichste, das auch hochimmunisierte Vatertier dagegen, wenn überhaupt, dann nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt. Nach den Untersuchungen von Konrádi wird aber bei der Lyssa die durch das Muttertier übertragene, mitunter jahrelang, allerdings nur in der ersten Generation nachzuweisende Immunität durch die Placenta, nicht durch die Milch vermittelt. Rabizide Substanzen im Serum von Nachkommen immuner Mütter konnten weder Konrádi noch Remlinger nachweisen. Prinzipiell im Gegensatz zu der Ansicht von Ehrlich und zu den Befunden von Remlinger und Konrádi stehen die Versuchsergebnisse von Tizzoni und Centanni, daß bei Lyssa eine echte Vererbung der Immunität vorzukommen scheint, bei der das Vatertier eine ganz bedeutende Rolle spielen soll, die immune Mutter dagegen keinen besonderen Einfluß auf die Immunität der Nachkommen ausübt. Versuche von Herrmann (3, 5) würden ebenfalls erkennen lassen, daß dem Vatertiere eine nicht unwesentliche Bedeutung bei der Vererbung der Lyssa zukommt, da die Nachkommen von immunen Kaninchenmüttern nur zum geringen Teile, die von immunen Eltern dagegen zum größten Teile gegen eine subdurale Infektion mit Straßenvutvirus immun gewesen sind. Auch eine Übertragung der Immunität auf die 3. Generation scheint möglich zu sein. Eine Klärung dieser Fragen muß wohl erst durch größer angelegte Versuche herbeigeführt werden, wie ebenfalls den interessanten Beobachtungen von Högyes und Konrádi über das Auftreten von abortiver Wut bei Hunden von immunen Müttern stammend (je ein Fall) nach Infektion mit Straßenvirus noch nachgegangen werden muß.

Ob die vererbte oder durch immune Mütter übertragene Lyssaimmunität bei Hunden bei der Bekämpfung der Lyssa durch Impfung eine Rolle spielen wird, muß daher erst durch Beobachtungen in der Praxis festgestellt werden.

die Schwere der Infektion, die Virulenz des infizierenden Virus und wahrscheinlich auch individuelle Eigenschaften des Impflings.

### E. Dauer der Immunität.

Die Dauer der relativen Immunität ist ebenso wie der Eintritt des Impfschutzes abhängig vom Impfverfahren, von der Schwere der Infektion und wahrscheinlich von individuellen Momenten. Ebenso wie der Eintritt wird auch das Abklingen der Immunität langsam erfolgen. Nach Högyes erwies sich ein von ihm mit mehreren Injektionen von lebendem Virus immunisierter Hund  $9\frac{1}{2}$  Jahre nach der Impfung noch gegen eine subdurale Infektion mit Straßenvirus als immun. In anderen Fällen war nach verschieden langer Vorbehandlung jedoch der beobachtete Impfschutz bedeutend kürzer, so daß Högyes im Durchschnitt die durch die Impfung erzielte Immunität mit  $4\frac{1}{2}$  Jahren berechnet. Ähnliche Feststellungen machte auch Babes, der aber auch nur eine einjährige Dauer (21% der geimpften Hunde) der Immunität und eine zweijährige in 33% der Fälle angibt. Nach einmaliger Impfung mit frischem Virus fixe beobachteten Schnürer und Kirschik bei Hunden eine Immunität von rund einem Jahr, Mießner und Baars von über einem Jahr. Bei einmaliger Impfung erzeugen japanische Impfstoffe nach Velu, Bigot und Eyraud nur eine kurz dauernde Immunität, wogegen Eichhorn und Lyon einen Impfschutz bei Hunden gegen eine intraokuläre Straßenvirusinfektion bei einer Impfung noch nach einem Jahre nachweisen konnten.

Über die Dauer der Immunität, vorgefunden unter praktischen Verhältnissen, berichtet die Veterinärschule in Kalkutta (FrCH 487e), daß ein Hund, der 6 Monate und 17 Tage nach der Impfung nach Umeno und Doi von einem wütenden Hunde gebissen worden war, an Lyssa verendete. Andererseits nehmen nach Beobachtungen in der Praxis als Dauer der Immunität bei einmal nach Umeno und Doi oder nach Kondo geimpften Hunden an (FrCH 487 i, k):

Das südmandschurische Institut für Infektionskrankheiten in Dairen: 6 Monate;

das staatliche Institut für Infektionskrankheiten in Tokio: 6 Monate bis zu einem Jahr;

das Kitasato-Institut für Infektionskrankheiten in Tokio und das Veterinärlaboratorium Tokio (Nishigahara): über 1 Jahr;

das bakteriologische Institut des Spitals in Dairen (Korea): 2—3 Jahre.

Nach Mulcahy dürfte der überwiegende Prozentsatz der nach Umeno und Doi geimpften Hunde länger als ein Jahr immun bleiben, wie dies auch Puntoni nach seiner aus 3 Injektionen bestehenden Impfung annimmt.

Über die Dauer der Immunität nach Impfung mit sicher abgetöteten Impfstoffen liegen Angaben, allerdings ohne zahlengemäße Begründung vor: von der Mulford Co. (Philadelphia) nach einmaliger Impfung: 6 Monate, von Hempt (3 Injektionen seines Äther-Glycerin-Carbolimpfstoffes) rund ein Jahr (FrCH 487c).

Für praktische Zwecke dürfte es sich aus verschiedenen Gründen empfehlen, zunächst an der einjährigen Dauer des Impfschutzes festzuhalten. Demgemäß sollte eine Wiederholung der präinfektionellen Impfung nach einem Jahre vorgenommen werden. Daß eine derartige Wiederholung der Impfung im allgemeinen auch tatsächlich in der Praxis erfolgt, ist mehr als zweifelhaft.

### G. Prüfung der Immunität.

Alle bisher vorgebrachten Beobachtungen und Zahlen ergeben kein vollständig klares Bild von der Stärke der Immunität, von ihrem Eintreten und von ihrer Dauer, hervorgerufen durch die verschiedenen Immunisierungsverfahren. Diese Unklarheiten sind wesentlich bedingt durch die Art des Prüfungsverfahrens (Art und Menge des infizierenden Virus, Einverleibungsort, Art und Menge der Kontrolltiere, Beobachtungsdauer), sowie durch die Tatsache des langsamen Eintrittes und Abklingens der Immunität.

Die experimentelle Prüfung der Immunität bei gegen Lyssa schutzgeimpften Hunden wird durchaus verschieden vorgenommen und es konnte bisher keine Einigung darüber erzielt werden, welche Infektionsmethode zu verwenden ist, um den erreichten Impfschutz nachzuweisen. Während einerseits die Ansicht vertreten wird, daß die experimentelle Lyssainfektion der Hunde den praktischen Verhältnissen möglichst nahekommen soll, wird andererseits und neuerdings von Herrmann (2) und Reichel gefordert, daß zur Prüfung der Immunität bei Hunden die schwersten Infektionsbedingungen gewählt werden müssen, eine Forderung, welche wohl bei keiner anderen Schutzimpfung gegen Menschen- oder Tierseuchen aufgestellt wird und auch eingehalten werden könnte. Es ist ja auch mehr als fraglich, ob der für praktische Verhältnisse sicher ausreichende Impfschutz der Blatternimpfung auch gegen die schwerste Infektion, etwa durch intravenöse Einverleibung des Blatternvirus in Erscheinung treten würde.

Schnürer (1) hat 1905 schon die Ansicht vertreten, daß zwar vom streng wissenschaftlichen Standpunkt die Unempfänglichkeit der immunen Hunde auch gegen die subdurale Infektion gefordert werden muß, daß aber die intramuskuläre Infektion mit Straßenvirus zur Prüfung der Verlässlichkeit eines Schutzimpfverfahrens gegen Lyssa für praktische Zwecke ausreichend ist.

Zwischen den schadlos vertragenen und andererseits absolut tödlichen Infektionen gibt es sicher zahlreiche Fälle, bei welchen der Ausbruch der Erkrankung sozusagen auf der Schneide steht und bei denen schon eine geringe Erhöhung der Widerstandskraft den Ausbruch der Krankheit verhindern kann. Diese Fälle dürften aber unter praktischen Verhältnissen eine verhältnismäßig große Zahl darstellen, und deren geringe, in der Praxis aber ausreichende relative Immunität würde durch eine allzu strenge Prüfung verschleiert werden. Tatsächlich scheint daher die Methode der intramuskulären Infektion mit Straßenvirus die Methode der Wahl geworden zu sein (Jos. Koch, Pokschischewski, Gieße, Mießner und Baars, Karmann u. a. m.).

Es erscheint aber auch eine zweite Form der Immunitätsprüfung, nämlich die zu prüfenden Hunde den Bissen künstlich oder natürlich an rasender Wut erkrankter Hunde auszusetzen einwandfrei, vorausgesetzt, daß von den immunisierten Hunden keiner, von den nicht geimpften gebissenen Kontrollhunden dagegen ein Prozentsatz an Lyssa verendet, welcher dem bei der natürlichen Infektion möglichst nahekommt.

Alles in allem kann daher bei der Wut, wie bei allen Infektionskrankheiten eine sichere Entscheidung über den Wert der Wutschutzimpfung schließlich und endlich nur durch die Erfahrung in der Praxis gefunden werden. Die beiden Hauptforderungen, welche an jedes Impfverfahren zu stellen sind, nämlich Unschädlichkeit und Wirksamkeit sind gerade bei der Wutschutzimpfung

der Hunde in einem Ausmaße erfüllt, wie es bei allen anderen jetzt anerkannten Impfmethode bei Menschen und Tieren vor ihrer praktischen Einführung selten der Fall war (Blattern, Wutimpfung beim Menschen, Schweinerotlauf, Milzbrand, Typhus). Tatsächlich haben auch schon ganze Länder (Japan, Nordamerika, Österreich, Portugal, Italien, Deutschland u. a.) die experimentellen Grundlagen als ausreichend erachtet, die Wutschutzimpfung der Hunde zur praktischen Durchführung zuzulassen, zu empfehlen (1. Welttagung über Lyssa, Paris [MRV 10], Schnürer [2] und Wehrle [2]) oder sogar anzuordnen und es liegen daher gegenwärtig schon verhältnismäßig große Zahlen vor.

Daß jedoch durch diese Erfahrungen jetzt schon alle Fragen der Wutschutzimpfung bei Hunden als Mittel zur Bekämpfung der Seuche und zum individuellen Schutze gelöst sind, kann niemand erwarten, der die verhältnismäßig kurze Zeitspanne der praktischen Hundeimpfung (kaum ein Jahrzehnt) mit den Zeiträumen vergleicht, die zur richtigen Einschätzung des Wertes eines Impfverfahrens, wie etwa bei Blattern, Typhus, Schweinerotlauf, Wutschutzimpfung des Menschen notwendig waren.

#### IV. Ergebnisse der Wutschutzimpfung der Hunde in der Praxis.

Die praktischen Ergebnisse der Wutschutzimpfung des Hundes sind gegenwärtig sehr schwer richtig zu beurteilen. Die Verhältnisse gestalten sich hier ebenso verwickelt wie bei allen anderen Impfverfahren gegen die verschiedenen Infektionskrankheiten in den ersten Jahren, ja Jahrzehnten nach ihrer Einführung in die Praxis. Zunächst zeigt die Wut wie jede andere Epidemie in ihrem natürlichen Ablaufe einen Höhepunkt, von dem aus sie ohne weiteres menschliches Zutun abnimmt und zeitweise oder dauernd vollständig verschwindet. So hörten ja auch die großen Wutepidemien in früherer Zeit, als man über die Entstehung und Verbreitung und demgemäß auch über die Bekämpfung ganz abenteuerliche Vorstellungen hatte (H. Fröhner), schließlich zumindestens auf Jahre von selbst auf. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit irgendeiner Bekämpfungsmaßregel ist diese Tatsache nicht zu übersehen. Außerdem werden vielfach, wo Wutschutzimpfungen bei Hunden durchgeführt werden, auch noch andere Maßnahmen getroffen wie Maulkorb- und Leinenzwang, Hundesperre, Beseitigung herrenloser Hunde, so daß der Anteil an dem Erfolge, den eine dieser Maßnahmen allein bewirkt hat, nicht zu bestimmen ist. Bleiben wutgeimpfte Hunde weiter gesund, so fehlt weiterhin häufig der Beweis, daß sie überhaupt in Infektionsgefahr gekommen sind, d. h. durch einen wütenden Hund gebissen wurden; und wenn schon ein solcher Biß feststeht, ist seine Infektiosität keineswegs ohne weiteres erwiesen, da von den gebissenen Hunden bekanntlich auch ohne Impfung höchstens nur 30—40% tatsächlich erkranken. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht ein Versuch von Remlinger (B 266), der feststellt, daß die Virulenz des Speichels besonders bei den ersten Bissen ausgesprochen ist, bei weiteren Bissen abnimmt. Damit hängt offenbar auch die Beobachtung desselben Forschers zusammen, daß vermehrte Speichelabsonderung (Pilocarpin) die Virulenz des Speichels verringert, selbst ganz aufhebt. Anscheinend ein Gegenspiel zu den Beobachtungen bei Gift-

schlangen, deren Speichel gleichfalls besonders bei den ersten Bissen das Gift enthält. Übrigens macht auch Schweinburg (6) eine hierher gehörige Andeutung: Von 12 durch einen und denselben wütenden Hund, zum Teil sogar sehr schwer gebissenen Personen stirbt nur die zuerst gebissene Frau trotz rechtzeitig erfolgter Schutzimpfung.

Große, geradezu unüberwindliche Schwierigkeiten bei der Beurteilung der praktischen Ergebnisse bietet ferner der Umstand, daß zur Hundeimpfung ebenso wie bei der Menschenimpfung sehr zahlreiche Verfahren und verschiedene Impfstoffe verwendet werden, ohne daß in den Veröffentlichungen, besonders aber in den Referaten, auf Art des Virus, Herstellung der Impfstoffe und Dosierung Rücksicht genommen würde. Schließlich wird nicht immer eine scharfe Trennung von prä- und postinfektionell geimpften Hunden durchgeführt. Falls aber diese Trennung schon erfolgt, wird bei den postinfektionell geimpften und trotzdem wütend gewordenen Hunden das langsame Eintreten der Immunität (Ende der 3. Woche) und die oft kurze Inkubationszeit der Straßenvirus-erkrankung nicht berücksichtigt, also die sog. reduzierte Mortalität wie bei Menschenimpfungen nicht in Rechnung gezogen. Und noch ein Punkt! Durch die Impfungen wird die Aufmerksamkeit der Hundebesitzer auf ihre Schützlinge und die sie bedrohende Wutgefahr gelenkt und wach erhalten und es wird, falls die geimpften Hunde gekennzeichnet (etwa durch eine Marke) oder in eigene Verzeichnisse (Kataster) aufgenommen werden, Ordnung in die gesamte Hundehaltung gebracht. Aufmerksamkeit und Ordnung sind aber die Grundpfeiler jeder Seuchentilgung und für sich allein vielfach imstande, die Zahl der Erkrankungen wesentlich herabzusetzen.

Die Wirksamkeit der Wutschutzimpfung kann in verschiedener Weise festgestellt werden: 1. Durch Vergleich der Erkrankungszahlen bei geimpften und nicht geimpften Hunden. 2. Durch Absinken der Erkrankungszahlen bei Mensch und Tier. 3. Durch das sofortige Aufhören einer Epidemie oder durch das Verschontbleiben der geimpften Hunde in gefährdeten Gegenden. 4. Durch genau beobachtete Einzelfälle. 5. Durch den allgemeinen Eindruck bei Fachleuten und Laien. Selbstverständlich können diese einzelnen Feststellungen untereinander nicht die gleiche Beweiskraft beanspruchen.

Zum Vergleiche der Erkrankungszahlen bei ungeimpften und prä- und postinfektionell geimpften Hunden können vor allem die großen Zahlen Japans dienen. In den Fragebeantwortungen für die Pariser Wuttagung (1927) berichtet das Bureau de la police metropolitaine, Tokio, daß in der Präfektur Tokio sich in den Jahren 1919—1926 bei insgesamt 215 076 geimpften Hunden (Carbol-Glycerin-Virus fixe, Kaninchen, einmalige Impfung, s. k., 2—6 ccm, virulent s. d. bei Kaninchen) 175 Wutanfälle (0,08%) ereignet haben; von diesen 175 Hunden trat aber die Wut bei 24 innerhalb der ersten 20 Tage nach der Impfung auf (diese Angabe liegt nur für die Jahre 1924 und 1925 vor), so daß nach Hata die Vermutung berechtigt ist, daß es sich in diesen Fällen um postinfektionelle Impfungen handelt, die reduzierte Mortalität betrüge dann nur 0,07%. Da jedoch anscheinend keine Untersuchungen darüber angestellt worden sind, ob bei diesen 24 Hunden das verwendete Virus fixe oder Straßenvirus durch einen vor der Impfung erfolgten Biß die Krankheit ausgelöst hat, wäre der Einwand noch gestattet, daß es sich zumindest bei einem Teile dieser 24 Hunde um Virus fixe-Wut gehandelt haben könnte. Im Departement

Kanagawa (Yokohama, Tabelle 2) kamen nach dem Berichte des Kitasato-Institutes in Tokio bei 57 544 in den Jahren 1918—1926 geimpften Hunden 10 Wutfälle (0,017%) innerhalb der nächsten 7—15 Tage nach der Impfung vor (reduzierte Mortalität 0%), Hata, der die gleichen Zahlen, jedoch nur bis zum Jahre 1922 bringt, erwähnt ausdrücklich, daß von diesen 10 Wutanfällen 9 im Jahre 1920 bei einer Reihe von 387 Hunden sich ereigneten, daß aber der Impfstoff für diese Hunde nicht von Umeno, sondern „by officials of the Kanagawa prefecture“, hergestellt worden war. Kondo teilt in einem Briefe an Eichhorn (3) vom 27. 2. 1928 mit, daß in ganz Japan von 1919—1927 989 959 Hunde mit einem Verluste von 217 Hunden an Wut (0,02%) geimpft worden sind. In Detroit (Eichhorn [5]) wurden 1924—1927 12 918 Hunde geimpft (Carbol-Glycerin-Virus, s. k. eine Injektion, 5 ccm) mit 6 Wutfällen (0,074%). Demgegenüber beträgt die Erkrankungszahl bei nicht geimpften 30 232 Hunden in dem Gebiete der Präfektur Tokio (FrCH 487 k) 1919—1926 1528 (5%), in einzelnen Jahren aber bedeutend mehr: 1924 15,39%, 1925 10,98%. Merkwürdigerweise steigt in diesen beiden Jahren der Hundertsatz der Erkrankungen der geimpften Hunde auf 0,17% und 0,10% gegen den früher erwähnten Durchschnitt von 0,08%, was wohl für eine besondere Virulenz des Straßenvirus in diesen beiden Jahren spricht. Weitere Vergleichszahlen bei den nicht geimpften Hunden lassen sich bei Hata allerdings nur für die Jahre 1918 und 1919 gewinnen, für welche die schätzungsweise Gesamtzahl der Hunde in Yokohama und Tokio mit 30 000 und 15 000 angegeben wird; nach Abzug der in diesen Jahren Geimpften von dieser Gesamtzahl ergeben sich die Zahlen für die nicht geimpften Hunde (8356 und 13 835), von denen 206 und 449 (2,47% und 3,2%) der Wut zum Opfer fielen. Ferner kann aus einer weiteren Angabe bei Hata, daß die Zahl der 1919—1922 in Tokio und Yokohama geimpften Hunde zwei Drittel (104 629), die der ungeimpften ein Drittel ausmacht (52 000), wovon die geimpften 41, die ungeimpften 1699 an Wut verloren, errechnet werden, daß 3,2% Wutfälle bei nicht geimpften, 0,039% bei geimpften gegenüberstehen. In Detroit (Nordamerika) starben 1924—1926 von 34 164 ungeimpften Hunden 200 = 0,58% an Wut (Eichhorn [3]), während von 12 918 geimpften Hunden nur 0,047% der Krankheit zum Opfer fielen. Man mag die Unterschätzung der Gesamtzahl der nicht geimpften sowie der Wutfälle unter diesen noch so hoch anschlagen, man mag die Zahl der ungeimpften Hunde verdoppeln und — was wenig wahrscheinlich ist — die Zahl der Erkrankungen als richtig ansehen — sicher sind nicht alle zur Kenntnis der Behörde gekommen —, man mag bemängeln, daß nicht lizenzierte Straßenhunde weitaus häufiger einer Wutinfektion ausgesetzt sind als beaufsichtigte, behütete, lizenzierte Hunde (Rabiesproblem siehe Literaturangabe) und daß bei der Zahl der geimpften Hunde in den einzelnen Jahren eine jährliche Wiederholung der Impfung nicht vermerkt ist und daher die Schlußzahlen die Impffzahlen, aber nicht die Anzahl der Hunde darstellen, so bleibt noch immer eine Spannung der Todesfälle bei geimpften und ungeimpften, die einen Zufall oder einen Irrtum wohl als ausgeschlossen erscheinen lassen. Sehr bedauerlich ist, daß keine der Zahlen über die Wutfälle bei geimpften Hunden zwischen sicher prä- und sicher postinfektionellen Impfungen unterscheidet. Die große Schwierigkeit einer solchen Unterscheidung im Einzelfalle in der Praxis dürfte wohl diesen Mangel verständlich machen.

Ein Absinken der Seuchenzahlen bei Tier und Mensch durch die Impfung ist von vornherein nur zu erwarten, wenn in größeren Gebieten die Impfung strenge und durch längere Zeit fortgesetzt und alle, oder doch die übergroße Mehrzahl der Hunde bei der Impfung erfaßt werden. Tatsächlich ergibt sich auch in den Berichten des Kitasato-Institutes über das Departement Kanagawa (Tabelle 2, S. 603), daß nach dem Einsetzen der Impfung im Jahre 1918 (6644 Hunde) von rund 15 000 Hunden (Hata) die Wutzahlen bei Hunden von 206 (1918) auf 43 im Jahre 1919, beim Menschen (exposed to rabies) von 318 auf 73 zurückgingen. Ein Absinken der Impfungen 1920 auf 2927 führt im nächsten Jahre bereits zu einer leichten Erhöhung der Erkrankungen bei Hunden (62) und der gefährdeten Menschen (85). Die im Jahre 1921 wieder in größerem Umfange erfolgten Impfungen (11 338 Hunde) läßt die Erkrankungen bei Hunden auf

Tabelle 2. Ergebnisse der Wutschutzimpfung der Hunde im Departement Kanagawa (Yokohama).

| Jahr  | Zahl der geimpften Hunde | Zahl der Hunde mit Wut       |       |                            |   | Zahl der nicht-geimpften Hunde mit Wut | Zahl der gefährdeten Menschen |
|-------|--------------------------|------------------------------|-------|----------------------------|---|--|-------------------------------|
|       |                          | in 2 Wochen nach der Impfung |       | Tod innerhalb eines Jahres |   |  |                               |
|       |                          | Zahl                         | ‰     | Zahl                       | ‰ |  |                               |
| 1916  | —                        | —                            | —     | —                          | — | 131                                    | 178                           |
| 1917  | —                        | —                            | —     | —                          | — | 146                                    | 138                           |
| 1918  | 6 644                    | —                            | —     | —                          | — | 206                                    | 318                           |
| 1919  | 9 150                    | —                            | —     | —                          | — | 43                                     | 73                            |
| 1920  | 2 927                    | 1 <sup>1</sup>               | —     | —                          | — | 44                                     | 62                            |
| 1921  | 11 338                   | 9                            | 0,794 | —                          | — | 62                                     | 85                            |
| 1922  | 8 300                    | —                            | —     | —                          | — | 14                                     | — <sup>2</sup>                |
| 1923  | 1 700                    | —                            | —     | —                          | — | 21                                     | — <sup>2</sup>                |
| 1924  | 3 234                    | —                            | —     | —                          | — | 268                                    | 334                           |
| 1925  | 10 137                   | —                            | —     | —                          | — | 500                                    | 587                           |
| 1926  | 4 114                    | —                            | —     | —                          | — | 171                                    | 181                           |
| Total | 57 544                   | 10                           | 0,173 | —                          | — | 1 606                                  | 1 956                         |

14 absinken. Die wiederholten Erdbebenkatastrophen waren selbstverständlich für das Impfgeschäft recht abträglich (1923 nur 1700 Hunde) und begünstigten durch die begreifliche Unordnung die Verbreitung der Wut, so daß im Jahre 1924 schon 268 Wutfälle bei Hunden und 334 gefährdete Menschen gemeldet wurden. Im Jahre 1925 setzt die Impfung bei 10 137 Hunden wieder stärker ein, bei einer Erkrankungsziffer von 500 Hunden und 587 gefährdeten Menschen. Im nächsten Jahre (1926): 171 Wutfälle beim Hunde, 181 gefährdete Menschen. Es ist schwer anzunehmen, daß dieses dreimalige Zusammentreffen von steigenden Impffzahlen und absinkenden Krankheitsfällen auf natürliche, zufällig mit der Impfung zusammenfallende Seuchenschwankungen beruhe. Eine strengere Durchführung veterinärpolizeilicher Maßnahmen angesichts der zunehmenden Wutfälle kann gleichfalls kaum zur Erklärung herangezogen werden, da die Vorschriften über die wirksamsten veterinärpolizeilichen Maßnahmen: Tötung gebissener und ansteckungsverdächtiger und herrenloser Hunde in Japan nicht bestehen. Ähnlich liegen auch die Verhältnisse im Departement von Tokio

<sup>1</sup> Nach Hata.

<sup>2</sup> Protokolle durch das Erdbeben vernichtet.

nach den Berichten des gleichen Institutes (Tabelle 3. S. 604) hinsichtlich der Erkrankungen beim Hunde; nur die Zahl der „personnes exposed to rabies“ zeigt ein eigentlich unverständliches ständiges Ansteigen von 2356 im Jahre 1919 auf 2867 im Jahre 1922 und 5494 im Jahre 1926. Diese Zahlen, die sich nur auf das Departement von Tokio beziehen, sind aber mit denen von Hata nicht in Einklang zu bringen, nach welchen in ganz Japan die Zahl der Menschen, gebissen durch wütende Tiere im Jahre 1919 1370 und 1922 1463, also fast die Hälfte der vom Kitasato-Institute angeführten, gefährdeten Menschen beträgt. Richtig allerdings ist, daß der Vergleich der Durchschnittszahlen vor der Impfung (1916, 1917, 1918) und der Jahre 1923, 1924, 1925, 1926 (Zwangsimpfung seit 1923) nicht zugunsten der Impfung spricht: Im Departement Tokio stehen 465 wütende, nicht geimpfte Hunde vor der Einführung der freiwilligen Impfung (1919), 404 Wutfällen nach Einführung der Zwangsimpfung

Tabelle 3. Ergebnisse der Wutschutzimpfung der Hunde im Departement Tokio.

| Jahr  | Zahl der geimpften Hunde | Zahl der Hunde mit Wut       |       |                            |       | Zahl der nicht-geimpften Hunde mit Wut | Zahl der gefährdeten Menschen |
|-------|--------------------------|------------------------------|-------|----------------------------|-------|--|-------------------------------|
|       |                          | in 2 Wochen nach der Impfung |       | Tod innerhalb eines Jahres |       |  |                               |
|       |                          | Zahl                         | ‰     | Zahl                       | ‰     |  |                               |
| 1916  | —                        | —                            | —     | —                          | —     | 428                                    | ?                             |
| 1917  | —                        | —                            | —     | —                          | —     | 456                                    | 2 018                         |
| 1918  | —                        | —                            | —     | —                          | —     | 511                                    | 2 094                         |
| 1919  | 16 165                   | 13                           | 0,866 | 1                          | 0,061 | 449                                    | 2 356                         |
| 1920  | 15 928                   | —                            | —     | 3                          | 0,195 | 262                                    | 2 286                         |
| 1921  | 22 385                   | 6                            | 0,223 | —                          | —     | 358                                    | 2 909                         |
| 1922  | 19 943                   | 4                            | 0,200 | 14                         | 0,702 | 192                                    | 2 867                         |
| 1923  | 19 959                   | —                            | —     | 7                          | 0,351 | 119                                    | 2 453                         |
| 1924  | 24 150                   | 7                            | 0,289 | 29                         | 1,201 | 690                                    | 2 953                         |
| 1925  | 41 877                   | 13                           | 0,310 | 32                         | 0,764 | 456                                    | 4 510                         |
| 1926  | 44 903                   | 5                            | 0,111 | 26                         | 0,557 | 354                                    | 5 494                         |
| Total | 205 310                  | 48                           | 0,233 | 112                        | 0,546 | 4 275                                  | 29 940                        |

gegenüber. Im Departement Kanagawa 138 Wutfälle bei Hunden und 158 gefährdeten Menschen 1916 und 1917, dagegen 245 wütende Hunde und 367 gefährdete Menschen nach Einführung der Zwangsimpfung (1923—1926). Die Protokolle des Jahres 1923 für die Menschen sind durch das Erdbeben vernichtet worden. Für ganz Japan (29 Präfekturen) berichtet der Annual Report in den Jahren 1922—1926 an Wutfällen (meist bei Hunden) 1046, 2702, 3277, 3168, 1834 trotz steigender Impffzahlen für die gleichen Jahre von 58 222; 116 084; 194 280; 254 317; 234 689. Jedoch aus diesen Tatsachen ohne weiteres auf die Unwirksamkeit der Impfung schließen zu wollen, erscheint doch nicht gerechtfertigt. Es ist vor allem nicht anzunehmen, daß die Zwangsimpfungen auch tatsächlich überall restlos durchgeführt worden sind. In Kanagawa weist das Jahr 1923 den geringsten Impfstand (1700) in den 9 Jahren (1918—1926) auf. Selbst das Jahr 1925 mit dem bisherigen Höchststand (10 137 Impfungen) steht hinter dem Jahre 1921 (vor der Zwangsimpfung) mit 11 338 Impfungen zurück. Zudem schätzt Hata die Gesamtzahl der Hunde in der Präfektur in Kanagawa bereits im Jahre 1918 auf 15 000. Diese Zahl dürfte wohl seit 1918 wesentlich größer geworden sein, wird aber niemals von der Zahl der Impfungen auch nur

annähernd erreicht. Außerdem aber sind von der Zwangsimpfung ausgenommen: alte Hunde, ferner Hündinnen ein Monat vor und nach der Geburt, Hunde mit gewissen (?) Krankheiten und schließlich alle Hunde unter 4 Monate. Die Zwangsimpfung ist also von vornherein keineswegs lückenlos. Außerdem ist aber andererseits die postinfektionelle Impfung, dazu noch ohne Beschränkung der Zeit nach dem Bisse, gestattet, eine genauere Zeitangabe über die Sperre solcher Hunde fehlt. Dazu kommt noch, daß über die praktische Durchführung der Impfung in Japan, also über die Organisation, nur wenig im Schrifttum zu finden ist. Nur Hata erwähnt, daß die Impfungen in Tokio und Kanagawa bezirksweise vorgenommen werden und daher Hunde aus nicht durchgeimpften Bezirken in bereits durchgeimpfte gebracht und so der Impfung entzogen werden können. Von einer Behinderung einer solchen Hinterziehung durch Kennzeichnung der Hunde etwa durch Impfmacken und von einer Überprüfung des Hundbestandes und von tatsächlich erfolgten Wiederholungen der Impfung jedes Jahr verlautet nichts. Weiterhin besteht nach den Mitteilungen des genannten städtischen Polizeibureaus (Tokio) in Japan keine Vorschrift, daß von wütenden Hunden gebissene oder sonstwie ansteckungsverdächtige Hunde vertilgt werden müssen, ebenso scheinen herrenlose Hunde nicht beseitigt zu werden, wie aus den Zahlen der gleichen Behörde hervorgeht, die vor der Impfung (1916—1922) einen durchschnittlichen Bestand von 200, nach der Impfung (1923—1925) von 288 „chiens sauvages“ ausweisen. Ferner darf auch bei den Schlußfolgerungen aus den Seuchenzahlen nicht übersehen werden, daß Naturereignisse wie gewaltige Erdbeben der strengen Durchführung behördlicher Maßnahmen fast unüberwindliche Schwierigkeiten bereiten können. Schließlich sei in diesem Zusammenhange auf die Tatsache verwiesen, daß auch bei Schweinerotlauf trotz der einwandfrei wirksamen, im großen Maßstabe durchgeführten und alljährlich wiederholten Impfung die Gesamtseuchenzahl weder in Deutschland noch in Österreich ein merkbares Absinken zeigen, worauf bereits 1912 Nevermann und Wiemann und neuerdings Schnürer (3) aufmerksam macht. Allerdings ist der Rotlauf eine „Bodenkrankheit“, bedingt also in gewissen Gegenden ständige Ansteckungsgefahr, während die Wutkrankheit fast stets von außen her in ein Land eindringt. Auch wechseln die Schweinebestände weitaus rascher als die Hundebestände — kurz, es läßt sich ein zwingender Schluß auf die Wirksamkeit irgendeiner Maßregel bei der Seuchenbekämpfung nur dann ziehen, wenn alle Umstände, die für das Entstehen und für die Verbreitung als maßgebend bekannt sind, genau berücksichtigt werden und vielleicht auch da nicht immer, da es außer den bekannten Umständen noch andere, wichtige wie Klima, Bodenbeschaffenheit, Art der Ernährung, Nutzung und Haltung, Volkssitten usw. geben kann, deren Bedeutung in dieser Hinsicht unbekannt oder zumindest schwer abzuschätzen sind. Aus dem Nichtabsinken der Wutzahlen in Japan trotz umfangreicher individuell wirksamer Impfungen läßt sich unseres Erachtens nur der eine Schluß ziehen, daß die Impfung nur bei gleichzeitiger Anwendung veterinärpolizeilicher Maßnahmen ihre Wirksamkeit entfalten kann, wie wir ja auch bei der anerkannt wirksamen Blatternimpfung keineswegs auf andere Maßregeln, wie Absperrung verseuchter Gegenden und erkrankter Personen, Desinfektion usw. verzichten. Dagegen berichtet Santos (Coimbra, Portugal), daß durch die Impfung von rund 36 000 Hunden bei einer Gesamtzahl von etwa 150 000 Hunden,

die Zahlen der in den antirabischen Instituten von Lissabon und Coimbra behandelten Menschen sehr beträchtlich abgenommen haben und die Wut bei Hunden in früher stark verseuchten Gegenden (Mirandala, Aveiro, Corviahao, Serpa, Braganza usw.) verschwunden ist. Die veterinärpolizeilichen Vorschriften seien während dieser Zeit nicht strenger angewendet worden als bisher. Zwar bezieht sich das von Santos beigebrachte Zahlenmaterial nur auf den Zeitraum von 1926—1929 und auf Impfstoffe verschiedener Herkunft; immerhin ist aber das Absinken der im Instituto de Patologia geral in Coimbra behandelten Personen: 1925 178; 1927 333; 1928 129 bei verstärkter Hundeimpfung 1927 und namentlich 1928 auffallend. In Coimbra selbst, wo 1928 fast 4000 Hunde geimpft worden sind, sank die Zahl der gebissenen Personen von 161 (1927) auf 44 (1928). Im Juli 1929 standen in Coimbra nur 3, in Lissabon 20 und in Porto 15 in antirabischer Behandlung, so daß im gegenwärtigen Augenblicke (25. Juli 1929) in Portugal das Wutproblem nicht bestehe (Santos).

Über wesentlich geringere aber immerhin beachtenswerte Zahlen verfügt Mulcahy: In Orange (Nordamerika) ereigneten sich 1923 13 Wutfälle beim Hunde. Im März 1924 Zwangsimpfung von 900 Hunden (einmalige Impfung, Carbol-Glycerin-Virus, s. k. 5 cem). 1924: 7 wütende Hunde, nur herrenlose Straßenhunde und nicht geimpfte Hunde betreffend. 1925 (bis September) ein Straßenhund, eine Katze; ein im August 1924 geimpfter Hund stirbt im Mai 1925 an stiller Wut. Burris berichtet aus Caddo Parish (Nordamerika), daß nach der Impfung von 3500 Hunden nur 4 Wutfälle, darunter bei zwei wahrscheinlich postinfektionell geimpften sich ereignet haben, während im Vorjahr 167 Wutfälle aufgetreten waren.

Boughton berichtet über die Wutbekämpfung in Port-au-Prince (Haiti) in den Jahren 1926—1928. Wut, meist in der stillen Form, ist sehr verbreitet, da ganze Horden streunender Hunde vorhanden. Seit Oktober 1926 besteht die Vorschrift, daß alle Hunde vor der Lizenzierung schutzgeimpft sein müssen. Eine Impfung (ohne Angabe der Herkunft und Eigenschaften der Vaccine). Von Oktober 1926 bis 30. September 1928 714 Hunde geimpft; ist nur ein Bruchteil der in der Stadt vorhandenen Hunde. 4632 Straßenhunde wurden vertilgt. Von den 367 in der Zeit 1926—1927 geimpften Hunden starben 2 an Wut, einer im Oktober 1926 geimpft und Mitte Juni 1927 von einem unbekanntem Hunde schwer gebissen, der zweite 70 Tage nach der Impfung, Infektion unbekannt. Im Jahre 1927/28 konnte von 347 geimpften Hunden trotz sorgfältiger Nachforschung kein Wutfall ausfindig gemacht werden. Boughton ist nach diesen Erfahrungen überzeugt, daß zur vollständigen Bekämpfung der Wut die Zwangsimpfung aller Hunde notwendig ist. Zur Beurteilung der Sachlage fehlen allerdings Angaben über die Zahl der Wutfälle unter den nicht geimpften Hunden, die ja weitaus die Mehrzahl ausmachten. Boughton berichtet nur, daß 1926/27 36 Hundehirne (19 Negri-positiv) und 1927/28 19 Gehirne (12 positiv) im Generalspital untersucht worden sind.

Über die Verbreitung und Bekämpfung der Wut in Springfield (Illinois U.S.A.) berichtet Hull. Von Oktober 1927 bis Oktober 1928 in Illinois 1200 wütende Hunde. Schätzungsweise sind seit 1924—1928 125 000 Hunde geimpft worden (vermutlich mit Canin vaccine Lederle, New York). Die Gesamtzahl der Hunde ist mehrfach größer. Die Geschichte von 452 wütenden Hunden konnte im Laboratorium von Springfield erhoben werden. 18 von diesen waren geimpft,

10 von diesen 18 waren aber schon 1 Monat nach der Impfung (darunter einer noch am Tag der Impfung, 2 am 1. und 4. Tag) an Wut erkrankt, also wie Hull vermutet, während der Inkubationszeit geimpft worden.

Über das Aufhören von lokalen Wutepidemien und das Ausbleiben von Erkrankungen in gefährdeten Gegenden nach der Impfung liegen gleichfalls einige Angaben vor. Nach Corwin gelang es in Connecticut (Nordamerika) eine Wutepidemie durch Impfungen (post- und präinfektionell) von 1600 Hunden zum Stillstand zu bringen, wobei geimpfte, nachträglich gebissene, sowie ungeimpfte, von einem wütenden Hund gebissene in Abänderung der bestehenden Vorschriften nicht vertilgt werden mußten, wenn die Impfung innerhalb der drei ersten Tage nach dem Bisse erfolgte oder begonnen wurde. Solche Hunde müssen bis zur schriftlichen Freilassung durch den Commissioner of domestic animals in Sperre gehalten werden. Das tschechoslowakische Landwirtschaftsministerium gestattet neuerdings (1928) nach einer gut verlaufenen Probeimpfung einiger tausend Hunde die allgemeine Impfung durch Amtstierärzte, in besonderen Fällen sogar die Zwangsimpfung aller in einem bestimmten Gebiete vorhandener Hunde. Tatsächlich wurden hierauf im Bezirke Taus in 24 Gemeinden und Siedlungen 869 Hunde der Zwangsimpfung unterzogen, weil sich in dieser Gegend in zwei Monaten 61 Wutfälle ereignet hatten. Nach der Impfung (einmalige Injektion entsprechend abgetöteten Carbolvirus) ereignete sich kein weiterer Wutfall. In der Umgebung von Zittau i. Sa. (Granz) wurden im Mai 1927 400 Hunde zwangsweise mit Lyssin nach Mießner ohne Unfall geimpft und es ereignete sich weiter in den so gefährdeten Orten kein Wutfall mehr. Laja berichtet aus Estland, daß in Gebieten, in denen veterinärpolizeiliche Maßnahmen allein nicht den gewünschten Erfolg hatten, erst durch die Impfung (nach Högyes, Kondo oder mit frischem 10% Virus) in größerem Umfange (800 Hunde) zusammen mit den veterinärpolizeilichen Vorschriften die Seuche in kurzer Zeit erlosch.

Gute Ergebnisse bei genauer beobachteten Einzelfällen berichtet Mulcahy. In Connecticut (Nordamerika) sind bis 1924 1600 Hunde freiwillig geimpft worden (einmalige Impfung s. k. 5 ccm Carbol-Glycerin-Virus). 6 geimpfte Hunde, von wütenden Hunden gebissen, blieben gesund. In einem weiteren Falle biß ein und derselbe sicher wütende Hund zwei ungeimpfte und einen geimpften Hund. Dieser war nach zwei Jahren noch gesund, die zwei ungeimpften starben an Wut. In Orange (Nordamerika) wurden von 2000 geimpften Hunden zwei von wütenden Hunden gebissen, blieben aber gesund. Nach Kingsburry (FrCH 539) wurden in Kuala Lumpur (Singapore) von 20 Hunden nur 18 geimpft, weil zwei zur Zeit der Impfung nicht auffindbar waren. Einige Monate später ereignete sich in diesem Dorfe ein Wutfall; er betraf einen der beiden ungeimpft gebliebenen Hunde. Das Pasteur-Institut in Jerusalem (FrCH 4871) nahm die präinfektionelle Impfung bei 31 Hunden (5malige Injektion, Impfstoff Semple) vor. Trotz starker Ansteckungsgefahr kein Wutfall unter den geimpften Hunden. Über eine Reihe sehr überzeugender Einzelfälle berichten auch Eichhorn und Lyon (2). Diese wenigen, in Anbetracht des großen Umfanges der Impfungen in einigen Ländern geradezu dürftigen Beobachtungen leiden noch sehr in ihrer Beweiskraft, da die näheren Umstände der beschriebenen Fälle, namentlich aber die seit der Impfung bis zum möglicherweise infizierenden Biß verfllossene Zeit vielfach nicht angegeben werden. Im übrigen

ist aber die Seltenheit solcher veröffentlichter Beobachtungen kein Beweis für die Seltenheit solcher Vorkommnisse überhaupt, sie gelangen wahrscheinlich nur selten zur Kenntnis der Behörden und der Öffentlichkeit.

Außer diesen durch Zahlen zum Teil wenigstens einigermaßen belegten Beobachtungen finden sich im Schrifttum aber zahlreiche Angaben, welche den allgemeinen Eindruck über die Wirksamkeit der Impfungen bei der Tilgung der Seuche wiedergeben. Daß die japanischen Behörden von der Wirksamkeit überzeugt sein müssen, ergibt sich schon aus der großen Zahl (von 1922 bis 1926 857 582 [Annual Report]) und den bereits ein Jahrzehnt fortgesetzten Impfungen und der schon im Jahre 1923 gesetzlich ermöglichten Zwangsimpfung. In einem Erlasse des Ministeriums des Innern in Rom, von welchem anlässlich der ersten Welttagung über Tollwut in Paris Schnürer Kenntnis nehmen konnte, wird festgestellt, daß bisher die Impfungen in Italien (15 000 Hunde) „ohne jeden Unfall und mit sehr gutem Erfolge auf die Prophylaxe der Wut“ verlaufen sind. Der bereits erwähnte Erlaß des tschechoslowakischen Ackerbauministeriums spricht gleichfalls von guten Erfolgen der Impfung. In den Versammlungen der Gesellschaft amerikanischer Tierärzte (American veterinary medical association), sowie in Versammlungen anderer medizinischer Gesellschaften wie New Jersey, Sanitary Association (Mulcahy) wird einstimmig der gute Erfolg von beamteten und privaten Tierärzten betont (Mulcahy: Connecticut, Killham: Michigan, Mulcahy: Orange, Brown: Indiana, Mulcahy: Massachusetts und New Jersey, Withington und Bigelow: Milton, Hershey: West Virginia). Klagen über die Impfungen beziehen sich auf gelegentliche Abscesse (F. C. Smith), sowie auf postvaccinale Lähmungen: Patterson (Detroit) (Wechselrede zu Eichhorn [1]) beobachtete 1923 unter 1200 Hunden 40—50 Fälle von postvaccinalen Lähmungen und 10—15 Fälle „symptomatischer“ Wut. Was Patterson, der übrigens zu seinen Impfungen Impfstoffe von 4 verschiedenen Marken benützt, darunter versteht, ist nicht klar (Eichhorn [1]). Der Widerstand, der gegen Zwangsimpfungen in einzelnen Staaten Amerikas erhoben wird und der zur angeblichen<sup>1</sup> Aufhebung desselben z. B. in Los Angeles (Bederke) geführt hat, entspringt keineswegs ungünstigen Erfahrungen, sondern ist auf die Abneigung der Bevölkerung gegen jeden Zwang und auf Betreibungen gewisser Kreise, die ja uns auch nicht fremd sind, wie Impfgegner, Anhänger von Naturheilverfahren, Tierschutzvereine, zu welchen sich in Amerika noch religiöse Gesellschaften (christian science [Bederke]) gesellen, zurückzuführen (Mulcahy, Eichhorn [1], Killham). Mohler, der Chef des nordamerikanischen Veterinärwesens, beantwortete unsere Anfrage über den Wert der Impfungen in einem Briefe vom 28. Dezember 1928, dessen Benützung er ausdrücklich gestattete, daß in Nordamerika in den Jahren 1923—1927 rund 1 313 755 Impfdosen von den verschiedenen Impfstoffabriken abgegeben worden sind. Der Wert der Impfung sei schwierig zu bestimmen, 100% Sicherheit gäbe sie bestimmt nicht, da sie bei einer Zahl von Hunden augenscheinlich versagt hat. Solche Fälle seien aber selten im Vergleich zur großen Anzahl der geimpften Hunde und zum Vorkommen der Wut bei nicht geimpften. Tierärzte in Seuchengebieten berichten über gute Erfolge mit der Impfung; da jedoch außer der Impfung in vielen solchen Fällen noch andere

<sup>1</sup> In der uns zugänglichen amerikanischen Literatur haben wir diese Angabe nicht gefunden.

Maßnahmen wie Lizenzierung, Maulkorbzwang, Vernichtung herrenloser Hunde und Sperre zur Anwendung kamen, sei der genaue Anteil der Impfungen an dem Erfolge nicht klar, es sei denn, daß die Impfungen die Durchführung dieser Maßnahmen erleichtert haben (as a means of bringing these other factors into play). Es sei auch die Meinung vieler beamteter Personen (officials) verschiedener Staaten, daß die Impfung tatsächlich helfe, wenn sie mit anderen „standard“-Methoden zur Anwendung komme. Die gegenwärtig verwendeten Impfstoffe enthalten nur sicher abgetötetes Virus (Mohler).

Das Veterinärdepartement in Lansing (Michigan) hat auf Grund günstiger Erfahrungen mit der Impfung sogar eine Änderung der Sperrvorschriften erlassen, insofern alle innerhalb eines Jahres von einem graduierten (qualified) Tierarzt geimpften und einwandfrei gekennzeichneten Hunde von der Sperre und dem Maulkorbzwang ausgenommen werden (Killham). Die Begründung dieser Maßnahme, deretwegen das Departement auch angegriffen wurde, ist höchst bemerkenswert: Es sei nicht überzeugt, daß die Impfung als vorbeugende Maßnahme unwirksam ist und könne andererseits unter den gewöhnlichen Umständen zu keinem sicheren Schlusse gelangen. Angeloff hat mit der japanischen Methode gute Ergebnisse bei der Wutbekämpfung in Bulgarien erzielt. Nach Basséwitz steht die Wut zur Zeit im Brennpunkte der wissenschaftlichen Zoonosenforschung in Brasilien. Versuche über die prophylaktische Impfung der Hunde sind noch nicht abgeschlossen; es hat bisher nicht den Anschein, daß sie sich bewähren werde; auch dürfte eine systematische Durchführung schwer zu erreichen sein, da sich bis jetzt weder die Hundesteuer noch der Maulkorbzwang durchsetzen ließ, trotzdem infolge der großen Häufigkeit der Wut die zahlreichen Pasteurinstitute kaum den Anforderungen nachkommen können.

Daß Impfungen bei Hunden auch nach sicherem Bisse durch wütende Tiere wirksam sein können, wissen wir nicht nur aus den bekannten Versuchen von Pasteur und Högyes u. a. Forschern, wir müssen dies auch aus den bereits vorgebrachten Zahlen schließen, die sich vielfach unterschiedlos auf prä- und postinfektionelle Impfungen (diese letzteren nach Schoening [3] in Nordamerika im beträchtlichen Ausmaße) beziehen. Außerdem liegen aber eindeutige Angaben über praktische Erfolge der Impfung nach sicherem Bisse vor. Aujesky (1) errechnet aus einer Zahl von 117 postinfektionell nach Högyes geimpften Hunden bei 6 monatlicher Beobachtung eine absolute Mortalität von 4,3% und eine reduzierte von 1,7%. Murillo stellte bei 53 Hunden eine Sterblichkeit von 7,5% fest; er hatte allerdings nur die sicher ungenügende Menge von insgesamt 0,032 g Virusmark eingespritzt. Hempt behandelte 117 Hunde nach dem Bisse mit 3—6 Einspritzungen (Gesamtmenge 1,6—2 g Gehirn) von Äthervirus oder Lipovaccine und verlor nur einen Hund an Wut. 31 in Jerusalem mit Impfstoffen nach Semple behandelte Hunde blieben bei 9 monatlicher Beobachtung gesund (FrCH 4871). Goldhaft impfte 6 von einem wütenden Hunde gebissene Hunde 6 mal mit Carbolvirus; sie blieben gesund, während 6 weitere, gleichzeitig gebissene und nicht geimpfte an Wut erkrankten. In Orange (Mulcahy) starb von 12 sicher postinfektionell geimpften Hunden keiner. Puntoni (FrCH 487a) schätzt die Sterblichkeit postinfektionell geimpfter Hunde (15 Injektionen in 15 Tagen, 10% Phenolvaccine, je 5 ccm) auf höchstens 2%. Ustupni ließ in verschiedenen Gehöften einen Teil der

gebissenen Hunde ungeimpft; dieselben erlagen der Krankheit, während die geimpften sämtlich überlebten (Glycerinvirus, 10%, 1 g Gehirn pro Hund s. k.). Die Veterinärschulen von Bombay (63 Hunde), Kalkutta (23 Hunde), Lahore (FrCH 487e) sowie die Pasteurinstitute in Schillong (25 Hunde), Burma, Muktesar und Shangai berichten, allerdings ohne genauere zahlenmäßige Angaben über gute Erfolge der postinfektionellen Impfung von Hunden mit abgetötetem Virus fixe (abgeänderter Impfstoff nach Semple täglich 3—5 ccm, 14—28 Impfungen). Von den 63 in Bombay geimpften Hunden starben 3 während der Behandlung oder 3 Tage nach deren Beendigung. Das Pasteurinstitut in Conoor (Madras) hat 254 Hunde nach diesem Verfahren postinfektionell behandelt, von denen 11 Tiere (4,5%) an Wut innerhalb von 13 Tagen nach Abschluß der Impfung (14 Injektionen) starben.

Über ein völliges Versagen der einzeitigen postinfektionellen Impfung mit Carbolvirus berichtet Barnes auf der 61. Versammlung amerikanischer Tierärzte 1924, insofern von 30 ansteckungsverdächtigen Hunden, die im Oktober 1923 in Radner Hunt (Pennsylvania) einmal geimpft worden waren, 9 (30%) an Wut starben. Diagnose im Laboratorium von Barnes bestätigt; aber leider ist die Zeit, innerhalb welcher die Hunde nach dem Bisse geimpft und nach der Impfung starben, nicht angegeben. Eichhorn (1) bemerkt zu diesen Fällen, daß entgegen der Empfehlung von Dr. Lentz (Philadelphia) jeden dieser Hunde 6 mal zu impfen, tatsächlich nur eine Impfung erfolgte. Damit stimmt überein, daß Finzi (MRV 159) 300 von wütenden Hunden gebissene mit 3 Injektionen in steigender Menge (5—10 ccm) seines Carbolvirus sicher schützen konnte.

Die Schwierigkeit, die Wirksamkeit der postinfektionellen Impfungen bei Hunden zahlengemäß nachzuweisen, ist die gleiche wie bei den postinfektionell geimpften Menschen, da die Sterblichkeit der infizierten Menschen und Hunde in außerordentlich weiten Grenzen schwankt (0,5—40% bei Hunden). Wie dem aber auch sei, alle gebissenen Hunde werden ebensowenig durch die Impfung gerettet werden können wie alle gebissenen Menschen. Veterinärpolizeilich ließe sich daher die Vornahme sicher postinfektioneller Impfungen überhaupt nur dann rechtfertigen, wenn solche Hunde 4—6 Monate und länger unter sicherer Sperre gehalten werden.

## V. Einwände und Bedenken gegen die Wutschutzimpfung der Hunde.

Gegen die Wutschutzimpfung der Hunde wird eine Reihe von Einwänden und Bedenken erhoben, die sich teils im allgemeinen gegen die Impfung überhaupt im gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse und Erfahrungen richten und teils auf die möglicherweise eintretenden unmittelbaren oder mittelbaren Folgen der Impfung sich beziehen.

### A. Allgemeine Einwände.

Der Mangel eines allseits anerkannten Verfahrens und somit die Vielheit der tatsächlich verwendeten Methoden kann als Gegengrund der Hundeimpfung überhaupt nicht ernstlich erhoben werden, da genau dieselben Verhältnisse bei der Menschenimpfung vorliegen. Jedes antirabische Institut hat seine eigene Methode und viele haben ihre Methode im Laufe der Jahre mehrfach gewechselt.

Das gleiche gilt auch für den Einwand, daß über die Dauer der Immunität vielfach Unklarheit herrscht. In dieser Hinsicht soll auf die Blatternimpfung des Menschen verwiesen werden, bei welcher die Dauer des Impfschutzes auch nicht von vornherein bekannt war und erst durch jahrzehntelange Beobachtung erschlossen werden konnte.

## B. Impfwut (Virus fixe-Wut).

Was nun die Unschädlichkeit der Impfung der Hunde anlangt, so muß grundsätzlich unterschieden werden, einerseits die Impfung mit lebendem Virus, andererseits die mit totem Virus. Wird lebendes Virus zur Impfung verwendet, so käme zunächst die Gefahr des Entstehens einer Impflyssa (Virus fixe-Wut) in Betracht.

Schon Pasteur und Högyes suchten diese Gefahr dadurch zu verhindern, daß durch wenig oder nicht virulentes Virus der Organismus gegen mehr virulentes und schließlich vollvirulentes vorbehandelt wird. Nicht klargestellt ist allerdings der Mechanismus dieses Verfahrens, da wir nach unseren heutigen Kenntnissen von dem Eintreten der Immunität kaum annehmen können, daß diese in wenigen Tagen, ja sogar Stunden sich ausbilden und gegen die virulenteren Impfstoffe in Erscheinung treten könnte. Ist doch auch bei der Pasteurschen Milzbrand- und Rotlaufimpfung ein 12—14tägiger Zeitraum zwischen der Einverleibung der schwächeren und der stärkeren Vaccine vorgehen. Wie aber die Versuche von Helmann, Marx, Nitsch, Babes, Remlinger, Schnürer (1), Greiner, Mießner, Pfeiler und Kapfberger u. v. a. gezeigt haben, kann heute mit Ferran, Babes, Kraijouchkin, Remlinger, Marie u. a. angenommen werden, daß Virus fixe im Vergleiche zum Straßenwutvirus ebenso wie für den Menschen auch für den Hund nach subcutaner oder intraperitonealer Einspritzung im allgemeinen überhaupt nur wenig virulent ist, womit die Grundlage der einzeitigen Impfung mit lebendem Virus beim Hunde gegeben erscheint. Verschiedenerseits wurde die Meinung vertreten, daß eine größere Virus fixe-Dosis, Hunden intraperitoneal einverleibt, weniger gefährlich sei, als die subcutane Einspritzung. Spätere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß bei Überdosierung oder bei Verwendung eines virulenteren Virus fixe-Stammes auf intraperitonealem Wege bei Hunden genau so eine Virus fixe-Erkrankung zustande kommt, wie bei subcutaner Einspritzung und Mießner und Baars betonen neuerdings, daß die intraperitoneale Impfung vor der subcutanen keinen Vorzug hat. Nach den heutigen Erfahrungen hängt die Auslösung einer Virus fixe-Infektion bei Hunden zum Großteil von dem zur Impfung verwendeten Virus fixe-Stamme und von dessen Dosierung, zum Teil auch von der Disposition des Impflings ab.

### a) Ursachen.

#### 1. Virus fixe - Stamm.

Wie früher ausgeführt wurde, unterscheiden sich die verschiedenen Virus fixe-Stämme, wie sie in den einzelnen antirabischen Instituten zur Schutzimpfung von Menschen Verwendung finden, ganz wesentlich in ihrer Fähigkeit von der Subcutis, vom Augennern und vom Gehirn aus Lyssa zu erzeugen. Zur einmaligen Vorbehandlung von Hunden mit lebendem Virus sollten daher nur solche

Virusarten verwendet werden, welche bei Kaninchen erzeugt, seit Jahren durch ständige Gehirnpassagen an das Zentralnervensystem von Kaninchen oder von Tieren solcher Arten, welche nachgewiesenermaßen keine Virulenzsteigerung des Virus fixe bewirken, angepaßt sind und bei nicht übertriebener Dosierung vom subcutanen Gewebe bei Hunden nicht virulent sind. Zweifellos wird in allen Instituten für Schutzimpfungszwecke nur ein Virus verwendet, welches bei Kaninchen aus dem Straßenwutvirus erzeugt wurde. Übrigens kann ebenso wie bei Kaninchen auch bei Hunden (Marie, Lamb und Kendrick [FrCH 487e]) Straßenwutvirus in Virus fixe umgewandelt werden. Diese Befunde stehen allerdings im Gegensatz zu den Ansichten von Magendie, Celli und Zuppi, De Blasi und Russo Travati über die Abschwächung des Wutvirus nach intracerebralen Hundepassagen, wie auch die Versuche von Acton, Harvey (FrCH 487e) über die gelungene Umwandlung des Straßenwutvirus in Virus fixe durch Affenpassagen im vollkommenen Widerspruche zu den Befunden von Pasteur stehen, daß bei intracerebraler Fortpflanzung durch Affen das Virus abgeschwächt und schließlich abgetötet wird. Ebenso wie nach den jetzigen Kenntnissen nicht jede Tierart zur Erzeugung des Virus fixe aus Straßenwutvirus gleich geeignet zu sein scheint (Pseudovirus fixe), hat auch die Tierart, welche zur Fortpflanzung des Virus fixe verwendet wird, einen Einfluß auf die Beibehaltung der Eigenschaften des bereits fixierten Wutvirus. Dies geht aus der Feststellung von Babes hervor, der gezeigt hatte, daß ein für Kaninchen abgeschwächtes Virus fixe (beurteilt nach der verlängerten oder unregelmäßig gewordenen Inkubationszeit nach subduraler Einspritzung) durch einige bei Meerschweinchen, Ratten und Mäusen vorgenommene Hirnpassagen regeneriert wird. In den antirabischen Instituten von Bukarest, Jassy und Kairo (FrCH 487g, c) wird von dieser Feststellung praktischer Gebrauch gemacht. Babes (B 297) hat jedoch darauf hingewiesen, daß neben der Verkürzung der Inkubationszeit ein solches Meerschweinchen-Virus fixe sehr virulent und selbst für Menschen von der Subcutis aus gefährlich werden kann. In neuerer Zeit wurde von Schweinburg (4) gleichfalls berichtet, daß nach 25 Gehirnpassagen bei Meerschweinchen die Dosis letalis des Virus Wien von 1:500—700 auf 1:80000—90000 abnahm und daß außerdem das beim Meerschweinchen fortgepflanzte Virus-Wien im Gegensatz zu dem bei Kaninchen passierten Virus von der Subcutis für Meerschweinchen und Kaninchen virulent geworden ist. Dagegen wird das bei Hunden, Katzen und Affen intracerebral fortgepflanzte Virus fixe in seiner Virulenz nicht geändert (Babes, Marie). Die Kenntnis solcher Tierarten, welche derartige Änderungen der Virulenz des Virus fixe hervorzubringen vermögen, ist von praktischer Bedeutung, weil in verschiedenen außereuropäischen Ländern für die Impfstoffbereitung zur Impfung der Hunde das Virus fixe nicht nur bei Kaninchen, sondern auch bei Pferden, Kühen, Schafen und Hunden hergestellt wird. Ob diese Tiere jeweils mit Kaninchen Virus fixe oder mit vollständiger Ausschaltung von Kaninchen fortlaufend infiziert werden, ist den diesbezüglichen Berichten nicht sicher zu entnehmen. Die Canin rabies-Vaccine der Lederle-Antitoxin-Laboratories (New York) wird nach einem Briefe Eichhorns an Schnürer vom 7. Mai 1925 aus dem Gehirne von Hunden hergestellt, welche jeweils mit Kaninchen-Virus fixe subdural infiziert werden.

Von weiterer Bedeutung für die Gefährlichkeit der subcutanen Einverleibung

einer größeren Dosis von Virus fixe ist auch das Alter des verwendeten Virusstammes, auf welchen Umstand in neuerer Zeit Girard im antirabischen Institut in Madagascar (FrCH 4871) und Puntoni (FrCH 487a) hinweisen. Von Pasteur wurde seinerzeit vermutet, daß die Gefahr einer subcutan ausgelösten Virus fixe-Infektion um so geringer wird, je weiter das zur Impfung verwendete Virus fixe vom Straßenwutvirus entfernt ist. Die Beobachtungen von Puntoni über den teilweisen Verlust der Virulenz nach intraokulärer Infektion und der vollständigen Avirulenz von der Subcutis bei Kaninchen und Ratten des Virus Rom ab 1921 sprechen ebenso für die Ansicht von Pasteur, wie die in Coonor (Madras) mit einem selbsthergestellten Virus fixe-Stamm gemachten Erfahrungen über den langsam eintretenden Verlust der subcutanen Virulenz für Meerschweinchen mit der zunehmenden Anzahl der durchgeführten Gehirnpassagen bei Kaninchen. Es kann demnach mit Nitsch angenommen werden, daß durch die fortgesetzten Gehirnpassagen das Wutvirus durch Anpassung eine höchstgesteigerte Gehirmpathogenität erlangt hat, wodurch die subcutane Virulenz eine mehr oder minder große Abschwächung erfährt, ja selbst verloren gehen kann. Dieser Verlust der subcutanen Virulenz verschiedener Virus fixe-Stämme dürfte jedoch nur ein scheinbarer sein, da unter Umständen bei solchen Stämmen die Fähigkeit wieder auftritt, von der Subcutis aus Lyssa zu erzeugen. Diesbezüglich wären wieder die Versuche von Schweinburg (4) zu erwähnen, nach welchen das Wiener Virus nach intracerebralen Meerschweinchenpassagen seine subcutane und intramuskuläre Virulenz für Kaninchen und Meerschweinchen zurückgewinnt. Außerdem kann aus eigenen, noch nicht abgeschlossenen Versuchen bei weißen Mäusen erschen werden, daß nach fortgesetzten Subcutanpassagen die Dosis letalis für das Wiener Virus bei subcutaner Infektion von 5 mg auf 0,05 mg absinkt.

Außer diesen eben angeführten Faktoren, welche die verschieden große Gefährlichkeit einzelner Virusstämme nach subcutaner Einspritzung bedingen könnten (Pseudovirus fixe, Passage durch ungeeignete Tierarten, Alter des Virus), wird von verschiedener Seite eine allerdings noch nicht einwandfrei bewiesene Pluralität des Straßenvirus sowie der daraus hervorgegangenen Virus fixe-Stämme mit Bezug auf Virulenz und Verhalten gegen physikalisch-chemische Faktoren herangezogen.

In der Literatur finden sich jedoch, wie bereits erwähnt, Angaben vor, daß ein und derselbe Virus fixe-Stamm z. B. ein ursprünglicher Pasteurstamm in verschiedenen Instituten andere Eigenschaften erlangen kann, wie dies aus russischen Berichten zu entnehmen ist (FrCH 487m). Das Virus Rostow ist gegenwärtig 20 mal stärker (DLM 0,00001) als das Virus Moskau (DLM 0,0002), obwohl beide Original-Pasteurstämme vom Jahre 1886 sind (Kričevsky). Sehr bemerkenswert in dieser Beziehung sind das Virus Wien und das Virus Breslau, welche Stämme nach den Berichten Subkulturen ein und desselben Pasteurvirus darstellen, wohl aber ganz erhebliche Unterschiede in ihrer Virulenz aufweisen. Nach den Angaben von Kraus, Busson (2, 3) und unseren eigenen Erfahrungen gelingt es nur schwer oder überhaupt nicht, Kaninchen von der Subcutis aus mit intracerebral bei Kaninchen fortgezüchtetem Wiener Virus zu töten, wogegen nach den Angaben von Gießel das Virus Breslau bei 40—50% der subcutan gespritzten Kaninchen Lyssa erzeugt. Hunde vertragen

von Wiener Virus ohne weiteres 2—6 g von der Subcutis aus, während Mießner und Baars als Dosis tolerata für das Breslauer Virus bei subcutan geimpften Hunden 1 g angeben und nach Gieße selbst 0,6—0,8 g Virus Breslau, noch dazu in Form eines Carbol-Glycerinimpfstoffes, bei Hunden Impfwut auszulösen imstande sind. Über den Zeitpunkt und die Ursachen des Eintrittes dieser Verschiedenheiten in den beiden Virusstämmen läßt sich nichts Genaueres angeben. Dem Berichte von Prausnitz (FrCH 487d) ist nur zu entnehmen, daß in Breslau zwischen den Jahren 1914—1918 aus unbekanntem Gründen bei dem Virus fixe eine Verkürzung der Inkubationszeit bei subdural gespritzten Kaninchen von 7 Tagen auf 4—5 Tage eingetreten ist.

Es erscheint daher notwendig, auch ausschließlich bei Kaninchen cerebral fortgepflanzte Virusstämmen, welche zur Hundeimpfung verwendet werden, zeitweilig auf ihre Virulenz von der Subcutis bei Hunden zu untersuchen, wie auch das Virus, welches bei Menschen Anwendung findet, in kurzen Zeiträumen auf seine Virulenz geprüft werden soll (Schweinburg [4] und MRV 9).

## 2. Dosierung.

Wie bereits erwähnt, hängt die Schädlichkeit eines nur einmal subcutan eingespritzten Virus fixe auch mit seiner Dosierung zusammen.

Für das Straßenvirus wird heute allgemein angenommen, daß die Sicherheit der Auslösung einer Erkrankung nach Infektion mit virushaltiger Nervensubstanz um so größer ist, je größer die eingespritzte Menge ist. Nach der Annahme von Pasteur, Ferran, Babes, Kraijouchkin, Remlinger u. a. soll nun umgekehrt die Gefahr der Entstehung einer Virus fixe - Infektion um so geringer sein, je mehr Virus fixe einverleibt wird. In diesem Zusammenhange sind Versuche von Pfeiler und Kapfberger zu erwähnen, nach welchen ein Hund subcutan geimpft mit 0,5 g Virus fixe nach 12 Tagen starb, ein zweiter mit 5 g behandelter starb nach 22 Tagen, ein dritter Hund, der 10 g eingespritzt erhalten hatte, starb 28 Tage nachher, der vierte mit 20 g Virus fixe geimpfte Hund blieb am Leben.

Nach eigenen Versuchen dagegen können weiße Mäuse und Ratten mit Virus fixe (Wien, Nisch, New York) nur dann tödlich infiziert werden, wenn sehr große Dosen (0,5 mg bis 0,5 g) subcutan verwendet werden, während kleinere Virusmengen stets ohne Wirkung auf diese Tiere blieben. Ebenso konnten Mießner und Baars bei Hunden nur dann den Ausbruch einer Impflyssa beobachten, sobald das von ihnen verwendete Virus Breslau in Dosen von über 1 g subcutan verimpft worden war. Allgemeine Geltung dürfte demnach die Ansicht von der Gefährlichkeit kleiner Virus fixe-Dosen und die Harmlosigkeit von großen Dosen nicht haben.

## 3. Disposition des Impflings.

Bei der Entstehung der Impfwut wird sicherlich auch die jeweilige Disposition der geimpften Hunde eine gewisse Rolle spielen, wobei von einigen Instituten als dispositionserhöhende Faktoren bei Hunden das Alter und der Gesundheitszustand angesehen werden. Die hygienische Abteilung des Polizeibüreaus in Tokio z. B. verweigert die Impfung von unter 4 Monaten alten Hunden, außerdem von sehr alten, weiters von durch Krankheit geschwächten

und graviden Hunden. Außerdem erscheint noch die Vermutung gerechtfertigt, daß auf Tage verteilte wiederholte Impfungen durch Erhöhung der Krankheitsbereitschaft gefährlicher sind, als eine einmalige Impfung mit gleichen, ja sogar mit bedeutend größeren Virusmengen, wie dies aus verschiedenen mit Virus Breslau angestellten Versuchen geschlossen werden könnte. Mießner und Baars stellten bei ihren Versuchen fest, daß die verträgliche Grenzdosis des Virus Breslau nach einmaliger subcutaner Einverleibung für Hunde bei 1 g zu liegen scheint, über welche Menge, wegen der Gefahr des Entstehens einer Impflyssa, nicht hinausgegangen werden darf. Quast, Quast und Rotter verimpften in 20 subcutanen Injektionen insgesamt 135 mg Virus Breslau, d. i. rund  $\frac{1}{7}$  der von Mießner und Baars ermittelten Grenzdosis nach einmaliger Verimpfung und beobachteten unter 14 Hunden einen Fall von typischer Virus fixe-Wut; in drei weiteren Fällen gelang ihnen der Nachweis des Virus im Gehirn der bei vollkommener Gesundheit getöteten Hunde, welche sich nach der neueren Ansicht von Quast und Rotter im Inkubationsstadium der Lyssa befunden haben dürften. Glusmann und Schmidt-Weylandt prüften die Frage der Unschädlichkeit des Virus fixe nach subcutaner Injektion bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden, indem sie diese Tiere 20 Tage hindurch mit insgesamt 90 mg Virus Breslau vorbehandelt hatten. Auf Grund der Versuchsergebnisse gelangten Glusmann und Schmidt-Weylandt zu der Ansicht, daß bei dem Virus Breslau eine relativ kleine Menge frischen Gehirns genügt, um bei mehrmaliger Zufuhr bei Tieren typische Tollwut zu erzielen. Diese Beobachtungen erinnern auch an die Feststellung von Cumming (LP 18), daß der Infektionserfolg mit Straßenvirus bei Hunden steigt, wenn die subcutanen Injektionen an aufeinanderfolgenden Tagen mehrfach wiederholt vorgenommen werden (wiederholte Verletzung der Subcutis?).

Es wäre verfrüht, an diese Befunde von Mießner und Baars einerseits, Quast, Quast und Rotter, Glusmann und Schmidt-Weylandt andererseits irgendwelche weitergehende Betrachtungen anknüpfen zu wollen. Immerhin würden auch diese Feststellungen erkennen lassen, daß die einmalige subcutane Zufuhr einer größeren Virusmenge für Hunde nicht gefährlicher ist, als die gleiche oder geringere Dosis auf tägliche Einzelinjektionen verteilt.

#### b) Erscheinungen.

Die Inkubationszeit der subcutan oder intraperitoneal ausgelösten Impflyssa kann im Gegensatz zu der nach Hirninfektion fast stets gleichbleibenden kurzen Latenzzeit von 5—9 Tagen in weitem Ausmaße schwanken und beträgt nach den in der Literatur verzeichneten Fällen bei Hunden 7—13, selbst 17 Tage (Gießel), 19 Tage (Schnürer [1]), 22, 28 Tage (Pfeiler und Kapfberger), 4 Wochen (Marie), 45 Tage (Gießel) und  $3\frac{1}{2}$  Monate (Schoening [2]). Die Inkubationszeit kann auch bei Verwendung des gleichen Virus, des gleichen Impfstoffes und bei gleicher Dosierung schwanken.

Die Impfwut verläuft in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle ohne offensichtliche Exzitationserscheinungen unter dem Bilde einer mehr oder minder rasch zum Tode führenden Lähmung. Aus vollkommener Gesundheit nach vorübergehender Schreckhaftigkeit tritt frühzeitig Trübung des Sensoriums mit rasch folgender totaler Apathie ein. Die kranken Tiere zeigten nach unseren Beobachtungen niemals Angriffslust und bissen niemals, wie

bei rasender Wut oder im Anfangsstadium der stillen Wut (Straßenwut), in einen in den Käfig gereichten Stock, sondern suchten sich durch Verkriechen in die Streu einer Störung von außen zu entziehen. Heftig rudernde Bewegungen der Extremitäten der bereits teilweise gelähmten Hunde, abwechselnd mit klonisch-tonischen Krämpfen und vermehrte Speichelsekretion, wie dies Quast und Rotter bei einem Hunde beobachteten, konnten auch wir finden. Nebenbei bemerkt, wurden von uns genau die gleichen Symptome auch bei Hunden gesehen, welche nach ständiger Hundefleischfütterung, wie dies die Not der Nachkriegszeit erforderlich machte, ohne mit Wutvirus behandelt worden zu sein, unter schweren hämorrhagischen Darmstörungen und Lähmungserscheinungen verendeten. Die bakteriologische Untersuchung der Innenorgane und des Gehirns, sowie der Tierversuch zum Ausschlusse irgendeiner Viruserkrankung — Encephalitis — verliefen in diesen Fällen stets negativ.

Das klinische Bild einer Virus fixe-Wut wird selbstverständlich mitunter Verschiedenheiten aufweisen, wie auch die Erkrankung oftmals erst nach verschieden langer Zeit zum Tode führt (2, 4, 5 und selbst 8 Tage [Gießel]).

In Anbetracht der bereits vielfach gemachten Beobachtungen über den abortiven Verlauf einer künstlichen Wutinfektion muß angenommen werden, daß auch die Impfwut (Virus fixe) nach vorübergehenden Krankheitserscheinungen in Heilung ausgehen kann. Allerdings sind wir in Zweifel, wie eine abortive Impfwut von den bisweilen auftretenden und ähnlich verlaufenden postvaccinalen Lähmungen bei Hunden klinisch mit Sicherheit unterschieden werden könnte. Speicheluntersuchungen dürften zur Unterscheidung beider Erkrankungsformen kaum geeignet sein, weil auch bei sicherer Virus fixe-Wut der Speichel nur selten infektiös ist.

### c) Bedeutung.

Über die Bedeutung der Impfwut der Hunde, welche übrigens in der Praxis nur selten bis jetzt beobachtet wurde, gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren weit auseinander. Während einerseits angenommen wird, daß die Impfwut (Virus fixe-Wut) des Hundes für die Umgebung kaum eine Gefahr bedeutet, wird andererseits die Ansicht vertreten, daß diese genau so zu werten ist wie die natürliche Straßenwut und Busson (2) denkt sogar daran, daß durch die Impfung mit lebendem Virus ein oder das andere Mal bei Hunden „echte Tollwut“ erzeugt werden könnte. Für diese Behauptung, die wesentlich mit der Frage zusammenhängt, ob das Virus fixe in Straßenvirus rückwandelbar ist, werden gewöhnlich die Fälle von Babes und Gießel herangezogen, bei welchen die Virus fixe-Wut bei Hunden unter dem Bilde der rasenden Wut oder mit Beißwut verlaufen sein sollen. Neben diesen beiden Angaben findet sich in der Literatur noch ein dritter von Högyes beobachteter Fall von rasender Virus fixe-Wut, welcher ebenso, wie die Fälle von Babes und Gießel näher besprochen werden müssen. Bei Högyes handelt es sich um einen jungen Hund (Versuch 12, S. 28), der 17—21 Tage nach der Impfung mit einem selbsthergestelltem Virus fixe Anfälle von rasender Wut zeigte. Der Hund blieb am Leben und erwies sich später gegen eine künstliche Infektion mit Wutvirus als immun. Wenn es sich in diesem Falle tatsächlich um eine durch die Impfung ausgelöste abortive rasende Wut gehandelt hat, dann muß in Erwägung gezogen werden, ob das von Högyes verwendete selbsthergestellte, erst etwas über ein

Jahr alte fixe Wutvirus für Hundeimpfungen bereits geeignet gewesen ist, weil nach der Ansicht verschiedener Autoren (Pasteur, Marie, Girard [FrCH 4871], Santos, Puntoni) ein für Impfzwecke dienendes Virus jahrelang an Kaninchen angepaßt sein soll.

Der zweite von Babes (B 622) beschriebene und in der gesamten Wutliteratur ständig zitierte Fall, ist leider ganz summarisch angeführt (bei einem Hunde, der subcutan mit einem Virus-Serumgemisch behandelt worden war, brach rasende Wut aus) und entzieht sich daher einer eingehenden Kritik. Es fehlen Angaben über die Art des Virus, Dosierung und vor allem darüber, ob der Hund genügend lange vor der Behandlung zum Ausschlusse einer bereits vorher erfolgten Infektion mit Straßenvirus beobachtet worden ist.

In letzter Zeit berichtete nun Gieße von einem dritten Falle von beobachteter rasender Wut im Anschlusse an die Impfung bei einem Hunde, die „höchstwahrscheinlich“ auf die Immunisierung mit Virus fixe zurückzuführen war. Aus den Protokollen von Gieße ist zu entnehmen, daß der fragliche Hund 13 Tage nach der Immunisierung (Umeno und Doi) und 47 Tage nach der Einstellung für Versuchszwecke unter den Erscheinungen der rasenden Wut erkrankte und starb, wobei Gieße ausdrücklich betont, daß eine stattgehabte Infektion vor der Einstellung des Hundes nicht unbedingt ausgeschlossen werden kann. Solange aber eine diagnostische Methode fehlt, mit der eine Lyssainfektion am lebenden und gesund erscheinenden Tiere festgestellt werden kann, ist es in Anbetracht der mitunter langen Inkubationszeiten der Lyssa unbedingt notwendig, für derartig grundlegende Versuche nur solche Hunde zu verwenden, bei welchen nach einer sehr langen Beobachtungszeit eine vorher stattgehabte natürliche Wutinfektion ausgeschlossen werden kann. Bedeutungsvoll in dieser Beziehung ist die Wahrnehmung von Schoening (1), daß bei einem Hunde 3 Wochen nach dessen Einstellung rasende Wut zum Ausbruche gekommen ist, ohne daß das streng verwahrte Tier mit irgendeinem Wutvirus behandelt worden wäre. Die Beobachtungen von Gieße und Schoening (2) über den Ausbruch der Wut bei künstlich mit Straßenvirus infizierten Hunden nach 9 bzw. 16 Monaten, zeigen ebenfalls, wie schwierig es sein kann, eine nach Virus fixe-Einspritzung auftretende rasende Wut mit Sicherheit auf das Virus fixe zurückzuführen.

Aber auch die Behauptung von Gieße, daß „die Impfwut mit Erscheinungen der Beißsucht einhergehen kann“ und „die nach der Verimpfung von Virus fixe bisweilen auftretende stille Wut nicht in allen Fällen als ungefährlich und harmlos anzusehen ist“, erscheint uns nach den Protokollen von Gieße nicht stichhaltig zu sein. Gieße führt nämlich als Beweis für diese Behauptung 3 Hunde an (Versuch 1a Hund IV, Versuch 2a Hund X, Versuch 1 Hund 7), welche nach der Immunisierung (Umeno und Doi) 49, 94 und 35 Tage hernach mit Straßenvirus intramuskulär infiziert worden waren und hierauf am 21., 26. und 24. Tage an stiller Wut mit Beißsucht erkrankten und einige Tage später verendeten.

Wieso nun die beiden Hunde IV und X die Gefährlichkeit der Impfwut beweisen sollen, ist uns ebensowenig erklärlich als die Deutung von Gieße, daß die Erkrankung des Hundes 7 „mit Wahrscheinlichkeit auf die Immunisierung mit Virus fixe zurückzuführen ist“, da doch alle 3 immunisierten Hunde mit Straßenvirus infiziert worden waren. Wir sind daher der Ansicht, daß die bis

jetzt vorliegenden Beobachtungen nicht geeignet sind, um den Ausbruch der rasenden Wut nach Impfung von Hunden mit lebendem Virus fixe zu beweisen, wie auch bis jetzt noch sämtliche Versuche gescheitert sind, das Virus fixe im Hundekörper in Straßenvirus rückzuwandeln (Kondo [2], Marie, Acton und Harvey, Nicolle und Burnet). Auch in der Praxis ist das Auftreten von rasender Wut nach sicher präinfektioneller Impfung als Folge der Impfung mit lebendem Virus fixe noch nicht beobachtet worden.

Die unmittelbare Gefahr einer Impfwut könnte sich aber auch aus der Besudelung mit dem Speichel der kranken Tiere ergeben, wobei allerdings die Infektiosität des Speichels als sicher vorausgesetzt wird. Dies ist jedoch keineswegs die Regel, vielmehr geht aus den Versuchen und Beobachtungen von Schnürer (1), Bertarelli, Fermi (1), Koch (S. 833), Quast und Rotter, Puntoni (8) hervor, daß der Speichel oder die Speicheldrüsen bei tödlich mit Virus fixe infizierten Hunden im Gegensatz zur Infektion mit Straßenvirus (Ganselmayer, KGS 78, LP 21) selten oder überhaupt nicht infektiös sind. Die gegenteiligen Erfahrungen von Busson (4), der bei Kaninchen nach 4—5monatlicher Inkubation Virus in den Speicheldrüsen findet, beziehen sich auf ein durch wiederholte Speicheldrüsenpassage abgeändertes Virus fixe.

Aber selbst den seltenen Fall angenommen, daß der Speichel eines an Virus fixe-Wut erkrankten Hundes virulentes Virus fixe enthält, das etwa durch Belecken von Hautwunden oder durch zufälligen Biß in den Körper eines Menschen oder eines Tieres hineingelangt, so ist die Gefahr nicht höher einzuschätzen, als die Gefahren derjenigen Impfmethode, welche lebendes Virus fixe für Menschen oder Hunde verwenden. Der Einwand, daß bei Bissen und Belecken durch einen an Virus fixe-Wut erkrankten Hund unter Umständen die Infektion intramuskulär und noch dazu mit einem „Speichelvirus“ erfolgen kann und sich daher wesentlich von der rein subcutanen Einspritzung eines Gehirnvirus unterscheidet, erscheint nicht begründet. Die Verwendung von Virus fixe, das bei gewöhnlicher Dosierung seine Haut- und Muskelvirulenz für Hunde bewahrt hat, sollte überhaupt zu Impfungen nicht verwendet werden. Daß aber auch ein Virus, das diese Eigenschaften noch nicht vollständig verloren hat, bei einmaligem Durchgang durch die Speicheldrüsen sich in seinen Charaktereigenschaften ändert, ist weder in Versuchen noch in der Praxis jemals beobachtet worden. Wuterkrankungen bei Menschen oder Tieren, hervorgerufen durch einen an Virus fixe-Wut erkrankten Hund, sind unbekannt.

Die an sich theoretisch interessanten Versuche von Busson (3) einem für Meerschweinchen und Kaninchen von der Subcutis aus ursprünglich avirulentes Virus durch Passagen, die längere Zeit mit Speicheldrüsen fortgesetzt wurden, bei Meerschweinchen eine hohe Affinität zu der Speicheldrüse und zu der Subcutis anzuzüchten, wie auch unsere Versuche bei weißen Mäusen durch fortgesetzte Subcutanpassagen mit anfänglich großen Dosen (5—10 mg) die Subcutanvirulenz wesentlich zu steigern (0,05 mg), können für die Praxis der Hundeimpfungen nicht in Betracht kommen. Denn fortgesetzte natürliche Passagen des Virus durch den Speichel würden voraussetzen, daß das Infektioswerden und das Beißen oder Besudeln von Wunden mit Speichel regelmäßig oder doch sehr häufig sich ereignen müßten, wogegen die gesamten bei der Wutimpfung der Hunde bisher gesammelten Erfahrungen sprechen.

#### d) Häufigkeit.

Wenn es nun auch feststeht, daß Impfwut bei Hunden nach Impfung mit lebendem Virus fixe auftreten kann, so hängt die Bedeutung solcher Vorkommnisse wesentlich von ihrer Häufigkeit ab. Wenn bei irgendeinem Impfverfahren die Zahl der Impfunfälle zusammen mit der Zahl der ungenügend durch die Impfung geschützten und durch diese etwa neuinfizierten Tiere beträchtlich kleiner ist als die Verluste ohne Impfung, dann ist das Impfverfahren brauchbar und angezeigt. Da nach den früheren Ausführungen überdies der Impfwut nach ihrer klinischen Form und bei der seltenen Infektiosität des Speichels für die Ausbreitung der Wut eine weitaus geringere Bedeutung zukommt als der Straßenwut, fällt auch der Einwand weg, daß in dieser Hinsicht der Impfwut eine Ausnahmestellung zuzusprechen sei gegenüber den Impfkrankheiten bei der Milzbrand-, Rauschbrand- und Rotlaufimpfung der Tiere, die wir ja ohne weiteres angesichts der überragenden schützenden Wirkung in Kauf nehmen. Was nun die tatsächlich beobachtete Häufigkeit der Impfwut in der Praxis anlangt, so konnten wir hierüber folgende Angaben finden: Umeno und Doi berichteten 1921, daß von 31307 nach ihrer Methode geimpften Hunden ein Hund infolge der Impfung starb. Hata teilt mit, daß von 104567 nach Umeno und Doi vorbehandelten Hunden 9 Hunde an Impfwut verendeten. In den Vereinigten Staaten von Nordamerika, wo nach der brieflichen Mitteilung von Dr. Mohler in den Jahren 1923—1927 1313755 Impfdosen für Hunde abgegeben worden sind, konnte nach den uns zugegangenen Mitteilungen von Eichhorn (3) und Schoening (3) in der Praxis kein Wutfall beobachtet werden, welcher mit Sicherheit der Impfung zur Last fallen würde. Ebenso wenig beobachtete Schern (4) in Uruguay Fälle von Impfwut, wie auch unter 400 in den Grenzgebieten von Sachsen mit Lyssin geimpften Hunden keine Virus fixe-Erkrankungen sich ereignet haben. Das gleiche gilt auch bei den rund 400 geimpften und genau kontrollierten Hunden in Österreich.

Es soll ohne weiteres zugegeben werden, daß möglicherweise nicht alle Fälle von Impfwut von Hunden zur Kenntnis der Behörden und Öffentlichkeit gekommen sind. Immerhin wäre es aber undenkbar, daß die Wutschutzimpfung der Hunde mit lebendem Virus in verschiedenen Ländern von den Behörden allgemein gestattet, in einzelnen Fällen sogar anbefohlen, von den Hundebesitzern verlangt und bei Zwangsimpfungen zumindest geduldet worden wären, wenn die Fälle von Impfwut gehäuft aufgetreten wären und zu weiteren Ausbrüchen der Wut und zur Gefährdung von Menschen geführt hätten.

Gelegentliche Verletzungen der Menschen bei der Impfung etwa durch die Impfnadel sind wohl unbedenklich, da Laboratoriumsinfektionen durch Virus fixe beim Menschen bisher unbekannt sind.

### C. Virusträger.

#### a) Infolge der Impfung mit Virus fixe.

Eine weitere allerdings mittelbare Gefahr der Impfung der Hunde mit lebendem Virus könnte in der Schaffung von Virusträgern bei völliger Gesundheit erblickt werden, für welche Annahme die bekannten Versuche von Quast ins Treffen geführt werden, der bei 2 von 320 mal mit lebendem Virus Breslau (Verfahren nach Phillips) vorbehandelten und sofort getöteten Hunden das

Vorkommen von *Virus fixe* im Gehirn behauptet. Nachuntersuchungen dieser Befunde von Boecker, Schweinburg (KGS 385), Schnürer und David, David, Remlinger und Bailly (1), Burnet, van Genderen und Dick nach ein- oder mehrmaliger Vorbehandlung von Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden, Affen mit großen Mengen von lebendem *Virus fixe* führten zu vollkommen ablehnenden Ergebnissen. Nach Busson (4) wird im Zentralnervensystem der mit *Virus fixe* geimpften gesund bleibenden Tiere, wahrscheinlich auch der Menschen, „das *Virus* einige Zeit nach der Impfung nicht mehr vorgefunden“, wohl aber bei solchen Tieren und Menschen, die unter den Erscheinungen von Impfschäden gestorben sind. Auf Grund neuerer Untersuchungen kommen auch Quast und Rotter zu dem Schlusse, daß „das Vorkommen von *Virus fixe* im Gehirn der in Wutschutzbehandlung befindlichen Individuen als ein Zeichen dafür anzusehen sei, daß der Träger mit einer spezifischen Erkrankung zu reagieren im Begriffe steht“, also im Inkubationsstadium der Krankheit sich befindet, welche Ansicht schon vorher Remlinger und Bailly (1), Burnet, van Genderen und Dick, Glusmann, Kowalewa und Predtetschenskaya geäußert haben. Die gleiche Auffassung dürfte auch für die Beobachtungen von Isabolinsky und Zeitlin (1, 2), welche bei Kaninchen im Gehirn sogleich und 7—14 Tage nach Abschluß der Behandlung *Virus fixe* fanden, Geltung haben. Inwieweit übrigens die bejahenden Befunde der genannten Autoren mit der oftmaligen Vorbehandlung der Versuchstiere möglicherweise zusammenhängen, wurde bei der Besprechung der Empfänglichkeit der Tiere für *Virus fixe* bereits erörtert. Übrigens haben Remlinger und Bailly (8) auch bei Verwendung frischen, 1—2tägigen *Virus fixe* in großen Dosen (Hunde durch 100 Tage täglich, davon 77 Tage mit täglich 2 cm langen Stücken *Virus fixe*-Mark, einen Hund mit 25 Gehirnen und einen Esel mit 9 ganzen Gehirnen) niemals *Virus* im Speichel finden können. Mit den ablehnenden Befunden stehen auch die Beobachtungen von Gieße, Mießner und Baars, Eichhorn (2), Michin und Titow und eigene Untersuchungen im Einklange, daß das Gehirn und der Speichel der mit lebendem *Virus* geimpften und gesund bleibenden Hunde kein *Virus* enthält.

Die Gefahr des Entstehens einer Impfwut und der behaupteten, aber noch nicht bewiesenen Erzeugung von *Virus fixe*-Trägern wird selbstverständlich dann wegfallen, wenn zur Wutschutzimpfung der Hunde nicht lebendes, sondern sicher abgetötetes *Virus* verwendet wird.

#### **b) Infolge nachträglicher Infektion mit Straßenvirus.**

Aber selbst gegen die Vornahme der Impfung mit totem *Virus* wurde das Bedenken geäußert, daß einerseits schutzgeimpfte Hunde nach einer natürlichen Infektion mit Straßenvirus zwar nicht erkranken, aber Virusträger und -ausseider werden. Andererseits wird behauptet, daß unter dem Einflusse der Schutzimpfung eine nachträglich erfolgte Straßenvirusinfektion bei Hunden in schwer erkennbarer oder atypischer Form, z. B. als abortive, rekurrende oder larvierte Wut verlaufen kann.

Das erstgenannte Bedenken, Schaffung von Straßenvirus-trägern, deckt sich eigentlich völlig mit der Frage, ob durch Biß wutinfizierte Tiere mit natürlicher Immunität, also bei völliger Gesundheit, Virusträger werden können. Remlinger (KGS 144) hat bekanntlich vor Jahren die Ansicht vertreten, daß

das Wutvirus im Gehirn der Gebissenen durch Monate und selbst durch Jahre als „inoffensibler“ Keim erhalten bleiben und, falls keine antirabische Behandlung einsetzt, unter dem Einflusse verschiedener Schädlichkeiten seine Wirkung entfalten kann. Auch nach den bekannten Ausführungen von Paltauf gelangt das Wutvirus nach der natürlichen Infektion ins Gehirn und wird dort langsam bis zur völligen Vernichtung abgeschwächt. Aus jüngerer Zeit liegt eine Beobachtung von Szymanowski und Sienczewski vor, die geeignet wäre, die Ansicht von der Latenz des Straßenvirus im Gehirn immuner Hunde zu bekräftigen. Ein immunisierter und zweimal mit Straßenvirus intramuskulär infizierter Hund wird 4 Monate nach der Infektion bei voller Gesundheit getötet; im Gehirn dieses Hundes konnte mit Hilfe des Kaninchenversuches (1 Kaninchen!) Straßenvirus nachgewiesen werden. Ob dieser Hund sich im Inkubationsstadium der Lyssa befunden hat, wie dies Babes, Remlinger und in neuerer Zeit van Genderen und Dick für die Fälle von Paltauf beim Menschen angenommen haben, oder gesund geblieben wäre, wird für diesen und für alle zukünftigen ähnlichen Fälle mit den heutigen Untersuchungsmethoden nicht zu entscheiden sein. Jedenfalls erfolgte bei Szymanowski und Sienczewski die Tötung des künstlich infizierten Hundes, angesichts der von Gieße (9 Monate) und von Schoening (1) (16 Monate) beobachteten langen Inkubationszeiten bei künstlich mit Straßenvirus infizierten Hunden, viel zu früh (4 Monate), um den etwaigen späteren Ausbruch der Lyssa mit Sicherheit ausschließen und daher die Latenz des Wutvirus beweisen zu können. Seinerzeitige Versuche von Babes (B 114) und Remlinger (MRV 76) über die Latenz des Straßenvirus im Gehirn gesunder Hunde führten zu vollkommen negativen Ergebnissen. Auch wir untersuchten das Gehirn von immunisierten und nachträglich mit Straßenvirus (intramuskulär oder intraokulär) infizierten Hunden, welche im Verlaufe eines Versuches interkurrent verendet sind oder nach Abschluß der Versuche getötet wurden und konnten weder einen Tag, noch 8, 14 Tage, 3 Wochen, 2 Monate, 4 Monate, ein Jahr und darüber nach der Infektion das Gehirn infektiös finden (Kaninchen subdural). Die gleichen Ergebnisse erhielten Gieße, Michin und Titow, Legezynski und Markowski (2), so daß wohl derzeit mit Recht angenommen werden kann, daß immune infizierte Hunde keinesfalls als Wutvirussträger angesehen werden können, wie dies Kraus, Keller und Clairmont (KGS 254) auch durch Versuche bei Kaninchen verneinen. „Es ist bisher kein Fall bekannt, daß nach Biß von dauernd, sicher gesunden Hunden Lyssa aufgetreten ist“ (GKS 81). Allerdings muß hier auf den früher ausführlich beschriebenen Fall von Thiéry (S. 558) verwiesen werden, der jedoch einen nicht geimpften Hund betraf.

Die höchst auffallenden Angaben von Michin und Titow, nach denen Straßenvirus im Speichel von immunisierten Hunden 24 Tage und von nicht geimpften Hunden sogar 4 Monate nach der Infektion mit Straßenvirus vorhanden sein soll, sind leider einer kritischen Prüfung nicht zugänglich, da aus den uns zur Verfügung stehenden Referaten über die Arbeit der beiden russischen Autoren Einzelheiten über den Einverleibungsweg und weiters ob und wann die nicht geimpften, bloß infizierten Hunde an Lyssa verendet sind, nicht entnommen werden können. Im übrigen halten auch Michin und Titow weitere Untersuchungen darüber notwendig. Die Speicheldrüsen schutzgeimpfter Kaninchen (13 Tage mit je 0,01 g Virus fixe) enthalten, wenn die Tiere

infolge einer späteren Infektion (65 und 80 Tage nach Beendigung der Impfung) an Straßenwut erkranken, virulentes Virus (Busson [4]).

#### **D. Atypische Wutformen bei gebissenen und nachträglich gebissenen Hunden.**

Für die Annahme, daß bei ungenügendem Impfschutz eine Infektion mit Straßenvirus vor oder nach der Behandlung unter atypischen Erscheinungen (abortive, larvierte und rekurrende Wut) verlaufen und zu diagnostischen Schwierigkeiten Anlaß geben könnte, liegen bisher keine beweisenden Beobachtungen vor. Sowohl bei den zahlreichen Laboratoriumsversuchen an Hunden und Kaninchen, als auch bei den in der Praxis durchgeführten zahlreichen Hundeimpfungen sind derartige Fälle überhaupt nicht oder zumindest nicht in einer Zahl beobachtet worden, welche über die Zahl der bei ungeimpften Tieren beobachteten atypischen Krankheitsbilder hinausgeht. Sollte die natürliche Infektion mit Straßenvirus regelmäßig oder doch häufig bei geimpften Hunden zur Entstehung einer stillen, an Stelle einer rasenden Wut führen, wie dies häufig nach künstlicher Infektion geimpfter Versuchshunde der Fall zu sein scheint, so wäre dies vom epidemiologischen Standpunkt als ein ungeheurer Vorteil zu buchen, wenn auch die Gefährlichkeit der stillen Wut für die nächste Umgebung nicht in Abrede gestellt werden soll.

Gerlach und Schweinburg stellen bei Kaninchen fest, daß die Lyssa-immunisierung die Entwicklung von Negrikörperchen und der staubförmigen Granulationen um so mehr verhindert, je später die Infektion nach Abschluß der Immunisierung erfolgt. Dwijkoff und Bugolowskij bestätigen neuerdings diese Befunde auch für den Menschen: Sämtliche negativen Befunde (9,5% von 42 Fällen) sowie der größte Teil der Fälle mit spärlichem Negri-befunde beziehen sich auf Menschen, die eine vollständige Impfung durchgemacht haben.

Falls diese Befunde auch für Hunde gelten, was immerhin wahrscheinlich ist, so könnte hierin eine gewisse Schwierigkeit bei der Erkennung der Wut an schutzgeimpften, später infolge einer Straßenwutinfektion an Wut gestorbenen Hunden erblickt werden.

#### **E. Sorglosigkeit der Besitzer geimpfter Hunde.**

Schließlich wird gelegentlich das Bedenken angeführt, daß die Hundebesitzer im Vertrauen auf die Wirksamkeit der Impfung sorglos werden, die behördlichen Vorschriften nicht oder nur lässig erfüllen, verdächtigen Erscheinungen bei ihrem geimpften Hunde nicht die gebührende Achtung schenken, Bisse, die dem Hunde zugefügt werden, unter allen Umständen als harmlos betrachten und somit bei einem etwaigen Versagen des Impfschutzes sich selbst und die engere, aber auch die weitere Umgebung in Gefahr bringen. Dieses Bedenken, dem angesichts der weitverbreiteten Denkweise des Laienpublikums über Impfungen überhaupt eine gewisse Berechtigung nicht abgesprochen werden kann, läßt sich am besten durch eine möglichst allgemeine eindringliche Aufklärung über die Wut, über die Impfung und die Grenzen ihrer Wirksamkeit, bei intelligenter Bevölkerung durch die Unterfertigung einer schriftlichen Erklärung (Revers) durch den Hundebesitzer vor der Impfung entkräften, wie dies in Österreich seit dem Jahre 1922 geschieht.

### F. Individuelle Schäden.

Außer diesen vielfach nur befürchteten keineswegs bewiesenen veterinärpolizeilichen und sanitären Gefahren, die bei der Hundeimpfung berücksichtigt werden müßten, könnte die Hundeimpfung noch Impfschäden hervorrufen, welche nur den einzelnen Hund bedrohen und nur insoferne Bedeutung gewinnen können, als sie die Ausbreitung der Impfung verzögern oder verhindern. Es sind dies die postvaccinalen Lähmungen, sowie andere Impfschäden wie Abscesse, Ekzeme, Gasbranderkrankungen. Die drei letztgenannten Unfälle lassen sich durch sorgfältige Bereitung der Impfstoffe und gewissenhafter Anwendung derselben zum Großteil verhindern, wogegen allerdings zu bemerken ist, daß besonders Glycerinimpfstoffe auch bei tadelloser Beschaffenheit zu Absceß- und Ekzembildung Anlaß geben können (Mießner und Baars, Karmann, Michin und Titow, Wirth). Postvaccinale Lähmungen sind beim Hunde genau so wie beim Menschen beobachtet, und zwar sowohl bei Anwendung von Impfstoffen mit lebendem, als auch mit sicher abgetötetem Virus. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken in außerordentlich weiten Grenzen, von 0,003% bis 0,3%, in einzelnen Fällen jedoch noch vielmehr (Patterson 1%). Schoening (4) hat von 25 Laboratoriumshunden 3 an Lähmung am 5. Tage nach der Impfung erkrankt, schließlich aber genesen sehen. Girard beobachtete 1 Lähmung von 3 nach Pasteur geimpften Hunden, Plantureux 4 von 8 mit Formolvirus behandelten Hunden (MRV 120). Die Häufigkeit dieser Lähmungen, welche regelmäßig mit Genesung enden (Mohler, Schoening [3], Eichhorn [3]), scheint vor allem mit der Dosierung der Impfstoffe zusammenhängen. Santos schätzt die Häufigkeit der Paralysen in Portugal nach der einmaligen Impfung mit Carbolimpfstoffen bei 36 000 Hunden bis Ende Dezember 1928 auf 0,61‰. Doch wird in den Berichten der Tierärzte, auf welche sich Santos stützt, kein Unterschied zwischen Paralysen und Impfwut (Virus fixe-Wut) gemacht, auch wurden Impfstoffe verschiedener Herkunft verwendet. Über den Mechanismus der postvaccinalen Lähmungen haben auch die Fälle beim Hunde bisher ebensowenig wie beim Menschen Aufklärung gebracht. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß sich solche Lähmungen auch bei einmaliger Impfung und sicher abgetöteten Impfstoffen (avirulent, subdural Kaninchen) ereignet haben, wodurch das Virus als solches (Virus fixe oder Straßenvirus) als Ursache ausgeschlossen und der grundsätzliche Unterschied zwischen postvaccinalen Lähmungen und Impfwut gegeben erscheint. Santos (Portugal) sah vereinzelte Lähmungen auch bei dem auf  $\frac{1}{4}$  verdünnten Impfstoffe nach Umeno-Doi. Im übrigen muß bezüglich der Diagnose auf das bereits erwähnte Vorkommen von spontanen Lähmungen bei Hunden, sowie auf Beobachtungen verwiesen werden, daß Hunde auch nach Injektionen von Stoffen anderer Art als Gehirnimpfstoffe, z. B. Staphylo-Yatren (Wirth) an Paralysen erkranken können.

### VI. Wutschutzimpfung der Hunde und Öffentlichkeit (Behörden und Publikum).

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die bekannten veterinärpolizeilichen Maßnahmen, wie Hundesteuer, Maulkorb- und Leinenzwang (Zschesche), Beseitigung herrenloser Hunde, Tötung wütender und wutansteckungsverdächtiger

Tiere, Sperre, Ein- und Durchfuhrbeschränkungen imstande sind, die Wut unter den Tieren wirksam zu bekämpfen (v. Ostertag, Blankenberg, Kiefer). Aber diese Wirksamkeit setzt einen straff organisierten Veterinär-dienst und eine verständnisvolle Mitarbeit aller Behörden, insbesondere der unteren Polizeibehörden sowie der Bevölkerung, unter Umständen sogar ein rücksichtsloses Vorgehen gegen herrenlose Hunde durch ortsfremde Abschlußkommandos (Rienaecker, Heichlinger, Majewski), selbst mit Schußprämien voraus und die Maßnahmen müssen lange Zeit, in Gegenden, die an schwer verseuchtes Ausland grenzen, eigentlich ständig durchgeführt und überwacht werden. Naturgemäß sind sie daher nur in dichtbesiedelten, verkehrsreichen, übersichtlichen Ländern und in größeren Städten von Erfolg begleitet, stoßen aber in dünnbesiedelten, verkehrsarmen, waldigen und gebirgigen Gegenden auf große Widerstände. Strenge Maßnahmen gegen die Hunde und deren Besitzer sind aber auch auf eine längere Dauer nur schwer durchzuführen; Tierfreunde, Tierschutzvereine, vielfach unterstützt durch eine häufig nur mangelhaft unterrichtete Presse und die Unwissenheit und Unaufgeklärtheit ihrer Leser und schließlich die allen Menschen innewohnende Abneigung gegen länger dauernden Zwang jeder Art durchlöchern jede Vorschrift in mehr oder minder hohem Grade und setzen so deren Wirksamkeit herab. Wenn es daher gelänge, die Empfänglichkeit der Hunde gegen Wut durch Impfungen wesentlich herabzusetzen und somit die Strenge der Maßnahmen und vor allem deren Dauer zu mindern, wäre hierdurch ein nicht hoch genug einzuschätzender Vorteil gewonnen. Da die Grundlagen für eine praktisch durchführbare, wirksame und dabei unschädliche Impfung der Hunde, namentlich mit abgetötetem Virus aus größeren Versuchsreihen und aus der praktischen Erfahrung bereits vorliegen, erhebt sich die Frage, inwieweit die Impfung veterinär-polizeiliche, also Verwaltungsmaßnahmen ersetzen oder ergänzen könnte. Ein völliger Ersatz, ein restloses Aufgeben aller bisherigen Bekämpfungsmaßregeln zugunsten der Impfung erscheint im gegenwärtigen Stadium der Frage, aber auch voraussichtlich in alle Zukunft, als undenkbar. Kein Impfverfahren liefert 100% verbürgte Ergebnisse; auch bei der Blatternimpfung müssen trotz ihrer unbestreitbaren Wirksamkeit Sperrmaßnahmen, Absonderung der kranken und ansteckungsverdächtigen Menschen, Desinfektion u. a. durchgeführt werden. Und ebenso liegen die Verhältnisse auch in der Veterinärmedizin bei den anerkannt wirksamen Impfverfahren gegen Milzbrand (Müsse-meier), Rotlauf, Rauschbrand usw. Es erscheint daher auch bei der Wutimpfung die Tötung wütender oder wutverdächtiger Tiere, oder, falls Menschen gebissen wurden, die sichere Absonderung der verdächtigen Tiere als eine der unbedingt notwendigen Forderungen. Ebenso ist die rücksichtslose Ausmerzung der herrenlosen Hunde unerlässlich, da diese naturgemäß von keiner anderen Maßnahme wirksam getroffen werden. Nicht einheitlich ist gegenwärtig die Frage zu beantworten, was mit Hunden zu geschehen habe, welche von sicher wütenden Tieren gebissen wurden oder durch Berührung ansteckungsverdächtig geworden sind. Die von sicher wütenden Tieren gebissenen Hunde sind zu töten, wie dies die meisten Seuchengesetze vorschreiben, da eine sichere Gewähr für die Wirksamkeit einer postinfektionellen Impfung beim Hunde ebensowenig als beim Menschen übernommen werden kann (MRV 10). Das gleiche gilt auch für geimpfte und nachträglich von sicher wütenden Hunden gebissene Hunde

(Beschluß der 1. Tollwuttagung in Paris 1927 [MRV 10]); auch hier muß der nie ganz auszuschließende Fall des Versagens der präinfektionellen Impfung infolge individueller Eigentümlichkeiten der betreffenden Hunde im Auge behalten werden, wenn auch hierdurch der Wert der präinfektionellen Impfung in den Augen der Laien ganz wesentlich herabgesetzt wird. Es darf allerdings nicht übersehen werden, daß diesem strenge ablehnenden Standpunkte der sicheren postinfektionellen Impfung gegenteilige Erfahrungen in Italien, Nordamerika, Indien und Japan gegenüberstehen. Es scheint aber doch fraglich, ob nicht die Wutbekämpfung durch den Wegfall sicher postinfektioneller Impfungen auch in diesen Ländern verlässlicher und rascher zum Erfolg führen würde. Andererseits ist aber auch ohne weiteres zuzugeben, daß die Entscheidung, ob im Einzelfalle ein Biß durch ein wütendes Tier stattgefunden hat oder ausgeschlossen ist, sicherlich schwer zu treffen ist, wenn nicht unmöglich sein kann. Daß unter Umständen in bestimmten Ländern wegen religiöser Anschauungen, welche das Töten von Tieren überhaupt verabscheuen, zur Verminderung der Gefahr doch sicher postinfektionelle Impfungen durchgeführt werden müssen, soll nur nebenbei erwähnt werden. Plantureux (7) (Algier), Remlinger und Bailly (2) (Marokko) sind der Ansicht, daß vaccinierte, nachträglich gebissene Hunde nicht vertilgt, sondern sogleich revacciniert werden sollen, wenn sie mindestens 20 Tage oder höchstens 1 Jahr nach der Impfung oder Wiederimpfung gebissen werden und 4 Monate (Plantureux) oder 6 Monate (Remlinger und Bailly) unter amtlicher Aufsicht gehalten und (Plantureux) auf öffentlichen Wegen während dieser Zeit nur mit Maulkorb und Leine geführt werden. In Marokko wird dieser Vorgang bereits eingehalten. Alle übrigen veterinärpolizeilichen Vorschriften, insbesondere die Tötung herrenloser und nicht geimpfter gebissener Hunde bleiben aufrecht.

Hunde, welche mit wütenden Tieren sicher oder nur möglicherweise in Berührung gekommen, nicht aber gebissen worden sind und die auch nach der Gesetzeslage ausnahmsweise am Leben jedoch monatelange unter strenger Sperre belassen werden dürfen, könnten doch während dieser Sperre der Impfung unterzogen werden. Die 1. Tollwuttagung schlägt für solche Hunde nach der Impfung eine mindestens sechsmonatliche Sperre vor (MRV 10).

Die bewußt postinfektionelle Impfung von Hunden nach Biß sicher wütender Tiere stellt im allgemeinen weder ein wirksames Mittel zur Seuchenbekämpfung vor, noch gewährt sie der unmittelbaren Umgebung einen verlässlichen Schutz gegen das Ausbrechen der Wuterkrankung, welche auch vielfach als Folge der Impfung von der Bevölkerung angesehen würde (Hershey). Demgegenüber könnte die präinfektionelle Impfung wohl als eine Maßnahme bezeichnet werden, welche die bewährten administrativen Maßregeln wirksam zu unterstützen und vor allem die Dauer der strengen, unpopulären Vorschriften wie Maulkorb- und Leinenzwang, Sperre abzukürzen und daher ihre Durchführung zu erleichtern imstande wäre (Eichhorn [3], Mohler). Die Form, unter welcher die Schutzimpfung angewendet werden könnte, nochmals betont: neben den bekannten veterinärpolizeilichen Maßnahmen, kann eine verschiedene sein. In jedem Falle aber könnte ihre Wirksamkeit als Mittel zur Seuchenbekämpfung nur dann in Erscheinung treten, wenn sie sich auf größere Strecken, zumindest größere Bezirke, auf möglichst viele Hunde erstreckt, wobei namentlich zwischenstaatliche Übereinkommen von größtem Werte wären (Schern [5], Lubinski).

Die allgemeinste Form, vielleicht auch die wirksamste, wäre die Zwangsimpfung aller Hunde eines ganzen Landes über 4 Monate alt, mit Beseitigung aller ungeimpften, daher als herrenlos zu betrachtenden Hunde und die jährlich wiederholte Nachimpfung, wie dies Portugal in einem Dekrete des Landwirtschaftsministeriums vom 29. Oktober 1925 vorsieht (Wehrle [1]). Gegen die Durchführbarkeit einer solchen Vorschrift erheben sich aber ernste Bedenken. Die Aufstellung und ständige Erhaltung eines Hundekatasters, die sichere auch auf die Entfernung erkennbare Kennzeichnung der geimpften Hunde, die benötigten großen Gehirnmengen, die ja nur von Tieren entnommen werden können, wogegen sicher Tierfreunde, aber auch sogar Fachleute Stellung nehmen werden und bereits genommen haben (Kitt [2], Glässer und Mathiessen) und schließlich der allgemeine Widerstand der Hundebesitzer, selbst der ganzen Bevölkerung gegen dauernde Zwangsimpfungen, ein Widerstand, der um so mehr wächst, je seltener die Erkrankung dank der getroffenen Maßnahmen wird, lassen an der dauernden Durchführbarkeit dieser Form der Zwangsimpfung ernstlich zweifeln. Sie könnte nur als äußerstes Notmittel in schwer verseuchten Ländern, wenn alle anderen Mittel versagt haben, und auch da nur auf verhältnismäßig kurze Zeit in Betracht kommen. Tatsächlich hat auch in Portugal die Regierung (1925) einen weiteren Beschluß über den Beginn der Zwangsimpfung in Aussicht gestellt, der aber mangels der nötigen Impfstoffmengen bis März 1926 nicht erfolgt ist (Wehrle [1]). Santos (Coimbra, Portugal) schlägt neuerdings 1927 und 1929, ohne auf das Dekret des portugiesischen Landwirtschaftsministeriums vom 25. Oktober 1925 zu verweisen, die allgemeine Zwangsimpfung aller Hunde Portugals zugleich mit der Tötung aller herrenloser Hunde vor. Nach einer Schätzung von Fereira (zit. bei Santos) dürften in Portugal 150 000 Hunde, darunter (anscheinend noch 1929!) 20 000 herrenlose Hunde sich befinden. Von den 130 000 Hunden wurden 1926—1928 nur rund 36 000 geimpft; nebenbei bemerkt mit Impfstoffen verschiedener Herkunft (Lederle-New York, Laboratorium der Veterinär-Pathologie in Bemfica, Portugal und Institut für Allgemeine Pathologie in Coimbra). Man kann da wohl nicht von einer Wirksamkeit der Vorschrift über die Zwangsimpfung und Vertilgung aller herrenloser Hunde (Dekret vom 25. Oktober 1925) sprechen. Auch in Japan dürfte die im Jahre 1923 eingeführte allgemeine Zwangsimpfung (Hata) doch nicht im ganzen Lande in Wirksamkeit sein (Eichhorn [3]), was übrigens schon aus den Zahlen der beiden Tabellen 2 und 3 hervorgeht. Kuba hat mit 8. Mai 1926 die obligatorische Impfung aller Hunde angeordnet (FrCH 487 m). Über die Durchführung und das Ergebnis ist uns nichts bekannt geworden. Auf der 65. Versammlung (August 1928) der American Veterinary Medical Association, der fast 4000 amerikanische Tierärzte angehören, hat das Committee on prevention of Transmissible Disease of Animals (Berichterstatter W. B. Lincoln) gesetzliche Grundlagen zur Impfung aller Hunde gegen Wut beantragt: „A stupendous undertaking, of course, but it could be done and, even if not done 100 per cent, would eventually eradicate rabies from this country.“

Eine zweite Form der präinfektionellen Wutschutzimpfung stellt die zeitweilige Zwangsimpfung als unterstützende Maßnahme der administrativen Vorschriften in besonders gefährdeten Gegenden, namentlich in Grenzländern dar, wie dies von Deutschland an der sächsischen-tschechoslowakischen Grenze

(1927), sowie durch den Erlaß des tschechoslowakischen Ackerbauministeriums 1928 angeordnet wurde. In Italien haben zahlreiche Gemeinden (Novi, Teramo, Rodigo, Pavia, Piacenza, Treviso, Turin, Genua, Alexandria und Bolzano) diese Form der Impfung gewählt (MRV 162), die auch in jenen Ländern angezeigt wäre, welche durch endemische Wut unter den Wildtieren wie Schakale (Ägypten, Indien), Coyoten (Nordamerika: Edwards) bedroht sind. In Nordamerika besteht keine allgemein gültige Vorschrift über die Schutzimpfung, doch hatten 1926 in 16 Staaten 31 Städte die Zwangsimpfung angeordnet (Rabies ordinances), allerdings meist in einer Form, die man als mittelbare Zwangsimpfung bezeichnen könnte: es wurde den Hundebesitzern die Wahl zwischen Impfung oder monatelanger, selbst dauernder (Detroit) strenger Sperre aller nicht geimpften Hunde gelassen (Corvin, Withington und Bigelow). Auch die Bindung der Lizenz an eine vorhergehende Impfung wurde empfohlen (Munger, Boughton), ferner Erlassung der Hundesteuer bei geimpften Hunden (Kraus). Im übrigen scheint man auch in Nordamerika von Zwangsimpfungen wegen der vielfachen Widerstände abzukommen und vielmehr die Impfungen durch eine rege Werbetätigkeit zu begünstigen; Eichhorn (5) teilt uns mit, daß auch ohne Zwangsimpfung das Lederleinstitut in New-York jährlich mindestens 200 000 Dosen Impfstoff abgibt. Als weitere Formen der mittelbaren Zwangsimpfung wären denkbar die Impfung aller verbotswidrig, also z. B. bei bestehendem Maulkorbzwang ohne Maulkorb, oder ohne Hundemarke oder außerhalb des Sperrgebietes betroffener Hunde vor ihrer Rückgabe an den Besitzer; ferner in Ländern, welche die postinfektionelle Impfung gestatten, die Wahl zwischen Tötung der gebissenen Hunde oder Impfung mit 45 tägiger (Puntoni), 90- und 100 tägiger und selbst einjähriger strenger Sperre.

Die mildeste Form ist die freiwillige präinfektionelle Impfung ohne jede Einschränkung der sonstigen veterinär-polizeilichen Maßnahmen, wie sie in Österreich seit dem Jahre 1922 an gesunden, nicht beanstandeten Hunden ohne weiteres, bei beanstandeten und gesperrten Hunden nur nach behördlicher Bewilligung gestattet ist (Schnürer und Wirth). Eine ähnliche Form der Impfung dürften auch die Beschlüsse der 1. Tollwuttagung in Paris (Schnürer [4], Wehrle [2]), sowie die Tierseuchenkommission des Völkerbunds (Hutyra) gemeint haben. Der unmittelbare Vorteil dieser Form der Impfung käme nur dadurch zum Ausdruck, daß der Besitzer und seine Umgebung gegen die unvermerkt gebliebene Infektion seiner Hunde und somit gegen die Gefahr der Wuterkrankung durch seinen eigenen Hund geschützt ist; der mittelbare, daß bei zunehmender Zahl der wutgeschützten Hunde schließlich auch die Zahl der Wutfälle überhaupt abnehmen müßte und daher die unbeliebten Maßnahmen wie Maulkorb- und Leinenzwang usw. allmählich seltener vorgeschrieben werden müßten und schließlich von selbst ganz wegfallen würden. Diese Gründe scheinen aber praktisch trotz ausgegebener Merkblätter wenig Werbekraft zu besitzen, und höchstens zu Zeiten gehäufter Wutfälle einigermaßen wirksam zu sein: In den Jahren 1922—1928 sind in Österreich nur 424 Impfungen vorgenommen worden (Hundestand in Wien [1929] allein etwa 80 000), darunter 1927 bei 10 Hunden zum zweiten Male, 1928 bei 8 Hunden das dritte Mal. Irgendwelchen Einfluß auf die Seuchenzahlen können natürlich diese verschwindenden Imp fzahlen nicht ausüben. Oftmalig wiederholte Aufklärung der Bevölkerung über die Gefahren der Wut in der Tagespresse, in volkstümlichen Abhandlungen

(Kitt [3]), Merkblättern (Schnürer und Wirth), vor allem aber die Vorführung von Tollwutfilmen (Král, Hinz, Kitt [2], Wiemann) könnten vielleicht das Interesse der Hundebesitzer an der Impfung erwecken und wach erhalten; sicher aber könnte dies durch Festsetzung der vollen Verantwortlichkeit des Besitzers für alle durch die Wut seines Hundes bewirkte Schäden erzielt werden.

Präinfektionell geimpfte Hunde sollen durch 4 Monate nach der Impfung einer gewissen behördlichen Überwachung und am Ende des 4. Monats einer fachmännischen Untersuchung unterzogen werden (österreichische Vorschrift und Beschluß der 1. Welttagung über Tollwut in Paris MRV [10]). Dies ist in Österreich auch tatsächlich bisher geschehen. Es ist kein Zweifel, daß diese Anordnung zwar zur Gewinnung einwandfreier Ergebnisse notwendig ist, aber andererseits doch viele Hundebesitzer, die sich in Österreich schriftlich vor der Impfung ihrer Hunde zur Einhaltung dieser Vorschrift verpflichten müssen<sup>1</sup>, kopfscheu macht und sie von der Impfung abhält. Jede administrative Kontrolle der präinfektionell geimpften Hunde soll aber entfallen, falls eine genügende Anzahl von Impfungen durchgeführt sein wird (MRV 10), was nach Eichhorn in Nordamerika bereits tatsächlich der Fall ist.

Erwähnt soll noch werden, daß in Japan nach dem Gesetze von 1923 jeder Hundebesitzer, der einen Hund infolge der Impfung verliert,  $\frac{4}{5}$  des Wertes von der Lokalbehörde ersetzt bekommt.

Die Kosten der Impfung für einen Hund betragen nach der Beantwortung des Fragebogens der Hygieneorganisation des Völkerbundes in österreichischen Schillingen (1 S = 0,6 deutsche Reichsmark), (e und m bedeuten einmalige oder mehrmalige Impfung):

Lemberg (e): 0,65, Österreich (e): 3, Keijo-Korea (e): 4, Sarajevo (m): 6, Rom (m) präventiv: 8, kurativ: 18, Bukarest (m): 8—14, Novi-Sad (m): 17 bis 25, Los Angeles (e) (Edwards): 18, Japan (e): 20, Coonor, Shillong (m): 25, Kalkutta (e): 25, (m): 125, Bombay (m): 75.

#### Literatur.

(Autorenamen im Text ohne Literaturangabe finden sich bei Lubinski und Praußnitz, Lyssa. Diese „Ergebnisse“ Bd. 8. 1926.)

Angeloff, St.: Die Verbreitung der Tollwutkrankheit in Bulgarien und die Anwendbarkeit der neuen Immunisierungsverfahren bei ihrer Bekämpfung (bulg.). Ref. Tierärztl. Rdsch. **1929**, 361.

Annual report of the veterinary Laboratory Nishigahara. Tokyo, Japan for the year 1926. Tokyo 1929.

Aujeszky, A. (1): Methodik der Schutzverleihung bei Tollwut. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von E. Abderhalden, Abt. XIII. Berlin-Wien 1922.

— (2): Beiträge zur Inkubationsdauer bei der Wutkrankheit. Allotorvosi Lapok 1927, p. 5. Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 441.

<sup>1</sup> Diese schriftliche Erklärung (Revers) besagt, daß der Besitzer des zu impfenden Hundes zur Kenntnis nimmt, daß die Vornahme der Impfung ihn von der strengen Einhaltung aller bestehenden veterinärpolizeilichen Vorschriften nicht entbindet, und daß er sich verpflichtet, innerhalb der nächsten 4 Monate eine dauernde Veränderung des Standortes des Hundes der zuständigen Veterinärbehörde zur Anzeige zu bringen, ferner den Hund im Falle der Erkrankung einer tierärztlichen Untersuchung zuzuführen und den untersuchenden Tierarzt darauf aufmerksam zu machen, daß es sich um einen wutschutzgeimpften Hund handelt und schließlich, den Hund 4 Monate nach der Impfung der Impfstelle zur tierärztlichen Untersuchung vorzuführen (Schnürer und Wirth).

- Aujeszký, A.: (3): Wutschutzimpfung der Haustiere in Ungarn. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 399.
- (4): Über die Virulenz des Virus fixe in den karbolisierten Impfstoffen. Zbl. Bakter. I Orig. **107**, 358 (1928).
- Aujeszký und Czontos: Beiträge zur Wutschutzimpfung bei Hunden. Allatorvsi Lapok **1928**, p. 121. Ref. Prag. Arch. Tiermed. A. **1928**, 74.
- Aujeszký, Czontos und Buzna: Neuere Methoden zur Immunisierung gegen Tollwut. Allatorvsi Lapok **1924**, p. 76. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 602.
- Bailly, J. (1): Vaccination antirabique du chien par la méthode de Remlinger. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1317 (1926).
- (2): Pratique de la vaccination des animaux contre la rage au moyen du virus-éther (Méthode de Remlinger). Bull. Acad. vét. France **1**, 180 (1928).
- Barnes, M. F.: Diskussion zu Eichhorn (2).
- Bassewitz, E.: Tierseuchen in Brasilien. Berl. tierärztl. Wschr. **1929**, 575.
- Bederke: Der Tierarzt in Nordamerika. Reiseschilderung. Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, 98.
- Biglieri und Villegas: Immunité locale dans la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1176 (1926).
- Bigot, Eyraud und Velu: Nouveaux essais de vaccination antirabique préventive du chien. Bull. Acad. vét. France **2**, 61 (1929).
- Bisemann, E.: Beitrag zur Histologie der spinalen Lähmungen des Hundes. Diss. Gießen **1921**. Ref. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 336.
- Blankenberg, W.: Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Tollwut. Arch. Tierheilk. **55**, 1 (1926).
- Bobes, S.: Septinévrite rabique chez l'homme avec mort subite cardiaque. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1106 (1928).
- Boughton, J. B.: Rabies control in Porte-au-Prince, Haiti. J. amer. vet. med. Assoc. **74**; N. s. **27**, 921 (1929).
- Brosch, J.: Über das Verhalten der Muriden nach Lyssainfektion unter besonderer Berücksichtigung der Brauchbarkeit dieser Tierarten für den diagnostischen Tierversuch. Zbl. Bakter. I Orig. **105**, 192 (1927/28).
- Brown, F. H.: The control of Rabies in Indiana. J. amer. vet. med. Assoc. **74**; N. s. **27**, 178 (1929).
- Burnet, E.: Traitement antirabique intensif chez le lapin. Absence de virus fixe dans les centres nerveux et rareté des accidents paralytiques. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 359 (1928).
- Burris, W. B.: Observation on the use of 3500 doses of Canin-rabies vaccine. N. amer. Veterinarian **8**, 10 (1927). Ref. Ellenberger-Schütz: Jber. Vet.med. **47**, 926 (1928).
- Busson, B. (1): Zur Frage der Lyssaschutzimpfung durch die praktischen Ärzte und der prophylaktischen Impfung der Hunde. Wien. klin. Wschr. **1925**, 798 u. 1134.
- (2): Zur Frage der Ätiologie der postvaccinalen Lähmungen nach Wutschutzimpfung. Zbl. Bakter. I Orig. **99**, 80 (1926).
- (3): Charakteristik des Begriffes Virus fixe. Wien. klin. Wschr. **1928**, 1145.
- (4): Experimentelle Studien über das Lyssavirus. Zbl. Bakter. I Orig. **113**, 290 (1929).
- Cano, U.: Über die Wirkung einiger chemischer Stoffe auf das fixe Virus. Zbl. Bakter. I Orig. **51**, 583 (1909).
- Cechoslowakisches Landwirtschaftsministerium — Erlaß: zit. Wien. tierärztl. Mschr. **1928**, 478.
- Chini, V.: Osservazioni sulla cosiddetta rabbia ricorrente. Arch. Igiene **12**, 1002 (1928). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **94**, 393 (1929).
- Corvin, G. E.: The Control of Rabies in Connecticut. Amer. J. publ. Health **14**, 688 (1924).
- Costa, Boyer und Placidi: Essai de vaccination antirabique par un vaccin formolé. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 293 (1927).
- Dammann und Hasenkamp: Einiges über Tollwut. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1908**, 457.
- David, H. (1): Zur Haltbarkeit des fixen Wutvirus. Tierärztl. Rdsch. **1924**, 565.
- (2): Über das Vorkommen von Wutvirus im Gehirn schutzgeimpfter gesunder Hunde. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 49 (1928).
- Di Vestea, A.: Neurotropismo del virus rabido e sua probabile natura protozoaria a duplica fase de vita. Ann. Univ. Toscane **9**, H. 2, 37 (1928).

- Dwijkoff und Bugoslowskij: Über die Negrischen Körperchen beim Menschen. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 441 (1929).
- Edwards, T. H.: Los Angeles county, California, adopts anti-rabies Vaccination Ordinance. J. amer. vet. med. Assoc. **64**; N. s. **17**, 697 (1924).
- Eichhorn, A. (1): The present Status of Rabies in the United States. J. amer. vet. med. Assoc. **66**; N. s. **19**, 278 (1925).
- (2): The Control of Rabies by prophylactic Vaccination. J. amer. vet. med. Assoc. **72**; N. s. **25**, 1023 (1928).
- (3): Brief vom 26. Dez. 1928 an David.
- Eichhorn und Lyon (1): Prophylactic Vaccination of dogs against Rabies. J. amer. vet. med. Assoc. **61**; N. s. **14**, 38 (1922).
- (2): Prophylactic rabies immunisation by the one-injection Method. J. amer. vet. med. Assoc. **64**; N. s. **17**, 690 (1924).
- Ein- und Durchfuhr von Hunden, viehseuchenpolizeiliche Anordnung des preuß. Ministeriums für Landwirtschaft, Domänen und Forsten. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 125.
- Ernst und Hahn: Tollwutuntersuchungen. Münch. tierärztl. Wschr. **1926**, 33; **1927**, 37.
- Fermi, Cl. (1): Über die Virulenz des Speichels und der Speicheldrüsen wutkranker Tiere. Zbl. Bakter. I Orig. **44**, 26 (1907).
- (2): Metodi Fermi di Vaccinazione e sierovaccinazione confrontti con tutti gli altri metodi. Milano 1924.
- (3): Die Lyssaschutzimpfungsmethode nach Fermi, verglichen mit allen derzeit verwendeten Hundswutschutzimpfungsverfahren. Seuchenbekämpfung **1926**, 114.
- (4): Beeinträchtigt die Erhitzung des karbolisierten Impfstoffes auf 37° C während 24—72 Stunden die Wirksamkeit desselben? Z. Immun.forsch **59**, 280 (1929).
- (5): Über die Wirkung der antirabischen intensiven und verlängerten Impfungen. Z. Immun.forsch **59**, 285 (1929).
- (6): La virulenza del virus fisso influisce sul potere immunizante del vaccino antirabbico e sulla produzione di anticorpi. Bullet. istit. sierother. milan. **7**, 621 (1928). Ref. Zbl. Hyg. **19**, 844 (1929).
- (7): Welches ist gegenwärtig das beste Antisepticum bei der Herstellung der Impfstoffe gegen die Wutkrankheit? Z. Immun.forsch. **60**, 377 (1929).
- (8): Carbol- oder Glycerinimpfstoffe gegen Wut. Z. Immun.forsch. **61**, 91 (1929).
- Finzi, G.: Zit. bei Kitt (2) und MRV 149.
- Finzi und Rondelli: Sulla vaccinazione antirabbica dei grandi erbivore. Clin. vet. **1920**, 457.
- Forst, J.: Beiträge zur typischen und atypischen Wut des Hundes (tschech). Klin. Schrift. Brünn. tierärztl. Hochsch. **1**, 97 (1924). Ref. Wien. tierärztl. Mschr. **1925**, 38.
- Fröhner, H.: Aberglaube in der Ätiologie, Magisch-Mystisches in der Prophylaxe und Therapie der Hundswut. Ein Beitrag zur Geschichte der Lyssa, mit einer neuen Bibliographie. Vet.-med. Inaug.-Diss. Leipzig 1923. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1924**, 107.
- Galli-Valerio, B.: Symptomes rabiformes non rabiques chez les carnassiers. Schweiz. Arch. Tierheilk. **70**, 72 (1928).
- Gamaleia: Zit. bei Heller.
- Ganslmayer, H.: Über das Vorkommen der Negrischen Körperchen in den Speicheldrüsen bei Wut. Zbl. Bakter. I Orig. **55**, 487 (1910).
- Genderen, van und Dick: Zur Frage des Vorkommens von Virus fixe im Gehirn bei der Antirabiesbehandlung. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 52 (1928).
- Georges, de L. V.: Essai d'immunisation locale contre la rage par la voie cutanée. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1096 (1926).
- Gerlach, F.: Mitteilungen über die Tätigkeit der Station für Tierseuchendiagnostik an der staatlichen Tierimpfstoffgewinnungsanstalt in Mödling bei Wien. Seuchenbekämpfung **1924**, 94; **1925**, 251; **1926**, 270.
- Gerlach und Schweinburg (1): Über den Einfluß der Lyssaschutzimpfung auf die Entwicklung der Negrikörperchen. Zbl. Bakter. I Orig. **110**, 159\* (1929).
- (2): Über das Verhalten der Negrikörperchen bei schutzgeimpften Tieren. Virchows Arch. **270**, 439 (1928).

- Gieße, Cl.: Schutzimpfungsversuche gegen die Tollwut bei Hunden. Arb. Reichsgsdh.amt **57**, 410 (1926).
- Glusmann, Kowalewa und Predtetschenskaja: Zur Frage der Unschädlichkeit des Virus fixe bei subcutaner Injektion, I. Mitt. Z. Hyg. **108**, 426 (1928).
- Glusmann und Schmidt-Weylandt: Zur Frage der Unschädlichkeit des Virus fixe bei subcutaner Injektion, II. Mitt. Z. Hyg. **108**, 594 (1928).
- Glusmann und Solovjowa: Über den diagnostischen Wert der Komplementbindungsreaktion bei Lyssa. Z. Immun.forschg **54**, 199 (1927).
- Gokhale, V. P.: An atypical case of Rabies in a Dog. Vet. Rec. **5**, 573 (1925). Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, 121.
- Goldhaft: Zit. bei Mulcahy:
- Gonsalves Botafogo, N.: La vaccination antirabique des chiens au moyen d'une seule inoculation. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 996 (1926).
- Granz: Bedauerliche Folgen der Tollwutimpfung in Sachsen. Hundesport u. Jagd **1927**, Nr. 28. Ref. Tierärztl. Rdsch. **1927**, 867.
- Gray, H.: Hysteria in the dog. Vet. J. **85**, 169 (1929). Ref. Tierärztl. Rdsch. **1929**, 648.
- Greiner, A.: Zur präinfektionellen Immunisierung der Hunde gegen Lyssa. Tierärztl. Zbl. Wien **1911**, 66.
- Harris, D. L.: The production of antirabic immunity by intraspinal injections of virus. J. inf. Dis. **11**, 397 (1912).
- Hartl, R.: Tollwut. Encyklop. mikrosk. Technik. **3**, 2168. Berlin: Krause 1927.
- Hata, S.: The protection of Dogs against Rabies by Umenos-Method of preventive Inoculation. J. of Immun. **9**, 89 (1924).
- Heichlinger, O.: Die Tollwut in Oberbayern während der Jahre 1920—1924. Münch. tierärztl. Wschr. **1925**, 1145.
- Heller, O.: Die Schutzimpfung gegen Lyssa. Jena 1906.
- Hempt, A.: Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung des staatlichen hygienischen Institutes zu Novi-Sad (Jugoslawien) im Jahre 1926 nebst Mitteilungen über den derzeitigen Stand des dasselbst geübten abgekürzten Wutschutzimpfverfahrens. Seuchenbekämpfg **1927**, 204; **1928**, 57.
- Herrmann, O. (1): Über einmalige obligatorische Schutzimpfung der Hunde gegen Lyssa. Zbl. Bakter. I Orig. **107**, 84 (1928).
- (2): Über einmalige obligatorische Schutzimpfung der Hunde gegen Lyssa. II. Mitteilung. Entgegnung auf den Aufsatz von Mießner und Baars im Zbl. Bakter. I Orig. **108**, H. 7/8. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 312 (1929).
- (3): Die Vererbung der erworbenen Immunität. Zbl. Bakter. I Orig. **98**, 81 (1926).
- (4) Über den Virulenzverlust des in Glycerin konservierten Virus fixe. Zbl. Bakter. I Orig. **110**, 45 (1929).
- (5): Vererbung der erworbenen Immunität durch das Keimplasma. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 460 (1929).
- Hershey, J. E.: Rabies in West Virginia. J. amer. vet. med. Assoc. **66**; N. s. **19**, 374 (1925).
- Hinz: Tollwutfilm. Ref. Tierärztl. Rdsch. **1924**, 275; **1928**, 347.
- Högyes, A.: Die experimentelle Basis der antirabischen Schutzimpfungen Pasteurs neben einigen Beiträgen zur Statistik der Wutbehandlung. Stuttgart 1889.
- Hotta, T.: Zur Diagnose der Lyssa mittels Komplementablenkung. Wien. klin. Wschr. **1928**, 1513.
- Hruska, Ch.: Recherches experimentales sur le charbon. I. mém. Les vaccins charbonneux. Ann. Inst. Pasteur **39**, 897 (1925).
- Hull, Th. G. (Springfield, Illinois U.S.A.): The spread and control of rabies. J. amer. vet. med. Assoc. **74**; N. s. **27**, 1047 (1929).
- Hutyra, F.: Die Bekämpfung der Tollwut. Internat. Tierseuchenkommission in Paris 1928. Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, 426 u. 474; **1929**, 78.
- Imamura und Andro: On the behavior of rabies virus in vitro. Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Univ. Tokyo **2**, 357 (1923). Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1925**, 74.
- Imig, F.: Die Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion zur Diagnose der Bornaschen Krankheit und der Tollwut. Z. Immun.forschg **55**, 403 (1928).
- Isabolinsky und Zeitlin (1): Zur Frage über die biologischen Eigenschaften des Virus fixe. Z. Immun.forschg **49**, 67 (1926).

- Isabolinsky und Zeitlin (2): Über die Speicherung des Virus fixe im Gehirn immunisierter Kaninchen. *Z. Immun.forschg* **62**, 233 (1929).
- Jonescu und Teodosio: Passage du virus rabique dans les glandes sousmaxillaires chez le chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 897 (1929).
- Karmann, P.: Zur Frage der Schutzimpfung der Hunde gegen die Tollwut. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1928**, 817.
- Kiefer: Die Tötung von Hunden bei Ausbruch von Tollwut. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1927**, 846.
- Killham, B. J.: Rabies Control in Michigan. *J. amer. vet. med. Assoc.* **74**; N. s. **26**, 183 (1929).
- Kinimoto und Kitano: *Zit. bei Umeno und Doi.*
- Kitt, Th. (1): Prof. Dr. Králs Tollwutfilm. *Tierärztl. Rdsch.* **1926**, 320.
- (2): Die Tollwutschutzimpfungen an Hunden im Ausland. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1927**, 497.
- (3): Hundetollwut, volkstümliche Belehrung. Diessen: Jos. C. Huber 1924.
- Koch, J. (1): *Lyssa. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Kolle-Wassermann. II. Aufl. Bd. 8.* 1913.
- (2): Kann die Differentialdiagnose, ob der Tod eines während oder nach der Pasteurschen Schutzimpfung gestorbenen Patienten durch das Straßen- oder Passagevirus verursacht wurde, durch den Tierversuch gestellt werden? Ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der paralytischen und atypischen *Lyssa humana*. *Zbl. Bakteriol. I Orig.* **113**, 376 (1929).
- Kondo, S. (1): On the anti-rabic vaccination in the Dog. *J. jap. Soc. vet. Sci.* **1**, 47 (1922).
- (2): Untersuchungen über die Wutschutzimpfungen (jap.). Über eine praktische und billige Vaccine. *Arb. Inst. Inf.krkh. Haustiere* **1921**, 29. *Ref. Ellenberger-Schütz: Jber. Vet.med.* **41** (1921/22), 34 (1924).
- Konieff und Ramsine: Essais sur la vaccination contre la rage par le formol vaccin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1259 (1928).
- Kraus, R.: Vorschläge zur Schutzimpfung gegen Hundswut. *Seuchenbekämpfg* **1925**, 71.
- Kraus und Prantschoff: *Zit. bei Kraus: Über Methoden der Schutzimpfung gegen Lyssa. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Kraus-Levaditi. Bd. 1.* 1908/09.
- Kričevskij, N.: Biologische Eigenschaften des Virus fixe der Pasteurschen Station Rostov a./D. (russ.). *Ref. Zbl. Hyg.* **18**, 460 (1928).
- Laja, F.: Tollwut in Estland und ihre Bekämpfung (estnisch). *Estl. tierärztl. Rdsch.* **1**, 67 (1925). *Ref. Ellenberger-Schütz: Jber. Vet.med.* **45**, 26 (1927).
- Lamb und Kendrick: Observation on rabies. *Scient. mem. by offic. of the med. and sanit. depart. of the gov. of India Calcutta.* *Ref. Ellenberger-Schütz: Jber. Vet.med.* **29** (1909), 43 (1910).
- Lässer, P.: Zur Diagnose der Lyssa durch Präcipitation. *Z. Immun.forschg* **53**, 1 (1927).
- Legezynski und Markowski (1): Recherches experimentales sur la vaccination anti-rabique curative des chiens. *C. r. Soc. Biol.* **99**, 916 (1928); **100**, 289 (1929).
- (2): Recherches experimentales sur les porteurs éventuels des germes rabiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 917 (1928).
- (3): Sur un cas de paralysie postvaccinale chez un chien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 291 (1929).
- Legezynski und Weisbrod: Recherches experimentales sur la l'immunisation non spécifique contre la rage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 918 (1928).
- Lehr, E.: Ein Beitrag zur Frage der Selbstaushheilung der Tollwut der Tiere. *Arch. Tierheilk.* **56**, 372 (1927).
- Levaditi, Sanghis Bayarri und Schoen: Neuroinfections autosterilisables. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 911 (1928).
- Lincoln, W. B.: Rabies and canins distemper. *J. amer. vet. med. Assoc.* **73**; N. s. **26**, 749 (1928).
- Löwenthal, W.: Eine Fehldiagnose auf Wut? *Zbl. Bakter. I Orig.* **101**, 393 (1927).
- Lubinski, H.: Die Bekämpfung der Lyssa. *Klin. Wschr.* **1926**, 2221.
- Mc Kendrick, A. G.: Antirabic treatment in India. A statistical Study of Methods of pasteurian treatment. *Zbl. Bakter. I Orig.* **106**, 104 (1928)

- Magendie: Zit. bei Babes: *Traité de la rage* (1912).
- Majewski, W.: Über atypische Erscheinungen der Tollwut beim Hund, Rind und Pferd, und Vorschläge zur zeitgemäßen wirksamen Bekämpfung dieser Seuche. *Arch. Tierheilk.* **50**, 220 (1924).
- Marie, A.: *La Rage*, Paris (ohne Jahreszahl, vermutlich 1900).
- Marie und Mutermilch (1): *Nouveaux essais de vaccination contre la rage*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1314 (1928).
- (2): Note sur la virulence des moëlles rabiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 138 (1928).
- Masini, A.: Le vaccinazione antirabbica dei cani col vaccino „virus-fissoetere“. *Crit. zoo. e sanit.* 1925. *Ref. Ellenberger - Schütz: Jber. Vet.med.* **47**, 925 (1927).
- Matthiesen und Glässer: Zum Artikel Immunisierungsverfahren gegen Tollwut. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1926**, 117.
- Merry, F.: Un cas atypique de rage confirmée. *Rev. vét.* **78**, 102 (1926).
- Michalka, J. (1): Die Diagnose der Wut bei Tieren. *Seuchenbekämpfg* **1924**, 147.
- (2): Beitrag zur Diagnostik der filtrierbaren Virusarten mittels Komplementbindung. *Z. Immun.forschg* **53**, 227 (1927).
- Michin, N.: Vergleichende Versuche einer intracutanen und subcutanen Vaccination der Kaninchen gegen Lyssa. *Vestn. sovre menuoj vet.* **1927**, 455 (russ.). *Ref. Ellenberger - Schütz: Jber. Vet. med.* **47**, 925 (1927).
- Michin und Titow: Die Resultate von zwei Versuchsreihen, die Hunde mit einer einmaligen Antilyssavaccinimpfung gegen Wut zu schützen. 2. Kongr. wiss. u. prakt. *Vet.-Arbeiter d. U.S.S.R. Charkow* **1927**, 204. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **91**, 153 (1928).
- Mießner und Baars: Immunisierung gegen Lyssa der Hunde mit Lyssin. *Zbl. Bakter. I Orig.* **101**, 79 (1927) (ausführliche Literaturangaben).
- Miller, Andrewes und Swift: A filterable virus infection of rabbits. I. Its occurrence in animal inoculated with rheumatic fever materia. *J. of exper. Med.* **40**, 773 (1924). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **79**, 473 (1923).
- Mohler, J. R.: Brief vom 28. Dez. 1928 an David.
- Moltzen-Nielsen: „Hysteri“ hos hunde. *Maanedsskr. Dyr.* **40**, 153 (1929). *Ref. Berl. tierärztl. Wschr.* **1929**, 596.
- Mulcahy, J. V.: Experience with canine anti-rabies vaccine. A Review of the Rabies-Situation and the Steps Taken to Prevent the Spread of the Disease. *Publ. Health News, New Jersey, Trenton* **11**, 7 (1925).
- Munger, B.: Rabies in Iowa. *J. amer. vet. med. Assoc.* **66**; N. s. **19**, 643 (1925).
- Müssemeier, F.: Die Bedeutung der tierischen Erzeugnisse für die Erkrankung der Menschen und Tiere an Milzbrand und Wege zur Abwehr der dadurch bedingten Gefahren. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1929**, 381.
- Nicolau, S.: La vitesse de dispersion du virus rabique des rues dans les nerfs peripheriques des lapins infectées par voie souseure-mérienne. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 677 (1928).
- Nicolau und Galoway: Sur la septinévrite à virus filtrables. *C. r. Soc. Biol.* **99**, 31, 112 u. 1403 (1928).
- Nicolau und Serbanescu: Septinévrite expérimentale à virus rabique fixe dans l'organisme de lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 294 (1928).
- Otto: *Sächs. Vet.-Ber.* **1919**. *Ref. Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **32**, 105 (1921/22).
- Palawandow und Weinberg: Zur Frage der Dezentralisation der Wutschutzimpfung. *Seuchenbekämpfg* **1927**, 197.
- Patterson: Diskussion zu Eichhorn (2).
- Perdran, J. R.: The virus of herpes; its immune reactions and its relation to that of Encephalitis lethargica. *Brit. J. exper. Path.* **6**, 149 (1925). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **80**, 180 (1925).
- Pfeil, L.: Beiträge zur klinischen Diagnostik der Tollwut. *Mh. Tierheilk.* **29**, 252 (1919).
- Pfenninger, W.: Immunisierungsversuche mit Hühnerpest. *Zbl. Bakter. I Orig.* **111**, 448 (1923).
- Philips, Berry und Snook: Recovery from rabies, with reports of cases of treatment paralysis and of recovery of animals apparently rabid. *J. inf. Dis.* **29**, 97 (1921).
- Plantureux, E. (1): Contribution à l'étude du traitement préventif de la rage chez les animaux. *Ann. Inst. Pasteur* **40**, 141 (1926).

- Plantureux, E. (2): Vaccin antirabique formolé. C. r. Acad. Sci. Paris **132**, 1575 (1926).
- (3): Traitement antirabique des animaux par un vaccin formolé. Rev. gén. Méd. vét. **35**, 619 (1926). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **89**, 456 (1928).
- (4): Vaccin antirabique formolé nouvelle méthode, simple pratique, de vaccination préventive des chiens contre la rage. Rec. Méd. vét. **103**, 288 (1927).
- (5): Modification du pouvoir pathogène du virus rabique fixe d'Algier pour la chambre antérieure de l'oeil. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 935 (1928).
- (6): Traitement des animaux après morsure par le vaccine antirabique formolé. Bull. Acad. vét. France **2**, 156 (1929).
- (7): Sur la vaccination préventive des chiens et la prophylaxie de la rage. Rev. vét. (Toulouse) **1929**, 409.
- Pokschischewski: Über Methoden der Schutzimpfung gegen Tollwut. Z. Hyg. **76**, 453 (1914).
- Ponomareff und Solovieff: Nouveau procédé de praeparation de vaccin antirabique et essai d'application de ce vaccin pour l'obtention d'un serum antirabique de haut activité. Ann. Inst. Pasteur **42**, 1678 (1928).
- Poor und Steinhardt: A study of the virus of rabies, freed from cells of the host and from contaminating organisms. J. inf. Dis. **13**, 203 (1913).
- Puntoni, V. (1): L'azione dell'acido fenico sul virus rabico fisso e la preparazione dei vaccine antirabici fenicati. Ann. Igiene **29**, 730 (1919).
- (2): La vaccinazione antirabica degli animale. L'umbria med. rev. di med. e scienze 1923. p. 580, 599. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1925**, 26.
- (3): L'autovaccinazione antirabica. Ann. Igiene **1923**, 1. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1925**, 26.
- (4): La rabbia, nozione pratiche ad uso dei medici de Veterinari e degli studenti. Terni 1923. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1923**, 23.
- (5): L'autovaccinazione antirabica (con rilievi interno ad alcune critiche del Prof. Fer mi). Clin. vet. **1924**, 445.
- (6): Sulla vaccinazione antirabica preventiva dei cani. Clin. vet. **1924**, 637. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1925**, 523.
- (7): Die karbolisierten Impfstoffe gegen die Tollwut. Seuchenbekämpfung **1926**, 260.
- (8): L'eliminazioni del virus rabbico per la via digestiva e le lesioni gastro-enteriche nelle rabbia. Estratto degli Ann. Igiene **37** (1927). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **91**, 191 (1928).
- Quast, G.: Ein Beitrag zur Frage des Verbleibens des durch die Wutschutzimpfung dem menschlichen Körper einverleibten Virus fixe. Zbl. Bakter. I Orig. **97**, 53 (1925).
- Quast und Rotter: Über das Vorkommen von Virus fixe im Gehirn wutschutzgeimpfter Hunde. Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 313 (1928).
- Rabies ordinances: Redaktionelle Mitteilung. J. amer. vet. med. Assoc. **69**; N. s. **22**, 415 (1926).
- Rabies problem, the: J. amer. vet. med. Assoc. **69**; N. s. **22**, 2 (1926).
- Reichel, J.: The control of Rabies. J. amer. vet. med. Assoc. **64**; N. s. **17**, 616 (1924).
- Reichel und Schneider: Rabies vaccine canine. Single dose treatment. J. amer. vet. med. Assoc. **63**; N. s. **16**, 83 (1923).
- Remlinger, P.: Sur la difference d'agressivité du virus rabique dans la bave et da substance nerveuse. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 437 (1928).
- Remlinger und Bailly (1): Le virus fixe passe-t-il dans la système nerveux central au cours du traitement antirabique. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 683 (1927).
- (2): Sur l'attenuation du virus rabique fixe pour la chambre antérieure de l'oeil. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 824 (1927).
- (3): Contribution à l'étude de la vaccination locale dans la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 826 (1927).
- (4): La vaccination locale dans la rage. Ann. Inst. Pasteur **42**, 349 (1928).
- (5): La vaccination local dans la rage. Echec de la vaccination intracerebral. Ann. Inst. Pasteur **42**, 736 (1928).
- (6): Est-il possible de déceler dans un cerveau rabique l'existence simultanée du virus fixe et del virus de rue? C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 569 (1928).

- Remlinger und Bailly (7): Contribution à l'étude de la propagation du virus de rue dans le système nerveux central. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 14 (1928).
- (8): Le virus fixe ne passe pas dans le system nerveux central au cours de traitement antirabique. Ann. Inst. Pasteur **1928**, 729.
- (9): La vaccination antirabique du chien au Maroc. Rev. vét. (Toulouse) **1929**, 483.
- (10): Sur une difference de comportement du virus rabique et herpétique dans l'encéphale du lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 773 (1929).
- Repetto, R.: Sur l'action de l'acide phenique sur le virus fixe. Zbl. Bakter. I Orig. **53**, 537 (1910).
- Rienäcker, R.: Auszug aus den Jahresveterinärberichten der beamteten Tierärzte Preußens 1923/24. Berl. tierärztl. Wschr. **1928**, 627, siehe auch Erlaß des Ministers für Landwirtschaft, Domänen und Forste 1924. Tierärztl. Rdsch. **1924**, 722.
- Rochaix, A.: Sur un cas de rage à incubation prolongée. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1217 (1924).
- Sanchis-Bayarri, V.: Versuche zur Wutimpfung der Kaninchen auf meningealem Wege. Rev. med. Barcelona **1928**, 247. Ref. Zbl. Hyg. **19**, 400 (1929).
- Sani und Rusconi: La proflassi della rabbia e la vaccinazione antirabiche nel cane. Nuova Vet. **1924**, 127. Ref. Ellenberger - Schütz: Jber. Vet.med. **44** (Jahr 1924), 36 (1926).
- Santos, João Marques dos: O instituto de pathologia geral e a campanha contra a raiva. Arquivos do Inst. de Anatom. Patolog. e do Patolog. geral. **17**. Sonderabdruck. Coimbra 1929.
- Schern, K. (1): Immunisierungsverfahren gegen Tollwut. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, 1.
- (2): Betrachtungen über die obligatorische Tollwutimpfung der Hunde. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 140.
- (3): Postinfektionelle Immunisierungsversuche sowie Immunisierungsversuche in Verdachtsfällen gegen Tollwut unter den Bedingungen der Praxis. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 298.
- (4): Brief vom 13. Jan. 1929 an David.
- (5): Ein einfaches Instrument als Trepanersatz zur subduralen Infektion von Kaninchen, speziell mit Tollwutvirus. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 235.
- Schlegel, M.: Zur Kenntnis der Tollwut. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, 329.
- Schlingmann, A. S.: Prophylactic immunisation of dogs against Rabies by singl. injection of a dead virus vaccine. J. amer. vet. med. Assoc. **68**; N. s. **21**, 299 (1926).
- Schmidt-Weylandt: Immunisierungsversuche gegen Lyssa an Mäusen. Z. Hyg. **107**, 436 (1927).
- Schnürer, J. (1): Zur präinfektionellen Immunisierung der Hunde gegen Lyssa. Z. Hyg. **51**, 46 (1905).
- (2): Die Bekämpfung der Wut bei Hunden. Wien. klin. Wschr. **1923**, 495.
- (3): Rotlauf. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1927**, 161.
- (4): Die Welttagung über Tollwut in Paris 1927. Wien. tierärztl. Mschr. **1927**, 327.
- (5): Über die Ansteckungsfähigkeit des Speichels von Hunden nach Impfung mit Virus fixe. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 749.
- Schnürer und David: Cutane Immunisierung von Hunden gegen Lyssa. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 273.
- Schnürer und Kirschik: Zur Immunisierung der Hunde gegen Lyssa. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1923**, 287.
- Schnürer und Wirth: Welche Bestimmungen gelten derzeit in Österreich für die Vornahme von prä- und postinfektionellen Wutschutzimpfungen bei Haustieren? Wien. tierärztl. Mschr. **1927**, 500.
- Schoening, H. W. (1): Studies on the single-injection Method of vaccination as a prophylactic against Rabies in Dogs. J. agricult. Res. **30**, 431 (1925).
- (2): An incubations period of sixteen Months in Rabies. J. amer. vet. med. Assoc. **66**; N. s. **19**, 153 (1925).
- (3): Brief vom 22. Jan. 1929 an David.
- (4): Diskussion zu Eichhorn (2).
- Schweinburg, F. (1): Die in den Jahren 1913—1919 in Wien vorgekommenen Todesfälle an Wut; ein Beitrag zu den Erfolgen der Pasteurschen Schutzimpfung. Wien. klin. Wschr. **1922**, 634.

- Schweinburg, F. (2): Bericht über die Tätigkeit der Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in den ersten 25 Jahren ihres Bestandes nebst Bemerkungen über Methodik und Erfolge der Schutzimpfung (Wien). Seuchenbekämpfung **1924**, 135.
- (3): Über Negri-negative Wutfälle. Virchows Arch. **265**, 210 (1927).
- (4): Zur Frage der Virulenz des Virus fixe. Wien. klin. Wschr. **1928**, 1149.
- (5): Ist der Stamm BCG ein Virus fixe? Wien. klin. Wschr. **1929**, 164.
- (6): Bericht über die Tätigkeit der bundesstaatlichen Impfanstalt gegen Wut in Wien in den Jahren 1924—1926. Seuchenbekämpfung **5**, 175 (1928).
- Seifried, O.: Zum Problem der spontanen und experimentellen Encephalitis beim Kaninchen. Z. Infkrkh. Haustiere **36**, 18 (1929).
- Seravalle: Zit. bei Kitt (2).
- Serra, A.: Lesioni miocardiche nella rabbia. Clin. vet. **1928**, 408. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. **1929**, 287.
- Steinbach und Hershey: Diskussion zu Eichhorn (2).
- Stephanitz: The royal veter. College Champion-ship dog show London 1927. Tierärztl. Rdsch. **1928**, 35.
- Stevenson, King, Nicholas und Lahiri: The effect of heat on rabies Vaccine. Indian J. med. Res. **1925**.
- Szymanowski und Sienczewski: Contribution à l'étude de l'immunisation des chiens contre la rage. C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 697 (1924).
- Theodorascu, C.: Etudes experimentales sur la virulence particulière de deux souches de virus rabique. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 929 (1929).
- Thiéry, J.: Un chien d'apparence sain peut-il transmettre la rage? Rev. gén. Méd. vét. **38**, 451 (1929).
- Truche, M.: Rapport sur les travaux de M. le vét.-major Plantureux relatifs à la vaccination antirabique par les vaccins formolés. Bull. Acad. vét. France **1**, 92 (1928).
- Umeno und Doi: A Study on the anti-rabies inoculation of dogs and the results of its practical application. Kitasato Arch. of exper. Med. **4**, 89 (1921).
- Ustupny, D. J.: Über Immunisierung der Hunde und anderer Tiere gegen die Tollwut. Zbl. Bakter. I Orig. **110**, 175 (1929).
- Velu, Bigot und Eyraud: Essai de vaccination preventiv contre la rage par intervention unique. Presse méd. **34**, No 40, 634 (1926). Ref. Ellenberger - Schütz: Jber. Vet.med. **46**, 1027 (1926).
- Viala, J.: La vaccination antirabique à l'institute Pasteur 1927. Ann. Inst. Pasteur **42**, 724 (1928).
- Wehrle (1): Die Schutzimpfung der Hunde gegen die Tollwut in Portugal. Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, 386.
- (2): 1. Internationale Tollwutkonferenz der Hygieneabteilung des Völkerbundes in Paris 1927. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 334 u. 483.
- Wethmar, R.: Die Einwirkung der Carbolsäure auf das Virus fixe. Z. Hyg. **108**, 802 (1928).
- Wiemann: Der neue Tollwutfilm. Tierärztl. Rdsch. **1929**, 1; Dtsch. tierärztl. Wschr. **1929**, 78.
- Wirth, D.: Bericht über die Wutschutzimpfungen bei Hunden und Pferden 1924/26. Wien. tierärztl. Mschr. **1927**, 654.
- Withington und Bigelow: Der Miltonsche Versuch mit Wutimpfung bei Hunden. Boston med. J. **193**, 552 (1925).
- Wright, J. C.: Infectious canine meningo-encephalitis (fright disease). J. amer. vet. med. Assoc. **71**; N. s. **24**, 281 (1927).
- Zeiß, X.: Die Tollwut in Rußland. Berl. tierärztl. Wschr. **1927**, 162.
- Zschiesche, A.: Hundesteuer und Maulkorbzwang. Berl. tierärztl. Wschr. **1929**, 123.

Abgeschlossen im Oktober 1929.

# VIII. Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie.

Von

**E. Seligmann** und **H. Happe-Berlin.**

Mit einer Abbildung.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| A. Epidemiologische Voraussetzungen . . . . .  | 638   |
| 1. Angriffspunkte der Seuchenbekämpfung . . . . .  | 638   |
| 2. Kontagion und Disposition bei Diphtherie . . . . .  | 639   |
| 3. Natürliche und künstliche Immunität bei Diphtherie . . . . .  | 640   |
| B. Biologische Grundlagen . . . . .  | 641   |
| 1. Das Diphtheriegift und sein Gegengift im Zusammenhang mit der Immunitätsfrage . . . . .             | 641   |
| 2. Meßmethoden von Toxin und Antitoxin. . . . .  | 642   |
| 3. Bestimmung kleinster Gift- und Gegengiftmengen. Römersche Methode und Schicksche Reaktion . . . . . | 644   |
| 4. Biologische Indicatoren der Immunität und klinischer Diphtherieschutz . . . . .                     | 645   |
| C. Die Impfstoffe . . . . .  | 646   |
| 1. Reines Diphtherietoxin . . . . .  | 646   |
| 2. Toxin-Antitoxingemisch . . . . .  | 647   |
| a) Behrings Toxin-Antitoxingemische . . . . .  | 647   |
| b) Wesen und Wirkungsweise der Toxin-Antitoxingemische . . . . .                                       | 650   |
| c) Die Ramonsche Flockung und die Toxin-Antitoxinflocken (T.A.F.) . . . . .                            | 653   |
| d) Auswahl und Anwendungsweise der Toxin-Antitoxingemische . . . . .                                   | 654   |
| e) Impfreaktionen . . . . .  | 657   |
| f) Grenzen des biologischen Erfolges . . . . .   | 659   |
| g) Die Serumkomponente im Toxin-Antitoxingemisch . . . . .   | 660   |
| 3. Toxoid und Anatoxin . . . . .   | 662   |
| a) Die verschiedenen Präparate . . . . .   | 662   |
| b) Modifizierte Anatoxine . . . . .  | 665   |
| c) Die Impftechnik . . . . .   | 666   |
| d) Biologische Erfolge — Nebenreaktionen — Anatoxireaktion . . . . .                                   | 667   |
| e) Orale und cutane Einverleibung. — Löwensteinsche Salbe . . . . .                                    | 669   |
| f) Vergleiche zwischen Toxin-Antitoxin und Anatoxin . . . . .  | 670   |
| 4. Tote oder lebende Diphtheriebacillen als Impfstoffe . . . . .                                       | 671   |
| D. Praktische Erfahrungen . . . . .  | 672   |
| 1. Die Berechtigung zu Impfungen in der Praxis . . . . .   | 672   |
| 2. Formen der Durchführung . . . . .   | 674   |
| a) Amerika . . . . .   | 674   |
| b) Frankreich . . . . .  | 677   |
| c) Deutschland . . . . .   | 678   |
| 3. Beurteilung der Ergebnisse . . . . .  | 681   |
| a) Erkrankungen Geimpfter . . . . .  | 681   |
| b) Negative Phase . . . . .  | 682   |
| c) Erfolgsstatistiken . . . . .  | 684   |
| E. Konsequenzen für die praktische Diphtheriebekämpfung . . . . .                                      | 692   |
| Literatur . . . . .  | 693   |

## A. Epidemiologische Voraussetzungen.

### 1. Angriffspunkte der Seuchenbekämpfung.

In einer weitausgreifenden und tiefgründigen Studie: „Rechnende Epidemiologie“ — erschienen im 10. Band dieser „Ergebnisse“ —, in der er auch einen Niederschlag seiner Anschauungen über Probleme der allgemeinen Epidemiologie gibt, läßt sich A. Gottstein über die Kardinalfrage, an welchem Punkte bei der Bekämpfung der Seuchen der Hebel anzusetzen sei, aus. Er betont dort, daß die Entscheidung darüber, was leichter und zweckmäßiger sei, die Kontagion oder die Krankheitsempfänglichkeit zu bekämpfen, schwierig sei. Diese Frage müsse von Fall zu Fall je nach Lage der einzelnen Seuchenform entschieden werden. Bei mittleren Werten der beiden Faktoren, Empfänglichkeit und Kontagionsmöglichkeit, könne man von jedem der beiden Verfahren Erfolg erwarten. Bei großer Empfänglichkeit und geringer Kontagionsmöglichkeit biete die Bekämpfung der Kontagion größere Erfolgsaussichten. Im Gegensatz dazu würden Seuchen mit größerer Kontagionsmöglichkeit, aber geringerer Empfänglichkeit leichter durch die Bekämpfung dieser Empfänglichkeit an der Ausbreitung gehindert. In der Praxis aber sei es selbstverständlich, daß man am besten tue, beide Wege gleichzeitig zu beschreiten, falls man über die Mittel verfüge. Diese Ansichten über Seuchenbekämpfung, die Gottstein im wesentlichen bereits in seiner „Allgemeinen Epidemiologie“ (1897) zum Ausdruck brachte, fanden in einer Zeit, die vorwiegend dem mikrobiotischen Erreger eine Rolle bei der Entstehung der Infektionskrankheit und der Seuche zuerkannte, nicht die volle Beachtung, die sie verdient hätten. Wenn es auch nicht zutrifft, daß bisher das einzige Mittel praktischer Seuchenbekämpfung in der Vernichtung des von Kranken in die Außenwelt beförderten Ansteckungsstoffes gelegen habe, wenn auch nicht bezweifelt werden kann, daß wichtige Maßnahmen gesundheitstechnischer Natur erst unter der bakteriologischen Ära eine zielbewußte Entwicklung erfahren haben, und wenn auch feststeht, daß die von den Bakteriologen entdeckte Tatsache des Bacillenträgertums das Verständnis für die getrennten Begriffe Infektion und Infektionskrankheit, Krankheit und Krankheitsbereitschaft wissenschaftlich begründet hat, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß gerade für die Erklärung von Seuchenausbrüchen und Seuchengängen der Faktor der Massendisposition nicht immer genügende Berücksichtigung gefunden hat.

Heute ist das anders geworden; ja, es wird vielleicht mit den Terminologien aus dem Gebiete der Vererbung, der Konstitution und Disposition schon ein bißchen reichlich spekulativ gearbeitet.

Jedenfalls aber muß die moderne Seuchenbekämpfung die beiden Hauptfaktoren der Einzelkrankheit wie der Epidemie, Infekt und Disposition, mit gleicher Sorgfalt in Rechnung stellen; Methoden, die ihrer Verminderung dienen, mit gleichem Eifer fördern, ohne Rücksicht auf Theorien oder vorgefaßte Meinungen.

Betrachtet man von diesem Standpunkte aus die systematische Bekämpfung der Diphtherie, so gilt es, zunächst die Frage zu entscheiden, welche Stellung die Diphtherie unter den Seuchenformen bezüglich der Verbreitung und der Verbreitungsmöglichkeit der Erreger und bezüglich der Disposition für die Erkrankung einnimmt.

## 2. Kontagion und Disposition bei Diphtherie.

Wie liegen die Kontagionsbedingungen bei der Diphtherie? Verfügen wir über Mittel, die Kontagionsbedingungen zu beschränken? Verspricht die Aufbietung dieser Mittel einen Erfolg und zwar einen Erfolg, der der aufzuwendenden Energie entspricht, oder müssen wir die erreichbaren Ziele weniger weit stecken?

Zur Erörterung dieser Fragen, die in der letzten Zeit wieder in den Vordergrund des Interesses getreten und die mit unserem Thema nicht ohne Zusammenhang sind, wird sich am Schlusse unserer Ausführungen Gelegenheit bieten. Hier sei zunächst den Möglichkeiten der anderen Forderung nachgegangen, die sich auf die Beeinflussung der Diphtherieempfänglichkeit bezieht. Es erheben sich da die Fragen, wie groß diese Empfänglichkeit ist, ferner ob uns Mittel zur Verfügung stehen, die ihre Höhe herabsetzen, weiterhin ob die Anwendung dieser Mittel Aussicht auf praktischen Erfolg verspricht, auf einen absoluten oder auch nur auf einen begrenzten Erfolg.

Die Diphtheriedisposition, d. h. die Wahrscheinlichkeit, an Diphtherie zu erkranken oder evtl. auch zu sterben, ist, wie in der Diphtherie-Morbiditäts- und Mortalitätskurve der einzelnen Altersklassen zum Ausdruck kommt, zum großen Teile eine Funktion des Lebensalters. Sie nimmt gegen Ende des ersten Lebensjahres nach der Trennung des Neugeborenen von der Mutterbrust einen steilen Anstieg, der bis in die ersten Schuljahre reicht, um dann bis zu den Pubertätsjahren kontinuierlich wieder abzufallen. Von dieser Zeit an verharrt sie bis zu den Jahren der Involution in einem Tiefstand, aus dem sie sich in den späteren Lebensjahren wieder erhebt, zwar nur unbedeutend, und wegen der Kleinheit des zugrundeliegenden Zahlenmaterials nicht sehr beachtlich, aber immerhin nachweisbar. Abgesehen von diesem Faktum der wechselnden Altersdisposition ist aber die Wahrscheinlichkeit, an Diphtherie zu erkranken, nicht zu allen Zeiten und an allen Orten gleich groß, d. h. es erkranken innerhalb der mehr oder weniger disponierten Altersgruppen zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten verschieden viele Individuen. Eigenschaften der Erreger und damit des „Genius epidemicus“ scheinen hierfür bedeutungsvoller zu sein als Einflüsse des sozialen Milieus und der Bevölkerungsdichte. Wie die Geschichte der Diphtherie in den letzten der exakten Erforschung zugänglichen Jahrzehnten ebenso wie in früheren Jahren lehrt, ist es von Zeit zu Zeit zu besonders auffälligen Steigerungen der Diphtherieerkrankungen und ihrer Schwere gekommen, die, über große Zeitabschnitte gesehen, den Charakter regelmäßiger Wellenbewegungen zu haben scheinen.

Ob hierfür Schwankungen der Disposition der Bevölkerung oder Veränderungen des Virus von größerer Bedeutung sind, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden. Wird überhaupt sehr schwer zu entscheiden sein, da beide Faktoren sich als variable Größen gegeneinander einstellen, beide bis zu einem gewissen Grade an einander gemessen werden.

So bleibt zunächst nur der Versuch einer Registrierung der Morbiditätsbewegung und das Suchen nach Gesetzmäßigkeiten in ihrem Verlauf.

Wie man sich auch zu den verschiedenen Hypothesen über die „Periodizität“ der Diphtheriekurve (Gottstein) stellen mag, der Versuch, den Seuchengang durch eine Beeinflussung des dispositionellen Faktors zu beherrschen,

ist berechtigt. Auf allgemein sozialhygienischem Wege ist das Ziel aber nicht zu erreichen, um so weniger, als, wie wir schon betont haben, die Einflüsse der Umwelt für die Diphtherieausbreitung nur gering bewertet werden dürfen.

### 3. Natürliche und künstliche Immunität bei Diphtherie.

Der gangbarste Weg scheint, auch nach den Erfahrungen bei anderen akuten Infektionskrankheiten, nur über die spezifische Steigerung vorhandener Abwehrkräfte zu gehen, also in der Schaffung eines spezifischen und ausreichenden Immunitätszustandes der Einzelindividuen. Ein solcher Zustand kann natürlich nicht aus dem Nichts geschaffen werden. Seine phänotypische Erscheinungsform ist bedingt durch eine genotypische Anlage, durch die eingeborene und im Laufe des Lebens sich entwickelnde Fähigkeit zu steigerungsfähiger Abwehrkraft. Eine erworbene spezifische Immunität ist demnach nur ein Teilvorgang und ein Spezialfall innerhalb des Komplexes der gesamten natürlichen Immunitätsmechanismen, allerdings vielleicht der wichtigste, weil er künstlicher Beeinflussung zugänglich wurde, seit uns die bakteriologische Forschung in einer Reihe von Fällen durch die Gewinnung spezifischer Antigene der Erreger praktische Mittel zur Immunitätssteigerung an die Hand gegeben hat. Mit ihnen können wir spezifische Reize regulieren und dosieren, Abwehrreaktionen experimentell auslösen, also „aktiv immunisieren“.

Der Diphtherie gegenüber befinden wir uns in einer eigentümlichen Lage. Während bei anderen Infektionskrankheiten das Überstehen der Krankheit zu starker, oft lebenslang anhaltender Immunität führt — dies Verhalten bei den Pocken war ja der eigentliche Anlaß zur Pockenschutzimpfung —, ist ein solches Geschehen bei der Diphtherie im allgemeinen nicht festzustellen. Mehrfache Erkrankungen derselben Person sind nicht allzu selten; Seligmann konnte in daraufhin angestellten Ermittlungen in Berlin in wenigen Monaten 56 solcher Fälle eruieren, Schick hat fünfmaliges Erkranken, v. Groer und Kassowitz haben sogar neunmalige Erkrankung bei derselben Person feststellen können. Wenn gerade diese Fälle auch in besonderen konstitutionellen Eigentümlichkeiten der betreffenden Menschen ihre Begründung finden mögen, so ist doch der allgemeine Schluß erlaubt: wenn nach Überstehen klinischer Diphtherie überhaupt eine Immunität eintritt, so ist das keine Regel und ganz bestimmt kein Ereignis von langer Dauer und starker Ausprägung. Die biologischen Erfahrungen, prüfbar am Antitoxingehalt des Serums und der Schickschen Reaktion, über die wir später sprechen müssen, gehen mit diesen klinischen Beobachtungen parallel.

Theoretisch müßte man also folgern: was die natürliche Erkrankung nicht vermag, wird ein künstliches Verfahren aktiver Immunisierung auch nicht leisten können. — Theoretisch aber könnte man antworten: was die einmalige, plötzliche Überschwemmung mit großen Mengen von Krankheitsgift nicht erzielt (Krankheit), kann man vielleicht durch die allmähliche, gradatim steigende, vorsichtig dosierte Zuführung kleinerer Giftmengen erreichen. Stehen sich so die theoretischen Meinungen schroff gegenüber, dann kann nur die praktische Erfahrung die letzte Entscheidung bringen.

Die Voraussetzungen hierfür liegen aber besonders günstig. Wir kennen den Erreger der Diphtherie seit mehr als 40 Jahren; wir kennen das Diphtheriegift nicht viel weniger lange; wir haben eine kaum bestrittene Auffassung

von der Pathogenese der Diphtherieerkrankung uns zu eigen gemacht, und wir kennen die Reaktionsprodukte des angegriffenen Körpers in Gestalt der Antitoxine. Wohl sind die Morphologie und die biologischen Leistungen der Mikroorganismen, die Loeffler im Jahre 1884 als die Erreger der menschlichen Diphtherie beschrieb, seitdem in ihren Beziehungen und Abhängigkeiten von den Umweltsbedingungen, unter natürlichen und künstlich aufgezwungenen Verhältnissen eingehend durchforscht worden mit dem Ergebnis, daß auch für den Diphtheriebacillus die Kochsche Auffassung von der strengen Konstanz der Arten sich als zu eng erwies. Denn es wurden nahe verwandtschaftliche Beziehungen der Loefflerschen Diphtheriebacillen zu anderen nichtpathogenen Gruppen innerhalb des Systems der Corynebakterien aufgedeckt, ja es kann heute sogar als erwiesen gelten, daß die Umwandlung der Diphtherieerreger in apathogene Diphtheroide möglich ist, vielleicht sogar unter geeigneten Bedingungen regelmäßig eintritt. Diese Erweiterung und Vertiefung unserer Erkenntnis ist aber trotzdem nicht dazu angetan, einen Wandel in unseren Anschauungen über die Rolle der Loefflerschen Stäbchen als Diphtherieerreger herbeizuführen. In der neuen Beleuchtung heben sich die Loefflerschen Bacillen nur als die pathogene Zustandsform innerhalb einer größeren Gruppe von Keimen ab; sie sind als solche sowohl morphologisch als auch biologisch hinreichend charakterisiert und konstant, um ohne größere Schwierigkeiten mit den uns zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln identifiziert zu werden. Wir sind daher mit Gins der Überzeugung, daß Ansichten, wie sie von Schanz, Riebold und neuerdings auch von Wiltschke geäußert wurden, die Abgrenzung der echten Diphtheriebacillen von den ubiquitären Diphtheroiden sei unmöglich, daß solche Ansichten Untersuchungsbefunden ihr Dasein verdanken, die einer scharfen Kritik nicht standhalten. Die biologischen Grundlagen für die expositionsprophylaktische Methode der Diphtheriebekämpfung, die gegen den Erreger als solchen gerichtet ist, wie für die dispositionsprophylaktische Methode, die vermittels des Erregers die Diphtherieimmunitätslage beeinflussen will, sind unangetastet geblieben.

## B. Biologische Grundlagen.

### 1. Das Diphtheriegift und sein Gegengift im Zusammenhang mit der Immunitätsfrage.

Eine weitere und besonders wertvolle Begünstigung unserer Lage der Diphtherie gegenüber schien darin zu liegen, daß uns das pathogene Prinzip der Diphtherie in dem Diphtherietoxin in die Hand gegeben ist. In den Vorstellungen, die wir uns vom Wesen der Diphtherieerkrankung, der Diphtheriedisposition und der Diphtherieimmunität machen, spielen das Diphtherietoxin und das Diphtherie-Antitoxin die erste Rolle. Es gilt als erwiesen, daß die Diphtherie insofern unter den Infektionskrankheiten eine Sonderstellung einnimmt, als sie im wesentlichen eine Intoxikation mit dem Gift ist, das von den Loefflerschen Diphtheriebacillen stammt. Diphtheriedisposition in diesem Zusammenhang bedeutet alsdann die mehr oder minder große Wehrlosigkeit des Organismus gegen das Toxin der Diphtheriebacillen, die auf dem Mangel an Diphtherie-Antitoxin beruht resp. auf der mangelhaft ausgebildeten Fähigkeit des Organismus, Diphtherie-Antitoxin zu bilden. Im Gegensatz dazu ist

Diphtherieimmunität dann die Wehrhaftigkeit des Organismus gegen das Diphtheriegift, bedingt durch die Anwesenheit von Diphtherie-Antitoxin im Organismus oder durch die hinreichend ausgebildete Fähigkeit des Organismus, Diphtherie-Antitoxin zu bilden.

Diese Umschreibung des Problems der Diphtherieinfektion, -disposition und immunität erfaßt das Problem wohl nicht in seiner Gesamtheit, sondern umgreift nur die sog. „innere Disposition“, der gegenüber die örtliche oder Oberflächendisposition an den Eintrittspforten nicht vernachlässigt werden sollte (Escherich). Immerhin trifft sie einen sehr wichtigen Vorgang, der den Verlauf einer Diphtherieinfektion wesentlich bestimmt. Die Grundlagen für eine solche Anschauung, die in den Mittelpunkt der Diphtheriepathogenese das Wechselspiel Toxin-Antitoxin setzt, sind aus experimentell nachweisbaren Tatsachen erwachsen. Schon dem Entdecker der Diphtheriebacillen gelang es 1888, in den künstlichen Kulturen des Diphtheriebacillus ein Gift nachzuweisen. Die Ausbeute, die er mit seiner noch unvollkommen ausgebildeten Methodik erzielte, war jedoch nur gering. Erst Roux und Yersin glückte 1889 die Lösung der Aufgabe, das Diphtherietoxin in praktisch verwertbarer Form darzustellen. Sie haben als erste die Bedingungen aufgedeckt, unter denen es in flüssigen Kulturen des Loefflerschen Bacillus zur Toxinproduktion kommt. Sie haben das Gift von den Bacillen trennen gelehrt und nachgewiesen, daß die gifthaltige, bacillenfreie Kulturflüssigkeit im Tierexperiment genau die gleichen Symptome hervorruft wie die lebenden Bacillen. Damit war der Nachweis erbracht, daß das in vitro gebildete Gift identisch mit dem in vivo entstehenden Toxin ist. Gleichzeitig war damit aber auch die wichtigste Vorarbeit für die Behringschen Großtaten geleistet, die zur Aufklärung des Mechanismus der antitoxischen Immunität, zur Entdeckung der Antitoxine und zur künstlichen Gewinnung eines antitoxischen Schutz- und Heilserums führten.

Behring und seine Mitarbeiter, im Falle der Diphtherie besonders Wer-  
nicke, gelangten zu der Feststellung, daß die Immunität bei Diphtherie auf der Fähigkeit der zellfreien Blutflüssigkeit beruhe, die Toxine der Diphtheriebacillen unschädlich zu machen. Im Serum des gegen Diphtherie geschützten Tieres wurde das spezifische Gegengift, das Antitoxin, nachgewiesen. Dieser Entdeckung galt zunächst Behrings ganze Aufmerksamkeit; die nächsten Jahre vergingen mit der weiteren Erprobung und Ausbildung von Versuchen, ein antitoxisches, spezifisches Heilserum aus Tierblut gegen die Diphtherie der Menschen zu gewinnen. Es galt zunächst die zweckmäßigste Art der Gewinnung und Konservierung der spezifischen Gifte festzustellen. Dann mußten der geeignetste Serumspender und die beste Immunisierungsmethode ausfindig gemacht werden. Gleichzeitig stellte sich die Notwendigkeit heraus, die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin auch in quantitativer Richtung zu klären. Diese mathematische Erforschung der Diphtherieimmunität ist vorwiegend mit den Arbeiten Ehrlichs verbunden. Er stellte die Normen auf, nach denen wir noch heute Toxin- und Antitoxinwirkung messen.

## 2. Meßmethoden von Toxin und Antitoxin.

Zur Charakterisierung des Toxins werden seitdem bekanntlich drei Werte bestimmt. Nachdem das Toxin bis zur „biologischen Konstanz“ abgelagert ist, wird von diesem Standardtoxin festgelegt:

1. Die kleinste tödliche Dosis (Dosis letalis minima), d. h. die Dosis, der ein Meerschweinchen von 250—300 g unter typischen Vergiftungserscheinungen am 4. Tage erliegt. Enthält 1,0 ccm eines Giftes 100 solcher D. l. m., so ist es ein Behringsches Normalgift.

2. Diejenige Dosis, welche eine bestimmte Menge Gegengift, und zwar eine Antitoxineinheit, genau abzusättigen imstande ist. Am 4. Tage nach der Einspritzung des mit Antitoxin in solcher Proportion gemischten Toxins muß dabei das Versuchstier „glatt“ sein, d. h. ohne Reaktion an der Impfstelle überleben. Tötet man die Tiere schon 48 Stunden nach Injektion des Gemisches, so findet man eine minimale, eben noch sichtbare lokale Reaktion an der Injektionsstelle, die später bei den Überlebenden verschwindet. Diese Dosis wird als Limes „Null“ = vollkommene resp. praktisch vollkommene Neutralisation bezeichnet = Lo.

3. Diejenige Dosis, die nach Mischung mit einer Antitoxineinheit noch eine einfache tödliche Dosis im Überschuß aufweist. Das Versuchstier, das mit dem Gemisch behandelt wird, muß also am 4. Tage sterben, ausnahmsweise auch am 3. oder 5. Tage. Dieser Wert wird als Limes „tot“ oder tödlicher Giftüberschuß bezeichnet = L +.

Voraussetzung für diese Wertangaben ist die genaue Dosierbarkeit des Antitoxins.

Zur Bestimmung des Gehalts eines Serums an Antitoxin setzte Ehrlich die Immunitätseinheit oder Antitoxineinheit fest. Er versteht darunter diejenige Menge Antitoxin in 1 ccm, die 1,0 ccm des Normalgiftes, d. h. also die 100fach tödliche Dosis Gift für ein Meerschweinchen von 250—300 g, neutralisiert und unschädlich macht. Ein Serum, von dem 1,0 ccm die 100fach tödliche Dosis unschädlich macht, ist ein einfaches Normalserum. Es enthält in 1 ccm eine Immunitätseinheit.

Daß Ehrlich das Antitoxin und nicht das Toxin zur Maßeinheit für alle Bestimmungen heranzog, liegt an den stabileren Eigenschaften, die das Serumantitoxin im Gegensatz zu dem viel labileren Verhalten des Bouillontoxins auszeichnet. Es ergab sich nämlich, daß die direkte Giftwirkung des Diphtherietoxins, wie sie am Meerschweinchen durch Ermittlung der Dosis letalis minima ermittelt und gemessen werden kann, durchaus nicht immer zahlenmäßig parallel geht seiner Neutralisierbarkeit sc. der antitoxinbindenden Fähigkeit und der immunisierenden Kraft des Toxins. Zur Erklärung dieser Unstimmigkeit nimmt Ehrlich bekanntlich im Toxin verschiedene Stoffe nebeneinander an (Toxoid, Toxin, Toxon mit  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  = Modifikationen usw.). Jedem dieser Stoffe schreibt er besondere Eigenschaften zu; die Umwandlung des einen in den anderen soll unter natürlichen und unter künstlichen Bedingungen zustande kommen. Die neuere kolloidchemische Betrachtungsweise sieht diese Verhältnisse etwas anders an, zieht auch enzymatische Prozesse für die Entstehung der Gifte und ihrer Modifikationen heran und betrachtet den Dispersitätsgrad als entscheidend für Qualität und Quantität der Giftwirkung.

Jedenfalls ergibt sich auch aus diesen Differenzen der Anschauung, daß das Toxin weniger leicht standardisierbar ist als das Antitoxin, so daß der Rückgriff auf dieses als Maßeinheit gerechtfertigt ist, selbst wenn ein weiterer Faktor, der als Avidität des Serums bezeichnet wird, hierbei nicht voll berücksichtigt

werden kann. Das gilt auch im wesentlichen für die von Ramon inaugurierte Antitoxinbestimmungsmethode, die mit Hilfe der Ausflockung von Toxin-Antitoxingemischen bei bestimmten Mischungsverhältnissen arbeitet und ebenfalls brauchbare Resultate liefert.

### 3. Bestimmung kleinster Gift- und Gegengiftmengen. Römersche Methode und Schicksche Reaktion.

Nachdem die Messungsmethoden festgelegt waren, und es möglich geworden war, das Toxin sowohl wie das Antitoxin quantitativ zu erfassen, wenigstens wenn es sich um nicht zu geringe Mengen von Toxin und Antitoxin handelte, fehlte noch eine Methode, kleinste Mengen Toxin und, was praktisch wichtiger war, kleinste Mengen von Antitoxin in einem Serum zu bestimmen. Seit 1909 existiert für diese Zwecke die von P. Römer angegebene sog. Intracutanmethode am Meerschweinchen. Sie ist aus der von Marx in Gemeinschaft mit Ehrlich ausgearbeiteten Subcutanmethode entwickelt, die auf der Beobachtung beruhte, daß noch weit untertödliche Giftdosen an der Injektionsstelle entzündungserregend wirken. Benutzt man ein bekanntes, hochwirksames Toxin, dessen Verdünnungen mit dem antitoxinhaltigen Serum gemischt werden, so werden die lokalen Reaktionen bei einem entsprechenden Gehalt von Antitoxin verhindert. Man stellt auf diese Weise fest, welche bekannte Menge Gift von einer bestimmten Menge Antitoxin so neutralisiert wird, daß die Injektion des Gemisches keine oder nur eine ganz minimale Reaktion auslöst, und kann dann durch Vergleich mit einem Standardserum den Antikörpergehalt des zu prüfenden Serums sehr genau bestimmen. Es gelingt mit dieser Methode noch Antitoxinwerte von etwa  $\frac{1}{240}$  Immunitätseinheit im Kubikzentimeter zu erfassen. Römer ersetzte diese Subcutanmethode durch eine Intracutanmethode, bei der noch kleinere Toxinmengen zur Auslösung einer Cutanreaktion genügen. Wenn man ein bekanntes hochwirkendes Toxin hat, kann man mit der Römerschen Intracutanmethode Antitoxin bis zu  $\frac{1}{40000}$  Immunitätseinheit im Kubikzentimeter Serum erfassen. Es besteht somit die Möglichkeit, in jedem menschlichen oder tierischen Serum den Antitoxingehalt zu bestimmen. Mit dieser Römerschen Methode der Antitoxinbestimmung sind zahlreiche Antitoxinmessungen bei Menschen unter den verschiedensten Bedingungen und Umständen vorgenommen worden, die zum Ziele hatten, die Verteilung der antitoxinführenden Individuen kennen zu lernen. Einen größeren Umfang jedoch konnten diese Feststellungen erst annehmen, als Schick 1912 seine Hautreaktion am Menschen selbst zur Bestimmung der Antitoxinträger bekanntgab und uns dadurch von dem ziemlich diffizilen Tierversuch freimachte. Schick stellte unter Übertragung der Römerschen Intracutanmethode am Meerschweinchen auf den Menschen fest, daß die intracutane Einverleibung einer bestimmten Menge eines bekannten Diphtherietoxins bei antitoxinführenden Individuen, und zwar von einem bestimmten Antitoxingehalt im Serum an, keine entzündliche Reaktion am Orte der Injektion hervorruft. Bei Menschen, deren Serum kein Antitoxin enthält, resp. deren Antitoxinspiegel eine gewisse Grenze unterschreitet, ruft die Injektion dieser Giftmenge eine charakteristische lokale Reaktion hervor. Die Technik der Reaktion besteht in der intracutanen Injektion eines Toxinquantums von 0,1–0,2 ccm, das  $\frac{1}{50}$  Dosis letalis minima enthält. Ein Vergleich der Ergebnisse der Schickreaktion mit quantitativen Antitoxinbestimmungen nach der

Römerschen Methode am Meerschweinchen ergab, daß die Grenze, von der ab die Schickreaktion beim Menschen negativ ausfällt, ungefähr bei  $\frac{1}{25}$  Antitoxineinheit pro Kubikzentimeter Serum liegt. Das ist ungefähr die Menge, die im Anschluß an Behring, Kleinschmidt und Viereck als genügend für den klinischen Diphtherieschutz angesprochen haben. Später (1924) haben Schick, v. Groër und Kassowitz negative Reaktion noch bei 0,005 AE im Kubikzentimeter Serum gesehen.

#### 4. Biologische Indikatoren der Immunität und klinischer Diphtherieschutz.

Es darf nicht übersehen werden, daß Antitoxingehalt im Serum allein oder die negative Schicksche Reaktion allein klinisch noch nicht volle Sicherheit garantieren. Die Diphtherieimmunität ist, wie erwähnt, ein komplexer Vorgang. Bei dem Ausbruch und bei dem Verlauf der Erkrankung spielen nicht nur die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin, sondern auch noch andere Faktoren eine Rolle, wie z. B. der Zustand der Epithelien an der Invasionsstelle, die Intensität der lokalen Abwehrvorgänge (Phagozytose), eine rein lokale, wenn auch vielleicht nur geringe Antitoxinbildung am Orte der Infektion (Zoeller). So ist es verständlich, daß auch schickpositive Kinder trotz Infektionsmöglichkeit nicht zu erkranken brauchen. Aber auch für die „innere“, rein antitoxische Immunität liegen die Verhältnisse noch nicht völlig klar. Denn auch schicknegative Kinder können erkranken, und Schickreaktion und Antitoxingehalt im Serum gehen nicht unter allen Umständen parallel. Nach Kellog z. B. haben schicknegative Kinder — durch Impfung negativ geworden — nicht immer Antitoxin im Blute. Kellog machte diese Beobachtung mit der von ihm angegebenen Antitoxin-Auswertungsmethode, die noch  $\frac{1}{100}$  Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter Serum nachzuweisen gestattet, und Kassowitz stellte in speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen fest, daß Schickreaktion und Antitoxingehalt im Gewebssaft (Tonsillenpreßsaft) parallel gehen, nicht aber in jedem Falle mit dem des Serums. Im Serum kann der Antitoxingehalt erheblich sein, gleichzeitig aber im Gewebssaft fehlen. Dem Gewebe mangelt alsdann der Krankheitschutz. Antitoxische Serumfunktion und negative Schickreaktion sind daher streng genommen nur Zeichen einer Immunisierung oder einer relativen Immunität, sie kennzeichnen überdies auch nur einen augenblicklich vorhandenen Zustand, ohne über die Dynamik der Schutzbildung im Falle einer Infektion und im Krankheitsverlauf allzuviel zu verraten. So erklärt sich eine Reihe von Ausnahmefällen. Im allgemeinen aber darf die negative Schickreaktion wohl als das Kennzeichen eines gewissen klinischen Diphtherieschutzes angesprochen werden, der nicht absolut wirksam ist, dessen Größe und Dauer im Laufe des Lebens auch wechselt, der als Indikator der Immunitätslage aber doch ernste Beachtung verdient<sup>1</sup>. Ob es berechtigt ist, daraufhin schicknegative Kinder als nicht schutzbedürftig von den Impfungen auszunehmen, ist noch nicht eindeutig zu beantworten, so sehr namentlich amerikanische Untersucher dafür auch eingetreten sind.

<sup>1</sup> Nur bei Neugeborenen ist die negative Schickreaktion vielleicht auch durch eine Reaktionsträgheit der Haut des Kindes mitbedingt (Friedberger und Heim). Vgl. im übrigen Seligmann; Z. Hyg. 87.

Dabei bleibt die Ursache der Entstehung negativer Schickscher Reaktion zunächst unberücksichtigt. Ob es sich um physiologische Vorgänge im menschlichen Reifungsprozeß handelt (v. Groer und Kassowitz, Seligmann, Friedberger), ob diese Reifungsvorgänge durch spezifische Infekte beschleunigt werden (Hirszfeld u. a.), ob unterschwellige Infektionen mit dem Diphtheriebacillus allein das factum immunisans darstellen, das alles bedarf noch der Prüfung. Die wichtigen vererbungswissenschaftlichen Untersuchungen Herrmans und Hirszfelds weisen jedenfalls ebenso wie die interessanten Mitteilungen Bay-Schmiths über Schickreaktionen bei Eskimos darauf hin, der spezifischen Durchseuchung nicht die alleinige Urheberrolle zuzusprechen.

Auf der anderen Seite verdienen die besonders von Zingher mitgeteilten Befunde Beachtung, nach denen Schulkinder aus höheren Schulen einer wohlhabenden Bevölkerung viel seltener negative Schickreaktion aufweisen als Schüler aus dichtbevölkerten Gegenden und Elementarschulen. Rechnet man noch hinzu, daß auch bei diesen Kindern Rassenunterschiede eine Rolle spielen sollen, so erkennt man, aus wieviel Quellen die Anstöße für ein Negativwerden der Schickreaktion kommen können.

Für die Technik der Schickschen Reaktion sind besondere Vorschriften ausgearbeitet worden, die auch auf das Auftreten sog. Pseudoreaktionen (unspezifischer Natur) Rücksicht nehmen. Erschwerend kommt hinzu, daß die Toxine nicht sehr lange haltbar sind, in gewöhnlichen Verdünnungsflüssigkeiten sich sogar besonders schnell abschwächen. Die von Glenny, Waddington und Pope angegebene Verdünnungsflüssigkeit, eine gepufferte Boratlösung, hilft über diese Schwierigkeiten einigermaßen hinweg.

Negative Schickreaktion und Auftreten von Antitoxinen im Blut lassen sich — das darf als gesichert vorweg genommen werden —, bei einem hohen Prozentsatz der Menschen durch Vorbehandlung mit Produkten des Diphtheriebacillus künstlich erzielen und jahrelang erhalten. Ob mit diesem Ergebnis der Diphtherieschutz der Behandelten parallel geht, kann nur durch epidemiologische Feststellungen größten Stils erkannt werden. In einer solchen Feststellung liegt die Entscheidung über den Wert oder Unwert der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie.

So entwickelt sich das Problem: die Gewinnung eines wirksamen, ungefährlichen Impfstoffes, die Schaffung einer praktisch durchführbaren Impftechnik, die Kontrolle der Wirkung durch biologische (Antitoxinnachweis und Schickreaktion) und epidemiologisch-statistische Methoden.

## C. Die Impfstoffe.

### 1. Reines Diphtherietoxin.

Den Ausgangspunkt in der Geschichte der Diphtherieimpfstoffbereitung bildet das Diphtherietoxin. Es hatte sich am Tiere zur Erzielung einer hohen antitoxischen Immunität bereits bewährt; die Verwertung auch für die Immunisierung des Menschen lag nahe. Bereits im Jahre 1902 berichtete Dziergowsky über einige Versuche, den Menschen mittels mehrfacher subcutaner Applikation allmählich steigender Diphtherietoxindosen gegen Diphtherie schutzzuimpfen. Selbstversuche hatten ihm gezeigt, daß die Einführung von Diphtherietoxin

in den menschlichen Körper unter Beobachtung bestimmter Bedingungen vollkommen unschädlich und gefahrlos ist. Seine Anregung, diese Art der aktiven Immunisierung als prophylaktisches Mittel im Kampfe gegen die Diphtherie in weitestem Umfange zur Anwendung zu bringen, fand jedoch aus psychologisch begreiflichen Gründen keine Beachtung. Der Methodik hafteten zudem verschiedene Mängel technischer Natur an. Es war notwendig, verhältnismäßig große Toxindosen einzuführen. Dadurch war eine Gefahr der Toxinschädigung bei besonders empfindlichen Individuen bedingt. Die mehrfach zu wiederholenden Einspritzungen verursachten auch unangenehme Lokalreaktionen. Der Autor wandte sich daher anderen Immunisierungsmethoden zu, die von diesen Übelständen frei waren. Er versuchte die aktive Immunisierung durch Toxin auf dem Wege der Giftresorption seitens der Schleimhaut der Nasen- und Mundhöhle. Versuche an Pferden wie am eigenen Leibe überzeugten ihn, daß die Immunisierung von der Schleimhaut der Nase aus durch Einführung toxingetränkter Tampons in die Nasenlöcher ebenso wie die Immunisierung auf dem Wege der Inhalation zerstäubter Toxinlösungen ohne Nachteile durchführbar wäre. Ja es schien sogar möglich, auf diese Weise gleichzeitig eine lokale Immunität in Nase und Rachen zu erzeugen, also an den besonders bedrohten Eintrittsstellen des Krankheitserregers. Blumenau versuchte im Jahre 1909 nach diesem Prinzip von Dzierzgowsky Kinder von 3—12 Jahren zu immunisieren. Er ging so vor, daß er mit unverdünntem Toxin, dessen Dosis letalis minima 0,009 g war, reichlich getränkte Wattebäusche täglich abwechselnd bald in das rechte, bald in das linke Nasenloch einführte und dort eine Stunde lang beließ. Da bei dieser Prozedur jedoch am 4.—5. Tage Schleimhautexcoriationen auftraten, benutzte Blumenau später verdünntes Toxin (1 Toxin + 2 NaCl), das in derselben Weise abwechselnd rechts und links alle Tage  $\frac{1}{2}$  Stunde lang eingeführt wurde. Mit beiden Verfahren erzielte er Antitoxin-Titersteigerungen bis auf 10 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter Serum. Blumenau kam daher zu dem Schluß, daß die aktive Immunisierung auf diesem Wege eine wertvolle Bereicherung des prophylaktischen Rüstzeugs gegen die Diphtherie darstelle, die wegen ihrer Ungefährlichkeit, Schmerzlosigkeit und Einfachheit mit bestem Erfolge für Massenimpfungen verwendet werden könne. Gleichwohl hat diese Immunisierungsmethode eine praktische Bedeutung nicht erlangen können.

## 2. Toxin-Antitoxingemisch.

### a) Behrings Toxin-Antitoxingemische.

Eine eigentliche Diphtherie-Impfbewegung wurde erst durch E. v. Behring in Gang gebracht, als er in den Jahren 1913 und 1914 mit seinem neuen Impfstoff, der aus einer Mischung von reinem Toxin und Pferdeserum-Antitoxin bestand, hervortrat. Behring war auf das durch Antitoxin entgiftete Toxin zurückgekommen, weil seinen Anstrengungen und auch denen anderer (Löwenstein), auf chemischem Wege zu einer geeigneten Entgiftung des Toxins zu gelangen, der Erfolg versagt geblieben war. Über die Natur des Bindungsmechanismus von Toxin und Antitoxin *in vitro* bestand damals schon insofern Klarheit, als man erkannt hatte, daß beim Ablauf der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin erst ein Stadium einer gewissen Reversibilität und dann wohl

ein Stadium sekundärer Verfestigung eintritt, daß es aber eine definitive und völlig irreversible Giftneutralisierung *in vitro* nicht gibt. Diese Erkenntnis war schon bei der aktiven Immunisierung von Tieren nutzbar gemacht worden und hatte es ermöglicht, im Gemisch von Toxin und Antitoxin größere Toxinmengen einzuführen, die eine entsprechend größere antitoxische Immunität auslösen sollten. Th. Smith hatte tierexperimentell festgestellt, daß Gemische von Diphtheriegift und Diphtheriegegengift noch eine gewisse antitoxische Immunität hervorrufen, wenn der Gehalt an Gift ungefähr noch der halben  $Lo = \text{Dosis}$  entsprach; er hatte daraufhin schon den Gedanken ausgesprochen, solche Impfstoffe auch zur Diphtherieprophylaxe am Menschen auszuprobieren. Die Umsetzung dieses Vorschlages in die Tat verdanken wir jedoch erst der Energie E. v. Behrings, der in jahrelangen Vorversuchen sich um die Herstellung eines unschädlichen und wirksamen Toxin-Antitoxingemisches bemühte. Auf dem Kongreß für innere Medizin im Jahre 1913 berichtete Behring zum ersten Male über seine Impfmethode. Sein Impfstoff bestand aus einem Gemisch von starkem Diphtheriegift und Pferdeserum-Antitoxin. Die beiden Komponenten waren in einem solchen Verhältnis miteinander gemischt, daß die Mischlösung im Meerschweinchenversuch einen geringen Toxinüberschuß aufwies. Sein Impfstoff war unterneutralisiert, er enthielt eine „Toxinspitze“. Es waren dies die anfänglich benutzten Mischlösungen M I und M VI. Die später herausgegebene Mischung MMI war im Meerschweinchenversuch bereits ungiftig, ohne jedoch in ihrer antitoxinerzeugenden Fähigkeit nachweisbar hinter den Impfstoffen M I und M VI zurückzustehen. Behring empfahl die mindestens zweimalige, intracutan Applikation seiner Impfstoffe. Man erreiche dadurch einen Gehalt an Antitoxin, der einen jahrelang bestehenbleibenden epidemiologischen Schutz garantiere.

Behrings klinische Mitarbeiter haben in einer größeren Anzahl von Untersuchungen diese Anschauungen praktisch bestätigt. Sie betonten übereinstimmend die Unschädlichkeit des Verfahrens und erhärteten seine Wirksamkeit durch den Nachweis ansteigender Antitoxinmengen im Blute der Behandelten. Sie erörterten weiterhin Indikationen und Kontraindikationen der Impfung, die Impftechnik, ferner die Mischung und Einstellung der Impfstoffe. Die Höhe des erreichten antitoxischen Zustandes wurde gemessen, ebenso die Zeit, innerhalb der das Maximum der Antitoxinbildung erreicht wurde; die voraussichtliche Dauer des dadurch anzunehmenden Schutzes wurde errechnet. Kinder mit Knochen- und Drüsentuberkulose sollten von der Impfung ausgeschlossen werden, ferner wurden lymphatische Diathese und andere diathetische Zustände als Kontraindikationen betrachtet. Neuerdings wird auch bei Asthmatikern Vorsicht empfohlen. Kinder bis zu etwa 9 Monaten wurden als schlechte Antitoxinbildner und auch als nicht schutzbedürftig erkannt. Im allgemeinen wurde eine einmalige Impfung als ungenügend angesehen, eine zweimalige Impfung innerhalb von 10 Tagen als ausreichend zur Erzielung des Impfschutzes betrachtet.

Während Behring noch an der intracutanen Impfung festhielt, weil sie die Lokalreaktionen besser beobachten läßt und damit angeblich einen Schluß auf die Antitoxinbildung und -bildungsfähigkeit gestatte, haben verschiedene Nachuntersucher alsbald die subcutane oder die intramuskuläre Injektion an ihre Stelle gesetzt. Diese Applikationsweise war einfacher und weniger schmerz-

haft; sie erzielte im übrigen die gleichen Erfolge der Antikörperproduktion wie die intracutane. Auch die Zusammensetzung des Impfstoffes selbst wurde variiert. So lockerte Behring seine anfängliche Forderung, mit einer Giftspitze zu arbeiten, also freies Toxin zur Antitoxinerzeugung zu benutzen. Er änderte die Mengenverhältnisse, setzte den Toxinüberschuß herab und näherte so seinen Impfstoff dem Neutralpunkt. Selbst völlig neutrale und sogar durch Antitoxin überneutralisierte Giftgemische erwiesen sich später als brauchbar (Löwenstein).

Mit allen diesen Toxin-Antitoxingemischen ließen sich im Tierversuch und beim Menschen Antikörper in beträchtlichem Ausmaße gewinnen. So beobachtete z. B. Schreiber (1914) nach dreimaliger intracutaner Vorbehandlung mit einem fast neutralen Impfstoff Antitoxinmengen bis zu 75 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter menschlichen Serums.

Die Verweildauer des Antitoxins im Blut ist ungleichmäßig; aber selbst wenn der Antitoxintiter im Blut tief abgesunken war, genügte eine Wiederholung der Impfung, ihn schnell wieder in die Höhe zu treiben. Den gleichen Effekt hat Schreiber auch der diphtherischen Infektion zugeschrieben und dadurch den leichteren Verlauf der Diphtherieerkrankung bei geimpften Kindern zu erklären versucht. In letzter Zeit wiesen Parish und Okell nach, daß die überwältigende Mehrzahl schicknegativ gewordener Kinder noch 7 Jahre später negative Reaktion behalten hat.

Mit welch optimistischen Erwartungen Behring nach den so günstig verlaufenen ersten Impfversuchen an die allgemeine Einführung seiner Diphtherieschutzimpfung heranging, erhellt aus folgender im Jahre 1915 geäußerten Bemerkung:

„Das Ziel, welches ich mit der Einführung des Toxin-Antitoxinmittels verfolge, ist höher gesteckt als dasjenige, welches wir mit dem Heilserum erreicht haben. Dieses hat zwar die Zahl der Sterbefälle — die Mortalität — wesentlich verringert; die Diphtherieerkrankungsfälle — Morbidität — sind jedoch inzwischen bei uns und in anderen Ländern eher noch im Ansteigen begriffen. Was ich von dem neuen Mittel hoffen darf, ist nun die Reduktion der Diphtheriemorbidität auf ein so niedriges Niveau, daß nur noch sporadisch richtige und lebensgefährliche Diphtheriefälle zu beobachten sein werden. Ich habe schon auf dem Wiesbadener Kongreß 1913 Zweifel daran geäußert, daß ich die Erfüllung dieser Hoffnung noch erleben werde, trage aber keinen Zweifel daran, daß von den etwa 100 000 Diphtherieerkrankungen, welche im Deutschen Reiche jährlich die Familien in Unruhe und Sorge versetzen, nach spätestens zwei Jahrzehnten wie von einer schwer glaublichen Legende gesprochen wird.“

In Deutschland wurde jedoch die Weiterführung des Behring'schen Werkes durch den Krieg unterbrochen, bevor eine endgültige Entscheidung über den epidemiologischen Wert des Verfahrens gefällt werden konnte. In den Vereinigten Staaten von Amerika aber gewann die Diphtherieschutzimpfung von Anfang an eifrige Verfechter. Ihrer Energie gelang es, die Impfung allmählich in größtem Ausmaße in die ärztliche Praxis einzuführen. Namentlich Park, Zingher, Schroeder und ihre Mitarbeiter in New-York setzten sich mit ihrer ganzen wissenschaftlichen Autorität und eindringlichster Propaganda für die Durchführung ein. An Millionen von Kindern konnten so im Laufe der letzten Jahre Beobachtungen und Erfahrungen gesammelt werden, und in fast

allen amerikanischen Städten wird heute die Impfung in mehr oder weniger großem Umfange vorgenommen. Die Hoffnungen, mit denen die Befürworter der Schutzimpfung drüben ihr Werk betreiben, sind kaum weniger optimistisch als Behrings zitierte Worte. Die Ausrottung der Diphtherie scheint ihnen in erreichbare Nähe gerückt.

Die alte Welt konnte sich den eindrucksvollen Berichten und dem Eindruck der Erfolgsstatistiken nicht entziehen; so kehrte die Schutzimpfung wieder in ihre Heimat zurück, in der sie infolge Krieg und Nachkriegsnot nicht hatte Boden gewinnen können. Seit einer Reihe von Jahren haben auch europäische Länder die Impfung aufgenommen und wertvolle Erfahrungen gesammelt. Zahlreiche Berichte liegen vor, die Behrings erste Feststellungen ergänzen und vertiefen.

### b) Wesen und Wirkungsweise der Toxin-Antitoxingemische.

In erster Linie wurden Wesen und Wirkungsweise der Impfstoffe weiter erforscht. Löwenstein hatte bereits 1914 nachgewiesen, daß neutrale und überneutralisierte Gemische prinzipiell in gleicher Weise antitoxinerzeugend wirken können wie Gemische mit Toxinüberschuß. Die weitere Forschung ergab, wenn man von gewissen quantitativen und zeitlichen Differenzen der Wirksamkeit absieht, eine Bestätigung und führte zu der Überzeugung, daß das gesamte im Gemisch vorhandene Toxin allmählich immunisatorisch in die Erscheinung tritt. Es kommt im menschlichen oder tierischen Körper offenbar zu einer Wiederaufspaltung der Toxin-Antitoxinbindung; das abgesättigte Toxin wird frei und kann allmählich seine antigene Wirkung entfalten. Vielleicht ist gerade diese langsame Abspaltung sehr kleiner, aber dauernd wirksamer Giftmengen der Hauptvorteil der Toxin-Antitoxingemische. Die Giftspitze ist jedenfalls theoretisch nicht unbedingt erforderlich; die Aktionsweise der verschiedenen stark neutralisierten Toxin-Antitoxingemische (unterneutral, neutral, überneutral) im Grunde gleichartig (Loewenstein, Busson, Opitz, Bessau).

Ob für die praktische Verwendung zur Massenimmunisierung nicht trotzdem dem einen oder dem anderen der Impfstoffe Vorteile zukommen, kann nur das Experiment im großen, nicht der Tierversuch entscheiden. Insbesondere hat Glusmann immer wieder betont, daß ein, wenn auch sehr geringer Giftüberschuß erforderlich und in den meisten der angeblich neutralen Gemische auch vorhanden sei. Grundsätzlich stellt jedenfalls die Toxin-Antitoxinimpfung nichts anderes dar als eine Toxinimpfung, die ein größeres Quantum von Toxin in unschädlicher Bindung einführt und damit die gar zu häufigen Impfungen umgeht, die mit reinem Toxin zur Erzielung des gleichen Immunisierungserfolges notwendig wären.

In dieser Vereinfachung der Impfung mit Toxin-Antitoxingemischen liegt aber gleichzeitig eine Gefahrenquelle. Denn die Einführung einer größeren Toxinmenge erscheint nur erlaubt, wenn Gewähr dafür besteht, daß die Aufspaltung der Toxin-Antitoxinbindung und das Freiwerden von Toxin im Organismus sich in Grenzen vollzieht, die eine Kumulation der Giftwirkung ausschließen, so daß die jeweils wirkende Giftmenge die toxische Dosis nicht überschreitet. Sie muß andererseits wiederum groß genug sein, um den eingeleiteten

Immunisierungsprozeß in Gang zu halten. Nun ist aber die Aufspaltbarkeit der Gemische an sich verschieden groß und weniger abhängig von den absoluten Toxin- oder Antitoxinmengen als vielmehr von der Festigkeit der jeweils erreichten Bindung zwischen Toxin und Antitoxin. Hinzu kommt ferner, daß auch der Wirtsorganismus nicht ohne Einfluß auf die Spaltungsgeschwindigkeit der Gemische zu sein scheint, daß neben individuellen, nicht faßbaren Unterschieden Immunitätsstand und Immunisierungsfähigkeit für Aufspaltung und Abfangen der Gifte von Bedeutung sind. Allen diesen Erwägungen muß bei der Anwendung der Toxin-Antitoxinimpfung Rechnung getragen werden. Über das Aufspaltungsvermögen sowie über das Immunisierungsvermögen ist nun aber im Einzelfalle vor der Einführung eines Toxin-Antitoxingemisches nichts bekannt. Auf der Suche nach Sicherungen und Verbesserungen des Toxin-Antitoxin-Impfverfahrens können daher Variierungen und Differenzierungen nur am Impfstoff und seinen beiden Komponenten vorgenommen werden, sowie an der äußeren Technik der Impfung. Aus diesem Zwange heraus haben sich die verschiedenen Arten und Modifikationen der Toxin-Antitoxinimpfung entwickelt. Die erste und Hauptforderung der Sicherheit und Ungefährlichkeit des Verfahrens wurde dadurch erreicht, daß an die Stabilität der Gemische erhöhte Anforderungen gestellt wurden.

Die Stabilität der Toxin-Antitoxinbindung ist von verschiedenen Seiten her beeinflussbar. Zunächst einmal eignet sich nicht jedes Toxin und jedes Antitoxin zur Herstellung einer optimellen Impfmischung. Was das Antitoxin betrifft, so scheint dem, was man unter „Avidität“ des antitoxischen Serums versteht, bez. der Stabilität des Gemisches eine bestimmte Rolle zuzufallen. Denn es bestehen Unterschiede in der Bindungsfestigkeit der verschiedenen Sera, namentlich alter und frischer antitoxischer Sera von gleichem Antitoxin-gehalt mit ein und demselben Toxin (Schmidt und Scholz). Ein Antitoxin, das bis zur biologischen Konstanz abgelagert ist, bietet daher größere Garantien für eine gleichbleibende Stabilität des Mischungsgefüges. Ein hochwertiges Serum muß schon deswegen genommen werden, weil seine Antitoxinmengen dann relativ geringe Mengen fremden tierischen Eiweißes in die Mischung mitbringen. Auch bei der Auswahl der Toxinkomponente ist zu individualisieren. Es eignen sich am besten hochwirksame, gut abgelagerte Toxine. Der Zeitraum, innerhalb dessen es zur Absättigung der Bindungsaffinitäten durch das Antitoxin kommt, hängt zum Teil auch von der Struktur des Toxins ab. Im allgemeinen wird die Bindung um so fester, je länger Toxin und Antitoxin aufeinander einwirken; je jünger eine Mischung ist, desto leichter ist sie dissoziierbar. Schmidt und Scholz bezeichnen ein Gemisch erst als gefahrlos, wenn wiederholte Prüfungen innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten stets ein konstantes Ergebnis zeitigen. Auf den Stabilitätszustand der Toxin-Antitoxinimpfstoffe in vitro können ferner physikalische und chemische Faktoren Einfluß gewinnen und im Sinne einer Verschiebung innerhalb der Bindungsverhältnisse des Toxins wirksam werden. Eine ganze Reihe von Untersuchern (Kelley, White und Robinson, Andersen und Leonard, Kirkbride und Jessie, Schmidt und Scholz) haben die Wirkung des Kälteeinflusses auf die Haltbarkeit der Toxin-Antitoxinbindung sichergestellt. Hier sind allerdings Gefrierpunkttemperaturen erforderlich, wenn eine Veränderung im Gefüge eines stabil gewordenen Gemisches hervorgerufen werden soll (Schmidt und Scholz).

Auch durch längeres Erwärmen auf 40° konnten Schmidt und Scholz, wenigstens bei frischen Präparaten, eine geringe Giftigkeitszunahme beobachten. Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration nach der alkalischen oder auch nach der sauren Seite hin sind ferner als Ursachen für Toxizitätszunahmen von Toxin-Antitoxingemischen erkannt worden (Morgenroth und Sachs, Glenny, Gorochownik). Und schließlich haben Schmidt und Scholz letztthin festgestellt, daß die Zugabe von Anatoxin zu Toxin-Antitoxingemischen ein Freiwerden von Toxin aus seiner bisherigen Bindung verursachen kann.

Aus der Kompliziertheit all dieser Umstände, die bei der Herstellung von Toxin-Antitoxingemischen zu berücksichtigen sind, hat sich die Notwendigkeit ergeben, bestimmte Verfahren auszuarbeiten, nach denen die Impfstoffe vor der Freigabe zur Impfung geprüft sein müssen. Diese Prüfungsverfahren finden, soweit sie die Toxizität und Stabilität der Gemische betreffen, am Meerschweinchen statt. Die deutschen vom Reichsgesundheitsamt ausgearbeiteten und auch von Preußen übernommenen Prüfungsbestimmungen<sup>1</sup> berücksichtigen zunächst nur die Verhältnisse, wie sie bei neutralen und überneutralen Gemischen vorliegen. Nur diese sind daher zur Zeit in Deutschland zur allgemeinen Einführung gelangt. Die Prüfung auf Ungiftigkeit verlangt, daß die fünffache Menge der Dosis, die als maximale Einzeldosis für die Menschen in Aussicht genommen ist, ein 250 g schweres Meerschweinchen bei subcutaner Verimpfung innerhalb von 7 Tagen nicht töten darf. Da eine Prüfung des Antitoxingehalts im Gemisch nicht vorgesehen ist, beweist das vorschriftsmäßige Ergebnis nur, daß ein beachtlicher Giftüberschuß nicht vorhanden ist. Ob es sich um glatt neutrale oder überneutralisierte Gemische handelt, wird nicht festgestellt. Die Prüfung wird nach einem halben Jahre, einem Jahre und zwei Jahren wiederholt; erweist sie ein Giftigwerden der Mischung, so sind die betreffenden Präparate einzuziehen. Die Vermutung ist nicht von der Hand zu weisen, daß herstellende Fabriken lieber etwas zu viel als zu wenig Antitoxin zugeben, um die Ungiftigkeit ihrer Präparate zu gewährleisten und ihre Haltbarkeit zu steigern. Tatsächlich sind die Toxin-Antitoxingemische dieser Art ziemlich lange haltbar.

In den letzten Jahren sind sie vielfach zur praktischen Anwendung gekommen. Die Pfaundersche Universitätskinderklinik in München machte im Jahre 1924 unter Degkwitz' Leitung den Anfang damit, die Impfung in größerem Stile einzuführen. Im Laufe weniger Wochen wurden mit dem neutralen Toxin-Antitoxingemisch der Höchster Farbwerke fast 2000 Kinder geimpft. Entsprechend der größeren Diphtheriegefährdung wurde Wert darauf gelegt, besonders noch nicht schulpflichtige Kinder zu erfassen. Degkwitz impfte zweimal subcutan in Abständen von etwa 10 Tagen je 1,0 des Höchster Impfstoffes. Kindern über 7 Jahren wurde bei der ersten Impfung 0,5 ccm Toxin-Antitoxin gegeben, bei der eventuellen zweiten Impfung 1,5 ccm. Nothmann benutzte 1926 dasselbe neutrale Präparate bei einigen hundert Kleinkindern in Berlin. Ende 1927 verhandelte der Preußische Landesgesundheitsrat im Anschluß an Referate von Kolle und Otto über das Thema der aktiven Diphtherieschutzimpfung und empfahl ihre Anwendung als ungefährlich und erfolgverheißend. Wir haben dann in Berlin Anfang 1928 mit einer großzügigen Aktion begonnen

<sup>1</sup> Volkswohlfahrt 1927, Nr. 16.

und neutrale Impfstoffe zur Anwendung gebracht. Die Zahl der seitdem geimpften Kinder beträgt zur Zeit rund 150 000. Zur Impfung wurden neben dem Toxin-Antitoxinimpfstoff der Höchster Farbwerke auch die Toxin-Antitoxinflocken der Behringwerke benutzt.

### c) Die Ramonsche Flockung und die Toxin-Antitoxinflocken (T.A.F.).

Das T.A.F. ist von H. Schmidt in Marburg hergestellt worden; es stellt einen in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Niederschlag dar, der durch die Ausflockung eines Gemisches von Toxin und Antitoxin gewonnen wurde. Die Flocken sind das Immunisierungsmittel, das in diesem Impfstoff somit in ungelöster Form vorliegt. Georgi und unabhängig von diesem Nicolle, Césari und Debains hatten zuerst beobachtet, daß Diphtherietoxin und Diphtherieantitoxin unter bestimmten Bedingungen bei der Mischung einen Flockungsvorgang erkennen lassen. Von Ramon in Frankreich ist dies Flockungsphänomen seit 1922 genauer analysiert worden. Auch Schmidt und Scholz haben in den Behringwerken zu Marburg in einer Reihe von komplizierten Untersuchungen wichtige Beiträge zur Erklärung der Natur dieser Flockung geliefert. Die Flockung tritt auf bei der Mischung hochwirksamer und frischer Toxine mit hochwertigen Antitoxinen. Die Schnelligkeit des Eintritts der Flockung ist bei konstanter Toxinmenge nicht nur vom Antitoxintiter des Serums abhängig, sondern auch von der sog. „Avidität“ des benutzten antitoxischen Serums. Gibt man zu gleichen Mengen des Toxins fallende Mengen von Antitoxin, so zeichnet sich eines der Mischungsröhrchen dadurch von den rechts und links von ihm stehenden Röhrchen aus, daß es in ihm zuerst und maximal zu einer auch makroskopisch sichtbaren Flockung kommt. Die Flockung tritt in dem Röhrchen ein, dessen Antitoxingehalt gerade zur Toxinneutralisierung ausreicht; der Niederschlag selbst besteht aus dem Bindungskomplex in genau neutralem Zustand<sup>1</sup>.

Es lag daher nahe, daß Ramon diesen Flockungsprozeß zur quantitativen Bestimmung von Toxinen und Antitoxinen benutzte und ein neues Wertbestimmungsverfahren ausarbeitete, das vom Tierversuch unabhängig macht. Der Ramonsche Lf = Wert bezeichnet das Toxinquantum in 1 ccm, das mit einer Antitoxineinheit maximal flockt. Der Lf = Wert ist identisch mit dem theoretischen oder ideellen Lo = Wert von Behring und Ehrlich. Der praktische Lo = Wert liegt etwas höher, weil er eine eben noch erkennbare entzündliche Reaktion beim Versuchstier (Meerschweinchen) hervorrufen soll. Im übrigen ist der Begriff der Neutralisation eines Toxin-Antitoxingemisches, der vom Experiment am Meerschweinchen her gewonnen und aufgestellt wurde, kein völlig absoluter. Eine für ein Meerschweinchen neutrale Mischung braucht für eine andere Tierart und auch für den Menschen nicht völlig reaktionslos sein. Es offenbart sich in diesen Unterschieden eine Art spezifischer Differenz der Hautempfindlichkeit, vielleicht des Dissoziierungsvermögens in der Haut der verschiedenen Tiere.

<sup>1</sup> Die ungewöhnliche Erscheinung von Doppelflockungen, also Auftreten einer Fällung noch in einer anderen Konzentration, wurde zuerst von Glenny und seinen Mitarbeitern beobachtet. Hier handelt es sich nach neueren Untersuchungen von Schmidt und Scholz um Präcipitationen von Diphtheriebacilleneiweiß, im Gegensatz zu der normalen Toxin-Antitoxinflockung.

Wenn auch die Natur des Ramonschen Flockungsphänomens noch nicht völlig aufgeklärt, insbesondere das Substrat der Flockung chemisch noch nicht definiert ist, auch über die Beteiligung der einzelnen Komponenten am Fällungsvorgang noch Zweifel bestehen, so ist doch sichergestellt, daß die Flocken praktisch das ganze Toxin-Antitoxinquantum einer für die Ausbildung der Flockung richtig eingestellten Toxin-Antitoxin-Mischung enthalten. Im Gegensatz zu den flüssigen Gemischen ist hier eine Konzentrierung erreicht, die praktische Vorteile bietet und die Zufuhr großer Immunisierungsdosen in relativ kleinem Quantum ermöglicht.

Die Flocken, die sich in Säuren und Alkalien lösen und bei neutraler Reaktion des Mediums sich wieder bilden, sind in Kochsalzlösung unlöslich. Sie können darin gewaschen und weitgehend von den Eiweißstoffen ihres Substrats, der Toxinbouillon und des Pferdeserums, gereinigt werden. In 5,0 ccm der gebrauchsfähigen Toxin-Antitoxinflocken konnte mit Eiweißbestimmungsmethoden, mit denen in 1,0 Toxin-Antitoxin (Höchst) 3,50 mg Gesamtstickstoff und 3,22 mg Eiweißstickstoff gefunden wurden, kein Eiweiß mehr nachgewiesen werden (Pfaundler und Zoelch). Die Flocken bieten also die Möglichkeit, beträchtliche Toxinmengen zu applizieren, ohne zugleich nennenswerte Mengen von artfremden Eiweißstoffen einführen zu müssen. Schmidt erhoffte daher auch von einer einmaligen Toxin-Antitoxinflockeninjektion eine auskömmliche Immunitätsausbildung, wobei die Dosierung der Flocken so eingestellt wurde, daß in 1,0 ccm der Flockensuspension 13—15 Gifteinheiten enthalten sind, eine Toxinmenge, die selbst bei plötzlichem Freiwerden einen erheblichen Schaden nicht anzurichten imstande ist.

Es kommt aber noch hinzu, daß allem Anscheine nach die Flocken eine vollkommen stabile Toxin-Antitoxinbindung darstellen, die durch nachträgliche Umsetzungen und Dissoziationen nicht mehr verändert wird. Theoretisch müßten sie daher unbegrenzt haltbar sein. Neuerdings haben allerdings Schmidt und Scholz darauf hingewiesen, daß Zugabe von Anatoxin eine Sprengung der Toxin-Antitoxinbindung, auch in den Flocken, zuwegebringt. Ob diese theoretisch sehr interessante Beobachtung irgendwelche praktische Bedeutung hat, steht aber noch dahin.

Von den flüssigen Toxin-Antitoxingemischen wissen wir, wie schon erwähnt, daß Umsetzungen auch unter anderen Bedingungen später noch eintreten können, namentlich dann, wenn die verwendeten Toxine und Sera nicht genügend abgelagert waren. Die Prüfungsbestimmungen nehmen hierauf die gebührende Rücksicht.

#### d) Auswahl und Anwendungsweise der Toxin-Antitoxingemische.

Neutrale Toxin-Antitoxinimpfstoffe wurden auch in anderen Ländern geprüft, so in der Schweiz, wo ein flüssiges, neutrales Gemisch „Neutrodita“ staatlicherseits hergestellt und empfohlen wurde (Loewenthal). Für die Impfung mit überneutralen Gemischen setzte sich Opitz ein. Bieber modifizierte die Behringischen unterneutralen Impfstoffe T.A. VI und T.A. VII in überneutrale T.A. I und T.A. II, deren Toxingehalt verschieden groß ist. In Österreich kamen, bis zum Verbot der Anwendung von Toxin-Antitoxinimpfstoffen überhaupt, neutrale und überneutrale Impfstoffe von Busson und Löwenstein

zur Verimpfung. In Frankreich haben Renault und Lévy überneutrale Gemische injiziert und damit gute Erfolge erzielt. Die Immunität war nach 2–6 Monaten voll ausgebildet. Für unterneutralisierte Gemische, die mit einem leichten Giftüberschuß arbeiten, reichen die in Deutschland zur Zeit gültigen Prüfungsbestimmungen nicht aus. Es wird auf Grund der guten Erfahrungen in Amerika und anderen Ländern notwendig sein, sie zu ergänzen. Namentlich in den Vereinigten Staaten von Amerika hat man an den unterneutralen Behringschen Impfstoffen festgehalten. Allerdings ist der Toxingehalt, der anfangs 3–6 L + = Dosen in einer Impfdosis betrug, herabgesetzt worden. Heute sind die amerikanischen Impfstoffe nach der Formel  $\frac{1}{10} (L + + \frac{3}{4} AE)$  im Kubikzentimeter zusammengesetzt (Park). Die Prüfung für den Gebrauch am Menschen erfolgt nach folgender, von Banzhaf stammenden Vorschrift. Je 5 Dosen des Gemisches (5 ccm) werden 5 Meerschweinchen von 300 g subcutan injiziert. Das Gemisch entspricht den Bedingungen, wenn zwei der Tiere in 4–10 Tagen an akuten Erscheinungen von Toxinvergiftung zugrunde gehen, die drei anderen Tiere aber erst nach 15–30 Tagen an postdiphtherischen Lähmungen sterben. Injektion von 1 ccm soll bei einem von fünf so behandelten Meerschweinchen in 15–35 Tagen infolge Lähmung zum Tode führen, die vier anderen Tiere aber sollen überleben. Es kommt auch nach Zinghers Ansicht nicht auf die Gesamtmenge des im Gemisch vorhandenen Toxins an; neben der Giftspitze genügen relativ geringe Mengen des gebundenen Toxins. Das erlaubt, die Quantität der Bouillon und der unerwünschten begleitenden Eiweißstoffe herabzusetzen und damit die Impfreaktionen zu mildern.

Die Gemische sollen besser immunisieren (schneller und wirksamer) als vergleichbare Dosen reinen Toxins; vielleicht weil im Gemisch noch antigen wirkende Toxoide mitenthalten sind.

Ob die Zingherschen Anschauungen, die von der bei uns üblichen Deutungsweise in mancher Hinsicht abweichen, zutreffend sind, mag unentschieden bleiben. Es ist gegenüber der in gewaltigen Reihen festgestellten Brauchbarkeit der Impfstoffe auch unerheblich. Tatsächlich machen die von Park in dieser Form hergestellten Präparate nur geringe Reaktionen und erzielen eine beträchtliche, gut nachweisbare Immunität, wenn man zunächst nur Schickreaktion und Antikörpergehalt als Indikatoren heranzieht.

Wie in Amerika ist auch in vielen anderen Ländern mit subneutralen Toxin-Antitoxinimpfstoffen gearbeitet worden, so in Rußland, wo Glusmann einen unterneutralen Impfstoff von der Formel  $\frac{1}{10} (L + + \frac{9}{10} AE)$  im Kubikzentimeter empfahl. In Holland wurden von Aldershoff ebenfalls unterneutrale Gemische vorgezogen. Die optimale Zusammensetzung schwankte je nach den individuellen Eigenschaften der beiden Impfstoffkomponenten von  $\frac{1}{10} (L + + \frac{3}{4} AE)$  und  $\frac{1}{10} (L + + \frac{5}{4} AE)$ .

Was die Applikationsmethode der Toxin-Antitoxinimpfstoffe anlangt, so wird heute in der Impfpraxis meist die subcutane Verimpfung bevorzugt. Die ursprüngliche Behringsche Intracutanmethode ist aus praktischen Gründen verlassen worden. Immerhin dürften grundsätzliche Unterschiede kaum bestehen; es gelingt mit allen Applikationsarten, intracutan, subcutan und intramuskulär, Antitoxinproduktion und Negativwerden der Schickschen Reaktion zu erzielen. Die Differenzen dürften höchstens im zeitlichen Eintritt des Impferfolges zu

finden sein. Während Löwenthal beim Tier die Subcutanmethode bevorzugt, empfiehlt Opitz auf Grund wenig zahlreicher Untersuchungen am Menschen das Intracutanverfahren. Busson und Loewenstein, Bieber, Aldershoff u. a. sprechen beide Methoden als gleichwertig an. Ist das aber der Fall, so verdient die subcutane Einverleibung des Impfstoffs, schon wegen der geringeren Belästigung des Impflings, den Vorzug. Es bliebe zu prüfen, ob die intramuskuläre Methode den Vorteil schnellerer Resorption und damit schnellerer Antikörperbildung bietet. Versuche über diese Frage sind im Gange. Die perorale Immunisierung mit Toxin-Antitoxingemischen, die ebenfalls versucht wurde, hat sich bisher als wenig wirksam erwiesen. Untersuchungen liegen unter anderem vor von Dold und Weyrauch an Kaninchen und von Pockels und Fürst an Kindern.

Wichtiger als die Applikationsweise erscheint im heutigen Stadium der ganzen Frage die zweckmäßigste Dosierung. Ist es richtiger, mit hohen Impfstoffmengen zu arbeiten oder mit kleinen, allmählich sich steigenden Dosen? Ist es richtiger, mit einer einmaligen kräftigen Dosis den Ictus immunisatorius zu erzeugen oder den Körper mit mehrfachen, geringen Antigenmengen zu langsamer Antikörperreaktion zu bringen? Ist es richtiger, in regelmäßigen Zeitabständen schematisch die Impfung zu wiederholen, auch quantitativ zu steigern oder ist es besser, auf Grund experimentell erforschter Kurven der Antitoxinbildung die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen zu variieren?

Die Beantwortung dieser Fragen ist nicht allein theoretisch möglich. Neben den experimentell erforschbaren Bedingungen der Antikörperentwicklung spielen praktische Gesichtspunkte eine Rolle. Die Höhe der Impfstoffdosis wird begrenzt durch schädliche Toxinwirkung und durch Nebenreaktionen, ausgelöst von Bestandteilen der Toxinbouillon. Überempfindlichkeit gegen Proteinstoffe, aber auch Sensibilisierungserscheinungen gegenüber dem Diphtherieantigen sind hierbei im Spiele. Die Menge des zugeführten Serums, des Antitoxinträgers, verdient gleichfalls Beachtung, weil sie unter Umständen zur spezifischen Serumweißüberempfindlichkeit führen kann. Die Häufigkeit der Injektionen steht im umgekehrten Verhältnis zur Möglichkeit praktischer Durchführung. Es ist bei Massenimpfungen außerordentlich schwierig, die Impflinge immer wieder zur Stelle zu bringen. Die Variierung der Zeitintervalle erhöht diese Schwierigkeiten noch. Es wäre sicherlich ideal, wenn es gelänge, mit einmaligem Impfkakt das gewünschte Ziel zu erreichen.

Mit den heute zur Verfügung stehenden Impfstoffen, auch mit den später zu besprechenden, ist das leider nicht möglich. Es scheint vielmehr nach den Untersuchungen von Bieber, Löwenthal, Park, als ob die Wiederholung der Impfung wichtiger ist als die zugeführte Impstoffmenge.

Das gilt auch für die Toxin-Antitoxinflocken, von denen H. Schmidt die Wirksamkeit schon nach einmaliger Gabe erhoffte, eben weil die zuführbaren Toxinmengen so sehr viel größer sind als bei anderen Toxin-Antitoxingemischen. Die Versuche von Eberhard, die Erfolge in dieser Hinsicht zu bringen schienen, haben eine Verallgemeinerung nicht vertragen. Die Immunisierbarkeit Erwachsener — sie wurden von Eberhard untersucht — liegt anders wie die der Kinder. Eine im Laufe des Lebens erworbene Sensibilisierung, die mit der Entwicklung des Diphtherieantitoxins im heranwachsenden Körper zusammenhängt, hat wahrscheinlich Voraussetzungen für die Reaktionsfähigkeit geschaffen, die bei

Kindern, den eigentlichen Objekten der Schutzimpfung, mehr oder minder fehlen. Die einmalige Impfung genügt für die große Masse der zu Impfenden bei Toxin-Antitoxinflocken ebensowenig wie bei den anderen Präparaten.

Auch theoretische Erwägungen scheinen für die Unzulänglichkeit einer einmaligen Impfung bei völlig schutzlosen Individuen, bei denen die Impfung ja in erster Linie vonnöten wäre, zu sprechen. Denn die zur antitoxischen Immunität führenden Vorgänge vollziehen sich bei der künstlichen aktiven Immunisierung wahrscheinlich in zwei Phasen (Behring). Die erste Phase besteht in der Schaffung einer histogenen Grundimmunität. Glenny spricht in ähnlichem Sinne vom sog. Primärreiz des Toxins, der zunächst nur eine celluläre Umstimmung im Gefolge hat. An diese Phase einer gewissermaßen potentiellen Immunität schließt sich dann das Stadium der aktuellen Immunität an, dem ein Freiwerden von Antitoxin und ein Ansteigen des Antitoxingehalts im Serum entspricht. Durch Sekundärreize wird die Ausbildung dieses Zustandes eingeleitet und weiter entwickelt. Daß ein einmaliger Reiz in den allermeisten Fällen dies Stadium nicht herbeiführen wird, scheint unschwer verständlich; wird auch durch neuere Tierexperimente Ottos und Blumenthals sichergestellt.

Gute biologische Effekte haben die Amerikaner mit der konsequenten Durchführung einer dreimaligen Injektion gleicher Impfstoffmengen im Abstände von je 8 Tagen zu verzeichnen gehabt. Diese Methode, die durch ihren Schematismus das praktische Impfgeschäft erleichtert, kann deshalb zunächst als Grundlage für die Anwendung der Toxin-Antitoxinpräparate unbedenklich empfohlen werden.

In einer Konferenz, die die Hygienesektion des Völkerbundes im Juli 1929 nach Paris zusammenberufen hatte, sind gerade diese Fragen der Technik eingehend erörtert worden<sup>1</sup>. In Auswirkung des dort gepflogenen Gedankenaustausches sind vergleichende Untersuchungen über den besten Impfstoff und die zweckmäßigste Art seiner Verwendung in einer Reihe von Ländern angebahnt worden. Auch in Berlin werden wir uns an diesen Untersuchungen beteiligen, die nur im Rahmen umfänglicher, praktischer Immunisierungsarbeit zu einem Ziele geführt werden können.

#### e) Impfreaktionen.

Nach der parenteralen Einverleibung von Toxin-Antitoxinimpfstoffen treten in einem gewissen Prozentsatz bei den Geimpften mehr oder weniger ausgeprägte Lokalreaktionen auf (Rötung, Schwellung, Schmerzhaftigkeit, evtl. Drüenschwellung). Bei einem kleinen Teil der Impflinge kombinieren sich diese lokalen Erscheinungen mit Allgemeinsymptomen (Fieber, Unbehagen, Erbrechen, Exantheme). Häufigkeit, Intensität und Dauer dieser Impfreaktionen hängen von den verschiedensten Umständen ab. In gesetzmäßiger Beziehung scheinen sie zum Alter der Impflinge zu stehen. Beim jungen Kind sind Impfreaktionen außerordentlich selten und im Verlauf sehr milde; beim älteren nimmt ihre Häufigkeit zu, beim Erwachsenen steigert sich diese Zunahme ebenso wie die

<sup>1</sup> Sitzungsbericht, erstattet von Th. Madsen. Veröff. d. Hygiene-Section des Völkerbundes. C. H. 819.

Intensität der Erscheinungen. Schicknegative Personen neigen im allgemeinen mehr zu Impfreaktionen als Schickpositive. Man darf hieraus, wie aus der Altersverteilung überhaupt, entnehmen, daß die im Laufe des fortschreitenden Lebens sich mehrenden Berührungen mit dem Diphtherievirus zu Sensibilisierungen führen, die nicht nur die früher erörterte, leichtere Immunsisierbarkeit der Älteren bedingen, sondern auch die erhöhte Impfstoffempfindlichkeit verursachen. Im übrigen spielen Anwendungsweise, Menge und Charakter des Toxin-Antitoxingemisches bei der Entstehung eine große Rolle. Ihrer Natur nach sind die Impfreaktionen Kombinationswirkungen aus einer spezifischen und einer unspezifischen Komponente. Nicht der Toxinanteil allein ist für sie verantwortlich zu machen; hinzu kommen unspezifische Reize durch körperfremde Proteine, die der Toxin-Antitoxinimpfstoff notgedrungen aus der Toxinbouillon mitführt, und Derivate des Diphtheriebacillus, die nicht zu den Toxinen gehören (Bacilleneiweiß und ähnliches). Nach Opitz, der die Natur der Impfreaktion zu analysieren versucht hat, ist ein koktostabiler Bestandteil der Toxinbouillon vor allem beteiligt. Im Einzelfall ist es natürlich schwer zu entscheiden, was dem Toxin zur Last zu legen ist und was auf Kosten der unspezifischen Proteinsubstanzen geht. Diejenigen Toxin-Antitoxingemische, die vom Proteinanteil weitgehend gereinigt werden können, wie die Toxin-Antitoxinflockenpräparate, werden die Toxinwirkung am reinsten hervortreten lassen. In der Tat machen die Toxin-Antitoxinflockenpräparate auch die wenigsten Impfreaktionen. Im übrigen wird das Ausmaß, das der spezifische Teil der Impfreaktion in den Einzelfällen bei gleicher Größe des Toxinreizes annimmt, abhängen von der jeweiligen Dispositions- oder Immunitätslage dem Gift gegenüber. Allgemein gültige Angaben lassen sich darüber kaum machen. Auch die Zahlenangaben über die Häufigkeit des Vorkommens von Impfreaktionen schwanken von 0 bis etwa 25%.

Bei Berliner Impfungen fanden wir 1928 die folgenden Prozentsätze von Impfreaktionen:

|                             | Toxin-Antitoxin (neutral) | Toxin-Antitoxinflocken |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Kinder von 0—5 Jahren . . . | 1,6%                      | 1,2%                   |
| Schulkinder . . . . .       | 2,4%                      | 0,6%                   |

Bei unterneutralisierten Gemischen scheinen die Reaktionen etwas häufiger, zum Teil auch intensiver vorzukommen, namentlich dann, wenn die absolute Menge des Toxins groß ist. Bei den auf  $\frac{1}{10}$  L + eingestellten Impfstoffen sind die Reaktionen oft schwächer als bei den neutralen, deren absoluter Toxingehalt nicht selten höher ist. Aber auch dann halten sich die Reaktionen fast immer in erträglichen Grenzen. Dauerschädigungen sind, wenigstens bei richtig bereiteten und geprüften Toxin-Antitoxinimpfstoffen, nicht zu befürchten; ein Mißtrauen ist derartigen Präparaten gegenüber heute nicht mehr angebracht. Die Unglücksfälle, die sich in verschiedenen Ländern (Amerika, Australien, Rußland, Österreich, Belgien) bei Durchführung der Schutzimpfung mit Toxin-Antitoxingemischen ereignet haben, können nur in einem Teil der Fälle dem Toxin-Antitoxin als solchem zur Last gelegt werden. Die Schädigungen und Todesfälle in den Vereinigten Staaten von Amerika sind auf fehlerhaft bereitete oder unzweckmäßig behandelte Toxin-Antitoxinmischungen zurückzuführen; in Rußland sind einige Todesfälle vorgekommen, die durch Verwech-

lung des Impfstoffes mit einem reinen Toxinpräparat hervorgerufen wurden. Übrigens erwähnen auch Pfaundler und Zoelch ein derartiges Vorkommnis, das sich in München ereignet hat. Die Ursache der Todesfälle in Australien konnte aufgeklärt werden durch den Nachweis, daß ein infizierter Impfstoff eingespritzt wurde. Die 6 Todesfälle im österreichischen Kinderheim in Baden bei Wien waren zweifelsohne Toxinvergiftungen. Es konnte aber nicht vollkommen zur Zufriedenheit aufgeklärt werden, ob das Toxin direkt infolge fahrlässiger Verwechslung mit dem überneutralen Impfstoff, der zur Injektion in Aussicht genommen war, eingespritzt worden ist (Graßberger), oder ob es bereits vor der Injektion durch irgendwelche Einflüsse zu einer Sprengung der Toxin-Antitoxinbindung *in vitro* gekommen war (Löwenstein), die dann, wie bei den Ereignissen in Amerika, erklärt werden müßte. Die inzwischen überall eingeführten amtlichen Prüfungsverfahren sichern vor solchen Zufällen.

### f) Grenzen des biologischen Erfolges.

Das Urteil über den biologischen Wert des Impfverfahrens mit Toxin-Antitoxinpräparaten, festgestellt durch Antitoxinnachweis resp. Schickreaktion, steht ebenfalls heute fest. Es lautet dahin, daß man Negativwerden der Schickreaktion und reichliche Antitoxinproduktion durch die Einverleibung von Toxin-Antitoxinimpfstoffen in einem sehr hohen Prozentsatz auslösen kann. Das Ziel der biologischen Umstimmung, gemessen an Indikatoren spezifischer Abwehrkraft, ist in außerordentlich großem Umfange an vielen Hunderttausenden von Impfungen in allen Ländern erreicht worden. Die zahlenmäßigen Erhebungen, die darüber vorliegen, verzeichnen Werte bis zu 90% und darüber. Das Alter der Impflinge, der Impfstoff, die Zahl der Impfungen, die Zeit der Feststellung des Immunisierungseffektes nach der Impfung beeinflussen natürlich die Zahlenergebnisse. Es ergibt sich aus ihnen aber, daß bei Angehörigen der jüngeren Altersklassen der biologische Impferfolg im allgemeinen nicht so einfach und nicht so schnell erreicht werden kann wie bei den höheren Altersgruppen. Die Gründe hierfür haben wir bereits erörtert. Die Zeit, innerhalb der es zum Eintritt der Immunität kommt, wird verschieden angegeben, dürfte auch je nach der Art der Impfstoffe verschieden ausfallen. Im allgemeinen ist eine mittlere Zeitdauer von etwa 6 Wochen nach der Impfung nötig, ehe man einen Erfolg konstatieren kann. Innerhalb von etwa 3—6 Monaten wird je nach Lage der verschiedenartigen Umstände, die von Einfluß auf die Ausbildung der antitoxischen Immunität und ihre Höhe sind, der höchstmögliche Gipfelpunkt der Antitoxintitersteigerung erreicht. Von da an ist wieder ein mehr oder weniger starker Abfall des Antitoxinspiegels zu beobachten. In den meisten Fällen bleibt aber auch dann noch ein Antitoxinwert zurück, der an sich als ausreichend zum Schutze betrachtet wird oder der nur eines geringen Anstoßes bedarf, um in beschleunigtem, unspezifischen Reaktionsvermögen wieder anzusteigen, wenigstens wenn die Impfung in mindestens drei oder mehr Einspritzungen durchgeführt wurde. Ein kleiner Prozentsatz soll sich der Diphtherieschutzimpfung gegenüber refraktär verhalten. Er wird verschieden hoch angegeben, wohl infolge der Verschiedenartigkeit des Materials, das den einzelnen Untersuchern als Unterlage gedient hat. Die Zahlenangaben lauten auf 5%, 10% und 15%. Man hat diese Impflinge als Personen betrachtet,

die zu ausreichender Antitoxinbildung nicht zu bringen sind. Kennt man doch solche schlechten Antitoxinbildner auch aus klinischer Erfahrung. Das Schicksal der von Diphtheria gravis Befallenen, das mehrfache Vorkommen der Diphtherieerkrankung bei denselben Menschen wird als Ausdruck solcher biologischer Untüchtigkeit betrachtet, die oft genug eine angeborene Erbeigentümlichkeit darstellen dürfte.

Ob es eine absolute „konstitutionelle Feiunfähigkeit“ (Pfaundler) wirklich gibt, wird aber durch neuere Beobachtungen der Amerikaner wieder zweifelhaft. Denn von denjenigen Impfungen, die 6 Monate nach der ersten Impfserie noch nach Schick positiv reagierten, erreichte durch eine zweite Serie von drei Impfungen ein weiterer Teil das biologische Ziel. Die Schickreaktion wurde negativ. Durch noch mehr Impfungen konnten schließlich 100% der Impflinge schicknegativ gemacht werden. Die konsequent durchgeführte Schutzimpfung erreicht dadurch tatsächlich mehr als die Diphtherieerkrankung. Erst neuerdings hat Siegl wieder über Beobachtungen an leichten Diphtherieerkrankungen berichtet, deren Heilungsverlauf durch Antitoxingaben nicht beeinflusst war. In diesen „reinen“ Fällen zeigte es sich, daß 75% der Kranken nach Überstehen der Diphtherie schickpositiv geblieben waren. Und gerade diese leichten Fälle sind es, die noch am ehesten schicknegativ werden sollen (Rosling).

#### g) Die Serumkomponente im Toxin-Antitoxingemisch.

Vielfach ist die Frage erörtert worden, welchem von den verschiedenen Toxin-Antitoxinpräparaten der Vorzug zu geben sei, ob einem von ihnen eine deutliche Überlegenheit über die anderen zuerkannt werden könne. Für die Beantwortung dieser Frage ist die Zeit noch nicht gekommen; das Vergleichsmaterial ist zu ungleichartig an Menge und an Impfungen. Einzeluntersuchungen, wie sie W. Scholz an einer Reihe von Personen vorgenommen hat, können die Entscheidung ebensowenig bringen wie Tierversuche allein. Theoretisch wird man grundlegende Unterscheidungen nicht machen können; immerhin scheint es, als ob die unterneutralen Impfstoffgemische am schnellsten den erstrebten antitoxischen Zustand entwickeln. Als praktische Nachteile stehen dem die manchmal größere Reaktionshäufigkeit gegenüber und die Tatsache, daß die Haltbarkeit unterneutraler Gemische geringer ist als die der neutralen. Immerhin glauben die Amerikaner, eine Gewährdauer von 4 Monaten übernehmen zu können, die wirkliche Brauchbarkeit sogar noch viel länger annehmen zu dürfen. Relativ langsam wirkt der neutrale Flockenimpfstoff, vielleicht auf Grund der festeren Bindung des Toxin-Antitoxingemisches; denn auch gegenüber flüssigen neutralen Präparaten tritt sein Impferfolg verspätet ein.

Bei überneutralisierten Toxin-Antitoxingemischen hängt Wirkungseintritt und Erfolgsmöglichkeit in stärkerem Maße von der Individualität des Impflings ab. Ein zu reichlicher Gehalt an Antitoxin kann namentlich dort, wo jede Grundimmunität fehlt, direkt zum Fänger des freiwerdenden Toxins werden und dadurch die aktive Immunisierung behindern.

Das Antitoxin wirkt dann nicht anders wie passiv zugeführtes antitoxisches Serum. Personen, die passiv schutzgeimpft sind, können solange nicht der aktiven Immunisierung unterworfen werden, wie freies Antitoxin im Körper

kreist. Die Kombination von aktiver und passiver Immunisierung ist daher als zwecklos abzulehnen<sup>1</sup>. (Glenny und Südmersen, Opitz, Park, Zingher, Busson und Löwenstein, Schmidt und Scholz). Ja, es scheint, als ob der Antitoxinträger, das Serum selbst, ungünstig einwirkt, wenn im Toxin-Antitoxingemisch die gleiche Tierserumart sich findet, wie in einem vorher angewandten Heil- oder Schutzserum (Schmidt und Scholz). Das artfremde Serum kann eine spezifische Reaktivität erzeugen, die die Wirksamkeit des das gleiche Serum enthaltenden Toxin-Antitoxin beeinflussen kann.

Die Tatsache der Anwesenheit artfremden Serums im Impfstoff ist an sich ein Nachteil; das geht nicht nur aus dem eben Gesagten hervor. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß das Pferdeserum, das sich im üblichen Toxin-Antitoxingemisch befindet, namentlich nach wiederholter Einverleibung sensibilisierend wirken könnte. Serumkrankheit, selbst anaphylaktischer Shock sind theoretisch als Folgen einer später notwendig werdenden Serummedikation in Betracht zu ziehen. Beobachtungen solcher Art sind, wenn auch recht selten, gemacht worden, selbst bei den so serumarmen Toxin-Antitoxinflocken. Gordon und Czeswell behaupten sogar, daß 74<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der mit Toxin-Antitoxin Vorbehandelten auf die spätere Injektion therapeutischer Sera mit Serumkrankheit reagieren. Allerdings ist die Häufigkeit der Serumkrankheit auch bei ihren anderen Patienten, die nicht mit Toxin-Antitoxin behandelt waren, ungewöhnlich groß; so allein 43<sup>0</sup>/<sub>0</sub> bei Leuten, die früher einmal mit Serum gespritzt waren.

Immerhin hat man diesen Möglichkeiten Rechnung getragen und deshalb Tierarten als Antitoxinspender herangezogen, deren Serum zu therapeutischen Zwecken nur selten benutzt wird. In Deutschland befindet sich ein Toxin-Antitoxin im Handel, dessen Antitoxingehalt aus Rinderserum stammt; in Amerika hat Park, einem Vorschlag Hookers folgend, Ziegen als Antitoxinlieferanten eingestellt. Die im Gebrauch befindlichen amerikanischen Präparate enthalten schon seit einiger Zeit als Serumkomponente Ziegenserum. Während die Impfreaktionen dort nicht stärker aufzutreten scheinen als vorher bei Pferdeserumantitoxin, verursacht das mit Rinderserum hergestellte Toxin-Antitoxin doch nicht selten kräftige Entzündungserscheinungen.

Nach unseren eigenen bisherigen Erfahrungen mit der Toxin-Antitoxinimpfung hat sich eine anaphylaktische Gefahr bei nachfolgenden Serumgaben nicht gezeigt. Wir neigen daher der Ansicht Parks zu, der angibt, daß die Sensibilisierung nicht so stark ist wie die, welche nach Verabreichung einer größeren Antitoxinmenge zwecks passiver Immunisierung oder als Heilgabe auftritt. Selbst in diesen Fällen besteht aber kein Anlaß zur Furcht vor neuerlichen Serumgaben. Um so mehr darf die im Anschluß an Toxin-Antitoxinimpfungen beobachtete viel geringgradigere Sensibilisierung praktisch aller Wahrscheinlichkeit nach vernachlässigt werden. Die einzige Vorsicht, die wir empfehlen, besteht in der Vermeidung späterer intravenöser Serumgaben.

<sup>1</sup> Für die Immunisierung mit Anatoxin glaubt ein Teil der Franzosen kombiniertes Vorgehen gleichwohl empfehlen zu dürfen (Ramon u. a.); andere dagegen haben dieselben Bedenken wie wir.

### 3. Toxoid und Anatoxin.

#### a) Die verschiedenen Präparate.

In den Toxin-Antitoxingemischen ist das Toxin in einer gebändigten Form enthalten. Sein Freiwerden aus biologischen Fesseln wird durch Herstellungs- und Aufbewahrungsvorschriften überwacht. Immerhin ist neben der dem Zwecke dienenden antigenen Funktion die giftige Komponente in potentieller Form vorhanden.

Der Versuch lag nahe, Modifikationen des Toxins heranzuziehen, die nach Möglichkeit entgiftet und doch immunisierend wirksam sind.

Ehrlich hatte die Vorarbeiten hierfür geliefert, als er in der Kulturbouillon von Diphtheriebacillen neben den Toxinen sog. Toxoide nachwies; Substanzen, die ungiftig sind, aber Antitoxin in der gleichen Weise binden wie die unveränderten Toxine. Da Antikörperbindung und Antikörperbildung zumeist parallel gehen, mußten die Toxoide zur Immunisierung geeignet erscheinen, ohne die lästige Giftwirkung zu besitzen. Es setzten daher sofort Bemühungen ein, das Toxoid für die aktive Immunisierung zu gewinnen, d. h. in der Diphtheriekulturbouillon die toxische Modifikation auszuschalten, ohne die antitoxinbindenden und die antitoxinbildenden Qualitäten der Bouillon zu schädigen. Der praktische Erfolg, um den sich Behring und viele andere bemühten, blieb jedoch zunächst aus. Gerade deshalb schlug Behring ja den anderen Weg ein und griff auf das Antitoxin als biologisches Entgiftungsmittel zurück. Inzwischen waren jedoch die Versuche, Toxine zu entgiften, nicht zum Stillstand gekommen. Nach den Mißerfolgen mit dem Diphtheriegift hatte sich Behring dem Tetanustoxin zugewandt. E. Löwenstein war der erste, dem hier ein Erfolg beschieden war. Er entdeckte den Einfluß der langwelligen, roten Lichtstrahlen auf den Entgiftungsvorgang und gelangte schließlich dazu, eine Tetanusbouillon völlig zu entgiften, wenn er sie mit Formalin behandelte und sie eine bestimmte Zeit lang der Licht- oder Wärmewirkung aussetzte. Die völlige Entgiftung war eingetreten, ohne daß die beiden anderen Funktionen der Tetanusbouillon, die antitoxinbildende und die antitoxinbindende, eine Einbuße erlitten hatten. Nach dem Vorgange Ehrlichs bezeichnete Löwenstein diese auf physikalisch-chemischem Wege gewonnenen ungiftigen Substanzen als Toxoide.

Nach der Darstellung von Tetanustoxoid (1909) wandte Löwenstein gemeinsam mit Eisler und Busson sein Kombinationsverfahren auch zur Gewinnung von Diphtherietoxoid an, allerdings ohne endgültigen Erfolg. Jedoch zweifelte er nicht daran, „daß es nur eine Frage von Zeit und Geld ist, die Frage der Toxoidbildung bei der Diphtherie genau so zu lösen wie beim Tetanus“ (1921). Glenny und Hopkins und vor allem Ramon gelang dann die Lösung des Problems. Ramon arbeitete seit 1922 auf diesem Gebiet; wenn er das Formalin auch zunächst als Antiseptikum heranzog, so übernahm er praktisch doch im wesentlichen das Löwensteinsche Verfahren. Durch Verstärkung der Formalinkonzentration von 0,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> auf 0,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> glückte es ihm, aus seiner Diphtheriebouillon ein atoxisches Antigen zu gewinnen. Nachprüfungen bestätigten seine Angaben. Allerdings verhalten sich, wie Kraus, Bächer und Löwenstein feststellten, nicht alle Diphtheriegifte gleichmäßig hinsichtlich der Entgiftungsmöglichkeit bei gleichzeitiger Konservierung der antigenen Eigen-

schaften. Die nächsten Arbeiten, an denen sich eine ganze Reihe von Autoren sowohl in Frankreich als auch in anderen Ländern beteiligte, galten daher der Aufgabe, einen Einblick in die Versuchsbedingungen zu gewinnen, unter denen es in optimaler Weise zu einer Entgiftung der Diphtheriebouillon kommt, ohne daß die antitoxinerzeugende Funktion der Bouillon eine Schädigung erleidet. *Ramon* hatte sein Ausgangsmaterial 0,4%ig formalinisiert und auf die formalinisierte Bouillon eine Temperatur von 38–40° C einen Monat lang einwirken lassen. Doch erwies sich diese Methode durchaus nicht als Standardmethode. Durch Variierung der verschiedenen physikalisch-chemischen Faktoren: Formalinkonzentration, Höhe der Temperatur, Dauer der Einwirkung, konnten je nach dem Charakter des Ausgangsmaterials mehr oder weniger wirksame und ungiftige Antigene gewonnen werden.

Um die Brauchbarkeit seines entgifteten Produktes für die Immunisierung zu prüfen, zieht *Ramon* das von ihm ausgearbeitete Reagensglasverfahren der Flockenbildung, wie sie beim Zusammentreffen von Toxin und Antitoxin unter geeigneten Bedingungen eintritt, heran. Er mißt die antigene Eigenschaft an der präcipitierenden und bezeichnet entgiftete Präparate als zur Immunisierung brauchbar, wenn Flockungsfähigkeit und Flockungsgeschwindigkeit gegenüber dem giftigen Ausgangsmaterial möglichst weitgehend erhalten sind. Die Flockbarkeit ist ihm der Ausdruck des „inneren antigenen Vermögens“ und damit das Kennzeichen der immunisierenden Fähigkeit. Daß wirklich Flockulationsfähigkeit und antigenes Vermögen sich völlig identifizieren lassen, wird von anderen Autoren bestritten. *Bächer*, *Kraus* und *Löwenstein* konnten nämlich eine Hemmung der präcipitierenden Funktion des Antigens durch gewisse Eingriffe, wie z. B. Carbolzusatz beobachten, ohne daß die fixierende Funktion in gleichem Ausmaß zum Verschwinden gebracht wurde. Sie fanden auch Toxine, die trotz geringer Präcipitierbarkeit über gute antigene Wirkung verfügten. Das schon früher erwähnte Phänomen der „Doppelflockung“ beweist fernerhin, daß der Flockungsvorgang nicht generell einheitlich als Toxin-Antitoxinflockung aufgefaßt werden kann, sondern daß auch eine Diphtheriebacillen-Eiweiß-Antieißreaktion eine Rolle spielt. *Schmidt* und *Scholz* kommen daher zu einer einschränkenden Auffassung über die theoretische Bedeutung der *Ramonschen* Flockung, sprechen sich allerdings bez. der praktischen Brauchbarkeit der Methode dahin aus: „Bei gleicher Toxinherstellung und stets gleicher Immunisierungsmethode findet eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Antitoxin- und Präcipitinbildung statt, so daß aus der Präcipitinbildung ein Schluß auf die Antitoxinbildung gezogen werden kann.“

Nach alledem ist es erklärlich, wenn *Kraus*, *Bächer* und *Löwenstein* bei der Eignungsprüfung der entgifteten Präparate den Bindungswert besonders berücksichtigt wissen wollen, der im *Krausschen* Bindungsversuch am Meerschweinchen festzustellen ist. Zur Prüfung der Toxide stellen sie daher folgende Richtlinien auf:

1. die Feststellung der Ungiftigkeit durch subcutane und intracutane Applikation des Präparates beim Meerschweinchen (nach *Ramon* dürfen 5 ccm Anatoxin 300 g schwere Meerschweinchen nicht schädigen);
2. die Feststellung der erhalten gebliebenen Flockungsverhältnisse;
3. die Feststellung des erhalten gebliebenen Bindungswertes;
4. die praktische Erprobung der antigenen Wirksamkeit am Versuchstier.

Diesen Gesichtspunkten dürfte auch bei der Aufstellung von Prüfungsvorschriften für Toxoidpräparate, die in Deutschland in ähnlicher Weise noch nicht vorliegen, Rechnung getragen werden müssen.

Ramon selbst benutzt die Flockungsmethode mit einem bekannten Antitoxin zur Wertbemessung des Anatoxins. Diejenige Menge von Antitoxineinheiten, die zur Hervorrufung der initialen Flockung bei 1 ccm Anatoxin erforderlich ist, drückt die Antigeneinheiten des Präparates aus. Ein Anatoxin, das praktisch brauchbar sein soll, muß mindestens 8 Antigeneinheiten enthalten.

Ramon nennt sein entgiftetes Präparat Anatoxin, um damit zum Ausdruck, zu bringen, daß zwischen den Ehrlichschen Toxoiden und seinen Substanzen eine völlige Wesensgleichheit nicht besteht. Er stützt sich dabei insbesondere auf die Tatsache der verschiedenen Hitzeresistenz des Ehrlichschen Toxoides und seiner Substanz. Das Toxoid ist hitzeempfindlich, während das Anatoxin eine nicht unerhebliche Thermoresistenz besitzt. Die Ehrlichschen Toxoide sind ferner im Gegensatz zum Anatoxin reversible Modifikationen des „Giftspektrums“, die sich in andere Modifikationen rück- oder auch weiterentwickeln können; das Anatoxin aber ist irreversibel. Schmidt und Scholz folgen Ramon in seiner Auffassung und halten seine Unterscheidung für gerechtfertigt.

Das Anatoxin verträgt eine einstündige Erwärmung auf 65–70°. Im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur büßt es selbst im Laufe von 5 Jahren weder an Flockbarkeit noch an antigener Wirksamkeit ein. Nach Ramon ist das Anatoxin eine irreversible Verbindung des Aldehyds mit den Giftsubstanzen der Bouillon, insbesondere mit den Aminogruppen derselben. Eine völlige Aufklärung der komplizierten Vorgänge, die sich zwischen dem Aldehyd und den verschiedenen Bestandteilen der Giftbouillon abspielen, besteht jedoch nicht. Untersuchungen über diese Frage liegen in der Hauptsache von Nelis vor.

Die antigene Wirksamkeit des Anatoxins wurde von Ramon zunächst am Meerschweinchen geprüft. 14 Tage nach der subcutanen Injektion von 1,0 ccm Anatoxin vertrugen die Versuchstiere im allgemeinen 1 L + = Dosis des Diphtherietoxins, 14 Tage nach der zweiten Anatoxindosis war bereits eine Resistenz für mehr als 100 tödliche Toxindosen entwickelt. Sodann wurde das Anatoxin zur Immunisierung und Hyperimmunisierung von Pferden herangezogen. Es erwies sich die völlige Gleichwertigkeit des Anatoxins mit den bisher für die Heilserumgewinnung zur Injektion benutzten Toxinen oder Toxin-Antitoxinpräparaten. Die ersten Ergebnisse am Menschen wurden von Zoeller sowie von Darré, Loiseau und Laffaile mitgeteilt. Die Immunisierung gelang in fast allen Fällen und führte zu Antitoxinwerten im Blute der Behandelten, die bis zu 50 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter ansteigen können. Auch Roubinowitsch, Loiseau und Laffaile berichten 1924, daß nach dreimaliger Anatoxininjektion von 85 Kindern 84 „immun“ geworden seien.

Schädigungen der Impflinge, die auf ein Wiedertoxischwerden des Anatoxins hinweisen könnten, wurden nie beobachtet, wohl aber wurden gar nicht selten mehr oder weniger heftige Begleitreaktionen festgestellt. Reaktionen, die namentlich bei nicht ganz jungen Kindern heftiger sind als die Toxin-Antitoxinreaktionen und oft Infiltrate verursachen sollen.

### b) Modifizierte Anatoxine.

In der Folgezeit löste daher vornehmlich der Wunsch, diese Nebenreaktionen lokaler und allgemeiner Natur zu vermeiden, Bemühungen aus, das Anatoxinverfahren zu modifizieren und zu verbessern. Man machte für einen Teil der Erscheinungen den Formalinbestandteil, sei es den freien oder auch den gebundenen, verantwortlich. Die vielfachen Versuche, Formaldehyd durch andere Aldehyde evtl. in Kombination mit anderen Stoffen zu ersetzen oder mit andersartig konstituierten Substanzen dem Anatoxin gleichartige Präparate herzustellen, haben jedoch noch nicht zu brauchbaren Ergebnissen geführt.

Man hat ferner versucht, den atoxischen, antigenen Bestandteil der Anatoxinbouillon von dem entzündungserregenden zu trennen, ihn zu reinigen und zu konzentrieren.

Watson und Wallace hatten durch Essigsäurezusatz zur Diphtheriekulturbouillon einen in verdünnten Alkalien wieder löslichen Niederschlag gewonnen, der einen Teil des Diphtherietoxins der Bouillon enthielt. Glenny und seine Mitarbeiter wandten dies Fällungsverfahren auf die Anatoxinbouillon an. Sie erzielten so ein konzentriertes und modifiziertes Präparat, dessen Verträglichkeit allerdings kaum günstiger geworden war.

Kraus, Bächer und Löwenstein behandelten ihre Anatoxine mit Alkohol. Auch in dem Alkoholfällungsprodukt, das kein freies Formalin mehr enthielt, waren die spezifischen Funktionen des Anatoxins weitgehend erhalten geblieben, eine erhöhte Verträglichkeit war aber auch nicht zu erreichen.

Aus den Untersuchungen der englischen und Wiener Autoren geht also hervor, daß der im Anatoxin enthaltene freie Formalinrest eine nennenswerte Rolle bei der Erzeugung der Nebenreaktionen nicht spielen kann.

Ein neuer Nährboden für die Diphtheriebouillon, den Ramon kürzlich mitgeteilt hat, versucht störende Fleischabbauprodukte auszuschalten. Nach O'Briens Ansicht ist aber die antigene Funktion gerade an die entzündungserregenden Substanzen gebunden. Es würde sich also gar nicht um eine „Pseudo-reaktion“ handeln, wie wir sie nach Einspritzung von Giftbouillon sehen, sondern um eine Reaktion auf das Antigen selbst. Diese Ansicht, die auch Löwenstein teilt, erfährt eine Stütze durch die größere Häufigkeit der Reaktion bei älteren, „sensibilisierten“ Personen. Mit der Herstellung eines geeigneten, aber völlig reaktionslosen Produkts kann deshalb kaum gerechnet werden. Aus diesem Grunde sind Glenny und O'Brien auch dazu übergegangen, wie beim Toxin im T.A.-Präparat, Antitoxin als Abstumpfungsmittel einzuführen. Sie berichten über gute Erfahrungen mit ihrem durch Essigsäurefällung hergestellten Toxoid, das mit Antitoxin kombiniert ist.

Auch Ramons Anatoxine selbst sind mit Antitoxin gemischt benutzt worden. Mit unterneutralisiertem Anatoxin-Antitoxin hat z. B. Pico am Meerschweinchen schnell Immunität eintreten sehen. Glusmann, Solowjewa und Gladstern empfehlen die Anatoxin-Antitoxin-Gemenge aber nicht, weil die Bestimmung des Antitoxinzusatzes zu umständlich und schwierig sei. Sie benutzten allerdings Anatoxine, deren Giftwert nur eine 100fache Abschwächung gegenüber dem Ausgangsgift erfahren hatte, die also noch einen Toxinrest enthielten. Solche Gemische, die Anatoxin, Toxin und Antitoxin enthalten haben, dürften allerdings, wie Schmidt und Scholz in einer ihrer

letzten Arbeiten festgestellt haben, überhaupt schwer auszubalancieren sein. Sie konnten nämlich sogar eine Toxin-Antitoxinflockenbindung, die in vitro bisher als sozusagen irreversibel betrachtet werden durfte, durch Anatoxin wieder lockern, umgekehrt auch eine Anatoxin-Antitoxinbindung durch Toxin. In derartigen Gemischen konkurrieren Toxin und Anatoxin je nach der Größe ihrer Avidität zu dem vorhandenen Antitoxin miteinander. Nur bei völlig gleichliegenden Aviditätsverhältnissen könnte danach mit dem Eintreten eines Gleichgewichtszustandes gerechnet werden.

Ramon selbst lehnt den Antitoxinzusatz ab; ein aus Anatoxin auf solche Weise gewonnenes Flockenpräparat erwies sich ihm im Immunisierungsversuch gegenüber dem reinen Anatoxin als weit unterlegen.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt der Aldershoffsche Impfstoff „Ananti“ ein. Aldershoff erzielte die Ungiftigkeit der Toxinbouillon ohne Formalinisierung durch Ansäuern mit  $\frac{1}{10}$  n = Salzsäure (nach dem Verfahren von Hallauer u. a.) und nachfolgendem Neutralisieren mit Natronlauge. Es entstehen ungiftige Modifikationen des Toxins, die an sich reversibel sind. Um sie irreversibel zu machen und gleichzeitig möglichst rein zu gewinnen, flockt Aldershoff sie durch Zusatz bestimmter Antitoxinmengen aus. Das so gereinigte „Ananti“ ist ein fast proteinfreies Produkt, das angeblich keine unspezifischen Impfreaktionen mehr macht.

Inzwischen ist das Originalverfahren nach Ramon in Frankreich und in anderen Ländern zur Anwendung gekommen. Vor der Impfung mit Toxin-Antitoxingemischen hat es einige prinzipielle Vorzüge voraus.

Zunächst enthält das reine Anatoxin kein Tiereserum. Die Gefahr einer Sensibilisierung gegen Substanzen, deren parenterale Applikation nachträglich evtl. in Frage kommt, ist also ausgeschaltet.

Ein weiterer Vorzug des Anatoxins liegt darin, daß seine Herstellung relativ einfach ist. Jedenfalls sind Schwierigkeiten, wie sie bei der Einstellung und Stabilisierung der Toxin-Antitoxingemische überwunden werden müssen, nicht vorhanden.

### c) Die Impftechnik.

Bezüglich der Impftechnik bei der Anatoxinimpfung ist folgendes zu sagen: Die Einspritzung erfolgt subcutan. Die durchschnittliche Impfstoffmenge, die injiziert wird, ist 1,0 ccm. Zur Erzielung des biologischen Effektes, d. h. um die Antitoxinbildung auf eine als hinlänglich angesehene Höhe zu bringen und die Schickreaktion negativ werden zu lassen, ist im allgemeinen eine mehrmalige Impfung wie beim Toxin-Antitoxin nötig. Die Injektionen sollen in Abständen von 2—3 Wochen vorgenommen werden. Ramon empfiehlt eine erste Dosis von 0,5 ccm, nach 3 Wochen eine zweite von 1,0 ccm und nach 14 Tagen eine letzte Injektion von 1,5 ccm subcutan.

Der Impfschutz tritt im allgemeinen schneller ein als bei der Impfung mit Toxin-Antitoxin. Nach dreimaliger Impfung ist er in etwa 6—8 Wochen erreicht, während beim Toxin-Antitoxin je nach dem Charakter des benutzten Gemisches meist ein etwas längerer Zeitraum erforderlich ist. Der biologische Effekt wird als sehr zuverlässig angegeben; die Schickreaktionen werden bei fast 100% der Impfungen nach dreimaliger Behandlung negativ, während die Toxin-Anti-

toxingemische bei gleicher Injektionshäufigkeit kaum mehr als 80–85% erreichen. Gerade die letzten 15% sind nach Ramons Ansicht die wichtigsten, weil sie die schwierig zu immunisierenden schlechten Antikörperbildner betreffen.

#### d) Biologische Erfolge — Nebenreaktionen — Anatoxireaktion.

Eine Kommission, bestehend aus Roux, Calmette und L. Martin, die auf Veranlassung der Pariser medizinischen Akademie das Anatoxinverfahren im Jahre 1924 einer Prüfung unterzog, konnte nach einer Zusammenstellung L. Martins über folgendes Ergebnis berichten:

Es wurden 539 Kinder geimpft. Die erste Injektion betrug 0,5 Anatoxin. Nach 15–20 Tagen folgte eine zweite Injektion von 1,0 Anatoxin. 4 Wochen nach Beginn der Impfung reagierten 88% der geimpften Kinder nach Schick negativ. Die restlichen 12% erhielten eine dritte Injektion von 1,5 Anatoxin. 6 Wochen nach der Impfung bestand dann bei 99% der Geimpften Immunität. Die Kommission erklärte daher die Impfung mit Anatoxin als die Methode der Wahl.

Daraufhin sind in Frankreich, besonders seit 1927 Anatoxinimpfungen in größtem Umfange zur Durchführung gelangt. Ramon berichtete über mehr als 500 000 Impflinge; Ende 1929 (briefliche Mitteilung Ramons vom Dezember 1929) wird die Zahl von 1 Million erreicht sein. Aus den Ergebnissen der zahlreichen Einzeluntersuchungen in Frankreich (Literatur bei Ramon, Annales Pasteur 1928, Bd. 42, Nr. 9) folgert er: 96–100% der vorher schickpositiven Personen werden nach dreimaliger Impfung innerhalb von 6–8 Wochen negativ; ja, kombiniert man die Diphtherieimpfung mit anderen biologischen Impfungen (Ramon und Zoeller), so sind volle 100% negative Schickreaktionen zu erzielen. Die Immunität hält jahrelang an und bewährt sich als klinischer Diphtherieschutz selbst unter ungünstigen Bedingungen.

Martin, Loiseau und Laffaille bringen in einem Überblick über die Impfungen der Jahre 1923–1928 gewissermaßen die praktischen Belege für die Ramonschen Angaben. Sie bestätigen die Möglichkeit des 99%igen Erfolges (Schickreaktion), die Dauer des Schutzes und an praktischen Beispielen, die wir später noch erörtern werden, die epidemiologische Wirkung.

Gleiche Ergebnisse berichten Fitz-Gérald aus Canada (fast eine halbe Million Impflinge) und van Boeckel aus Belgien. In beiden Ländern ist man 1925 vom Toxin-Antitoxin zum Anatoxin übergegangen, in beiden Ländern rühmt man die biologischen und praktischen Erfolge.

Nach einem Bericht Renaults ist bei etwa 10% der Geimpften mit Lokal- und zum Teil auch mit Allgemeinreaktionen zu rechnen. Die Allgemeinreaktionen sind von Temperaturerhöhungen bis 38 und 39° begleitet. Die Impfreaktionen treten gewöhnlich 1–3 Tage nach der Impfung auf, dauern aber meist nur 24–48 Stunden. Der Prozentsatz der Geimpften, bei denen sich Nebenerscheinungen zeigen, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Bis zu 6 Jahren zeigen die Kinder nur selten Reaktionen; dann werden die Entzündungserscheinungen häufiger. Bei Erwachsenen kommt es nach Zoeller in 1–2% zu starken und bei 1–2%<sub>00</sub> zu sehr starken Reaktionen.

Ramon selbst betont, daß niemals ernstere Erscheinungen vorkämen, daß eine Dauerschädigung bei fast 1 Million Impflinge niemals beobachtet worden

sei. Genauere Angaben machen Martin, Loiseau und Laffaille. Sie fanden nach der ersten Injektion von 0,5 ccm Reaktionslosigkeit in 80%; leichte ödematöse Schwellung und Rötung, die in 2—3 Tagen verschwindet, in 18%. Stärkere Reaktion, zusammen mit Allgemeinerscheinungen, wurden bei 2% beobachtet, und zwar bei Personen, die auf das erhitzte Schickgift mit einer Pseudoreaktion antworten. Nach der zweiten Injektion (1,0 ccm) ist die leichte Reaktion etwas häufiger, die stärkere entspricht den Beobachtungen bei der ersten Injektion. Nach der dritten Injektion werden die Reaktionen allgemein seltener und schwächer. Neben diesen zum Teil recht lästigen Lokalreaktionen treten aber auch Allgemeinerscheinungen auf: 68% aller zum ersten Male Geimpften zeigen Temperaturerhöhungen bis zu 38°, bei 22% sind die Zacken deutlicher, bei 10% übersteigen sie 39°. Die erhöhten Temperaturen können 3—4 Tage anhalten. Nach der zweiten Injektion sind die Fiebererscheinungen eher stärker als nach der ersten. Besonders heftig reagieren gelegentlich Diphtherierekonvaleszenten; sie sollten frühestens 2 Monate nach Ablauf der Erkrankung geimpft werden. Auch über einige ernstere Zwischenfälle wird berichtet: 3 Fälle von Hämaturie, 3 Fälle von Lähmungserscheinungen, heftige Urticaria und ähnliches. Auch Dufourt hat bei zwei jungen Leuten akute Nierenschädigungen nach der Impfung beobachtet. Wie weit diese Symptome mit der Impfung zusammenhängen, wie weit sie Zufallerscheinungen sind, ist um so schwerer festzustellen, als es sich um extreme Seltenheiten bei der gewaltigen Ziffer der Geimpften handelt. In Canada fand man bei Kindern von 5—9 Jahren 7% Reaktionen, bei Erwachsenen 37%; aus Belgien bringt van Boeckel Zahlen, die die Reaktivität des Anatoxins nicht höher erscheinen lassen als die der Toxin-Antitoxin-gemische; eher könnte das Umgekehrte aus den Tabellen herausgelesen werden.

Das Ehepaar Dick bestätigt wiederum die höhere Reaktivität der Anatoxine: schwache Lokalreaktion in 32%, starke Lokalreaktion in 9%, schwache Allgemeinreaktion in 28,5% und starke (fast nur bei Erwachsenen) in 6,3%. Wie wesentlich das Lebensalter interferiert, geht auch aus Angaben von Fitz-Gérald hervor, der bei Erwachsenen bis zu 37%, bei Kindern dagegen nur 7% reagieren sah.

Gegenindikationen bestehen nur bei fieberhaften Erkrankungen und bei Hautkrankheiten.

Zoeller hat das Anatoxin auch für eine biologische Reaktion verwertet. Seine „Anatoxireaktion“ besteht in der intracutanen Injektion von 0,2 ccm Anatoxin, das 1:100 verdünnt ist. Der positive Ausfall macht sich durch Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle bemerkbar, die sich nach etwa 24 Stunden einstellen und im Verlaufe der folgenden 24 Stunden wieder zurückgehen. Nach Zoeller kennzeichnet der positive Ausfall einen allergischen Zustand gegenüber Diphtheriebacilleneiweiß.

Hinsichtlich des Verhaltens gegenüber der Schickreaktion und der Anatoxireaktion bestehen nach Zoeller und Moloney, Fraser und Fraser vier verschiedene Möglichkeiten.

1. Positiver Ausfall der Schickreaktion und negativer Ausfall der Anatoxireaktion ist identisch mit einem nichtallergischen und empfänglichen Zustand gegenüber der Diphtherieinfektion.

2. Positive Schickreaktion und positive Anatoxireaktion bezeichnen einen Empfindlichkeits- und Allergiezustand gegenüber der Diphtherie.

3. Durch negative Schickreaktion und positive Anatoxireaktion wird ein Immunitäts- und Allergiestadium der Diphtherie gegenüber gekennzeichnet.

4. Im gleichzeitigen negativen Ausfall beider Reaktionen kommt die immune, nicht allergische Phase zum Ausdruck.

Zoeller empfiehlt die gemeinsame Anstellung beider Reaktionen zur Orientierung über die individuelle Immunitätslage hinsichtlich Infektionsbereitschaft und Antikörperbildungsfähigkeit. Vorerst dürfte diesem Vorschlag wohl nur theoretische Bedeutung zukommen; die praktische Aufgabe liegt in der Verminderung, nicht in der Vermehrung der notwendigen Injektionen.

#### e) Orale und cutane Einverleibung. — Löwensteinsche Salbe.

Andere Applikationsformen als die subcutane sind beim Anatoxin bisher nur wenig versucht worden. Ramon und Grasset haben die perorale Immunisierung beim Tier und Ramon und Zoeller auch beim Menschen probiert. Über das Immunisierungsergebnis mit intranasalen Instillationen unverdünnten Anatoxins berichten Lesné, Marquezy, Lemaire und Monmignot. Nach 60 Tagen waren 98% ihrer Impflinge nach Schick negativ geworden. Unangenehme Nebenreaktionen kamen dabei nicht zur Beobachtung. Bocchini machte (1928) intranasale Einträufelungen von Anatoxin bei 33 nach Schick positiv reagierenden Kindern. 28 seiner Impflinge wurden schicknegativ. Perfetti erzielte nach Verstäubung auf die Nasenschleimhaut bei 62 Kindern mehr als 80% negative Reaktionen. Löwenstein schließlich hat den sicher beachtenswerten Vorschlag gemacht, die Anatoxinimpfung auf percutanem Wege vorzunehmen. Von der Tatsache ausgehend, daß es fast nur die exanthemischen Infektionskrankheiten sind, die eine Immunität von Dauer hinterlassen, will er auch für die Erzeugung der Diphtherieimmunität von der immunisatorischen Funktion, die ganz allgemein heute dem Hautorgan zugeschrieben wird, Gebrauch machen. Die intracutane Injektion eignet sich für diesen Zweck schon wegen ihrer technischen Schwierigkeiten weniger. Die einfachste und schonendste Art und Weise, den Impfstoff zu applizieren, ist die Methode der Einreibung in die Haut. Das Anatoxin eignet sich für eine derartige Methode am ehesten, weil es ungiftig ist, und daher am wenigsten Schwierigkeiten bei der Dosierung macht. Zudem wird bei dieser Art der Einverleibung die entgiftende Fähigkeit der Haut eingeschaltet, von deren Größe sich Löwenstein in Tierversuchen überzeugen konnte. Selbst wiederholte Einreibungen von größeren Mengen Diphtherietoxin, welche 100fach tödliche Dosen enthielten, konnten den Tod der Versuchstiere nicht herbeiführen. Sicher kommt auf diesem Wege nur ein Bruchteil des aufgetragenen und eingeriebenen Impfstoffes zur Resorption, der mit den subcutan einführbaren Mengen, wie Meerschweinchenversuche von Becker zeigten, nicht verglichen werden kann.

Es scheint sicher zu sein, daß die percutane Applikationsweise auch sonst mit der subcutanen kaum in Vergleich gesetzt werden kann, gerade wegen der eigenartigen Rolle, die das Hautorgan bei Immunisierungsvorgängen offenbar spielt. Gleichwohl konnte Löwenstein nach wiederholten Einreibungen bei seinen Versuchstieren eine Resistenz gegenüber fünffach tödlichen Dosen feststellen. Er ging daher zu Versuchen am Menschen über. Über die Beobachtungen mit den ersten Anatoxinpräparaten, die in Form einer Salbe zur Verwendung

kamen, berichtete L. Loewy. Die mehrfach vorgenommenen Einreibungen wurden von den Kindern reaktionslos vertragen. In etwa 70% wurden in relativ kurzer Zeit (6—8 Wochen) das Negativwerden der Schickreaktion festgestellt und Antitoxinmengen im Blute gemessen, die zwischen  $\frac{1}{50}$  und 1 Antitoxineinheit im Kubikzentimeter lagen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Baar und Grabenhofer, die die Löwensteinsche Toxoidsalbe bei 203 Kindern anwandten. Nach mehreren Einreibungen waren von 110 Kindern, bei denen eine nachträgliche Schickreaktion gemacht werden konnte, 69,2% negativ geworden. Auch diese Autoren betonen die völlige Reaktionslosigkeit, unter der die Einreibungen sich vollziehen. In letzter Zeit stellt Löwenstein Impfstoffe her, in denen er die entgiftete Vollkultur der Salbengrundlage zugesetzt hat, um neben der antitoxischen auch eine antibakterielle Immunität zu erzielen. Weitere Erfahrungen bleiben abzuwarten.

#### f) Vergleiche zwischen Toxin-Antitoxin und Anatoxin.

Die Vorzüge und Nachteile der einzelnen Impfstoffe sind bei ihrer Besprechung bereits erörtert worden. Ein endgültiges Urteil über die Überlegenheit des einen oder des anderen läßt sich heute noch nicht geben. Doch hat es den Anschein, als ob das Anatoxinverfahren die Methode der Wahl werden würde, namentlich wenn es noch mehr gelänge, die teilweise sehr unangenehmen Nebenreaktionen zu vermeiden. Eine sichere Grundlage für die Entscheidung dieser Frage kann natürlich am besten eine vergleichende Benutzung beider Impfstoffe bei gleichartigen Bevölkerungsgruppen abgeben, wie sie auf den Vorschlag der Hygienekommission des Völkerbundes zur Zeit in verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt wird. Einige vergleichende Untersuchungen kleineren Umfanges liegen bereits vor. So impfte Zingher Schulkinder derselben Klasse in 14tägigen Abständen teils mit unterneutralem Toxin-Antitoxin (3 mal 1,0), teils mit Anatoxin (0,5, 0,5 und 1,0). Die mit Toxin-Anatoxin geimpften Kinder wurden bis zu 91% schicknegativ, die mit Anatoxin geimpften Kinder bis 98%. Auch van Boeckel berichtet über das Ergebnis größerer Versuchsreihen, in denen er Toxin-Antitoxin und Anatoxin gegeneinander auszuwerten versuchte. Nach zweimaliger Toxin-Antitoxinimpfung waren 65% der Geimpften schicknegativ, 85—90% nach zweimaliger Anatoxinimpfung. Nach dreimaliger Toxin-Antitoxinimpfung resp. Anatoxinimpfung waren die entsprechenden Zahlen 85% und 100%. Bei der Anatoxinimpfung erfolgte ferner die Antikörperbildung schneller. Van Boeckel bezeichnet daher die Anatoxinimpfung als wirkungsvoller. Vor kurzem haben ferner G. F. Dick und G. H. Dick Toxin-Antitoxin und Anatoxin hinsichtlich ihres immunisierenden Wertes verglichen. Auch in ihren Versuchen schneidet das Anatoxin bezüglich der biologischen Wirksamkeit besser ab als das Toxin-Antitoxin. Dreimalige Anatoxingaben erzielten in höherem Prozentsatz (94%) eine negative Schickreaktion als fünfmalige Toxin-Antitoxininjektion (82%). Wenn man die bei der Anatoxinimpfung stärkeren Nebenreaktionen in Kauf nehmen will, ist sie der Toxin-Antitoxinimpfung nach Ansicht der beiden Autoren vorzuziehen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Zu einer ähnlichen Auffassung bekennen sich neuerdings auch Weinfeld und Cooperstock (Amer. J. Dis. Childr 38, Nr 1 (1929)).

#### 4. Tote oder lebende Diphtheriebacillen als Impfstoffe.

Bei den Schutzimpfungsverfahren mit Toxin-Antitoxin und Anatoxin spielen die Diphtheriebacillen nur eine mittelbare Rolle. Sie werden *in vitro* als Toxinbildner benutzt, das von ihnen gebildete Toxin stellt den Ausgangspunkt und die Grundlage der zur Impfung verwandten Substanzen dar. Bei der im allgemeinen als zutreffend angesehenen Auffassung, daß die Diphtherieerkrankung eine Intoxikation mit dem Gift der Diphtheriebacillen sei, und daß die Diphtherieimmunität auf der durch den Toxinreiz eingeleiteten Bildung von spezifischen Antitoxinen beruhe, und daß schließlich das *in vitro* entstehende Toxin mit dem *in vivo* wirkenden Gift identisch sei, ist der gewählte Weg auch als der nächstliegende zu betrachten. Bei dieser Situation hat der Gedanke einer direkten prophylaktischen Anwendung der Diphtheriebacillen selbst bisher wenig Beachtung gefunden. Abgetötete Bacillen einzuführen, mußte schon deswegen als ein wenig aussichtsreicher Weg betrachtet werden, weil die mit ihnen eingeführten Toxinmengen schwer dosierbar waren. Diese Methode konnte also nicht mit dem Verfahren der Benutzung des künstlich gewonnenen Toxins, das leicht dosierbar war, konkurrieren. Von der Applikation abgetöteter Bacillen war allenfalls neben der unsicheren antitoxischen Immunität die Erzeugung einer antibakteriellen Immunität zu erhoffen. Darauf brauchte jedoch nach Lage der Dinge weniger Wert gelegt zu werden. Gleichwohl ist die Vaccination gegen Diphtherie mit abgetöteten Bacillen einige Male versucht worden. Erwähnt seien Bandi und Gagnoni, welche ein Macerat von 4 Tagen alten, bei 55° abgetöteten Diphtheriebacillen-Agarkulturen erst bei Versuchstieren und dann auch bei Masernrekonvaleszenten verimpften. 5—6 Injektionen waren nötig, bis das Serum der Geimpften in der Menge von 1,0 ccm Meerschweinchen vor der einfach tödlichen Kulturdosis und der 2—3fachen tödlichen Giftosis schützte. Petruschky berichtete über Versuche zur Entkeimung von Diphtheriebacillenträgern durch Vaccination. Er benutzte Kulturen von Diphtheriebacillen, die durch mehrstündige Einwirkung von Chloroform abgetötet waren. Außer der subcutanen Applikation versuchte er auch die percutane.

In neuerer Zeit hat Zoeller abgetötete Diphtheriebacillen, allerdings in Kombination mit Anatoxin benutzt, ebenso wie Löwenstein (s. v.)

Den Gedanken, lebende Diphtheriebacillen zur Impfung beim Menschen zu verwenden, haben Bö h me und Riebold erstmalig zur Ausführung gebracht. Bö h me und Riebold nehmen in mancher Beziehung gegenüber der herrschenden Meinung über den Mechanismus der Diphtherieimmunität eine skeptische Haltung ein. Aus dieser skeptischen Gedankenrichtung heraus haben sie ihre Versuche, lebende Diphtheriebacillen zur Impfung zu verwenden, unternommen. Ihre Diphtherielymphe, „Diphcutan“ genannt, ist ein Gemisch von lebenden, hochtoxischen Diphtheriebacillensämmen in Kochsalzlösung. In diesem Milieu bleiben die Erreger einige Wochen am Leben. Die Applikation des Impfstoffes erfolgt nach Art der Pockenimpfung durch Einreiben in die durch Scarification der Haut eröffneten Lymphspalten. Auf dem Impffelde entsteht eine lokalisierte entzündliche Reaktion, die höchstens bis zur Entwicklung von einigen kleinen Pusteln fortschreitet. Nach 4—6 Tagen sind sämtliche Reaktionen abgeklungen. Zur Inokulierung wird von der Diphtherielymphe, deren Dosis letalis minima für Meerschweinchen subcutan

zwischen 0,005 und 0,05 liegt, 0,2 ccm genommen. Histologisch vollzieht sich der Impfvorgang unter dem Bilde eines auf die obersten Hautschichten beschränkten entzündlichen Abwehrprozesses, durch den die eingeführten Keime innerhalb kurzer Zeit der Vernichtung verfallen. Eine Vermehrung der Erreger im Gewebe findet nicht statt. Eine nennenswerte vitale Aktion scheint also nicht mehr einzutreten. Impfungen mit der Diphtherielymphe sind bisher an über 1000 Kindern vorgenommen worden. Die Impfung erwies sich als unschädlich und ungefährlich. Berichte liegen vor von J. Müller und H. Meyer, von W. Bayer, Adamo, Krebs und Eberhard. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der biologische Effekt in beträchtlichem Umfange erreicht werden kann. Zahlenmäßig wurden Antitoxinwerte von  $\frac{1}{100}$  — 1 Antitoxineinheit im Kubikzentimeter Serum erzielt. Im ganzen scheint das Verfahren jedoch den anderen Impfmethode an Wirksamkeit nachzustehen. Eine einmalige Impfung reicht in vielen Fällen ebensowenig zur Erzielung eines biologisch meßbaren Effektes aus wie bei den anderen Impfverfahren. Hervorgehoben zu werden verdient, daß die bisherigen Impfungen nicht von Allgemeinreaktionen begleitet waren. In der Zwischenschaltung der Filterwirkung des Hautorgans, dessen bedeutsame Rolle bei Immunitätsvorgängen in letzter Zeit mehr und mehr erkannt und betont wird, scheint ganz allgemein ein Vorteil zu liegen. Trotzdem haben wir uns nicht entschließen können, einen so differenten Stoff, wie ihn lebende, toxische Diphtheriebacillen darstellen, am gesunden Kinde zur Anwendung zu bringen. Diese Scheu, die wohl auch von anderen geteilt wird, dürfte der praktischen Anwendung des Dipheutans im Wege stehen.

## D. Praktische Erfahrungen.

### 1. Die Berechtigung zu Impfungen in der Praxis.

Versuche, die Impfstoffe zu verbessern, gehen weiter. Das Ziel bleibt, ein Präparat herzustellen, das unter möglichst geringen Nebenreaktionen einen möglichst schnell einsetzenden, kräftigen und lange vorhaltenden Impfschutz gewährleistet. Für die praktische Durchführung wäre es eine große Erleichterung, wenn der Impfschutz sich durch einmalige Einverleibung des Impfmateri als erreichen ließe. Bisher sind wir noch nicht so weit; auch bei Toxin-Antitoxinflocken nicht, trotzdem sie gelegentlich, besonders bei Erwachsenen (Eberhard), diese Forderung erfüllt haben. Gerade bei den Schutzbedürftigsten, den jungen, noch nicht sensibilisierten Kindern, erwiesen sich die Toxin-Antitoxinflocken als am schwächsten wirksam.

Vielleicht führen die von der Hygienesektion des Völkerbundes veranlaßten vergleichenden Prüfungen der verschiedenen Impfstoffe zu einer Klärung. Ob der Weg aber über das Anatoxin oder über die Toxin-Antitoxingemische oder über ganz andersartige Strecken führen wird, das eine kann heute schon gesagt werden: brauchbare Impfstoffe sind vorhanden; sie sind einfach in der Anwendung, machen im allgemeinen keine zu heftigen Begleiterscheinungen und haben sich in Millionen von Impfungen als ungefährlich erwiesen, vorausgesetzt, daß die als notwendig erkannten Sicherheitsmaßnahmen bei ihrer Herstellung und Prüfung nicht außer acht gelassen werden.

Spätschädigungen sind nicht bekannt geworden; selbst die von uns und anderen vereinzelt beobachtete Albuminurie, die vielleicht mit der Impfung

in Zusammenhang stand, ist spurlos wieder verschwunden. Es geht nicht an, mit der Möglichkeit von Spät- und Dauerschädigungen zu argumentieren (Opitz), wenn die Tatsachen der theoretischen Konstruktion nicht entsprechen.

Die Impfstoffe erfüllen fernerhin die Forderung, in einem sehr hohen Prozentsatz diejenige Umstimmung des geimpften Organismus zu erzielen, die wir als Immunitätskennzeichen zu betrachten gewohnt sind; sie führen zum Auftreten von Antitoxinen im Blut und zu einer durch Hautreaktionen meßbaren Giftfestigung.

Es darf vielleicht daran erinnert werden, daß Behring in seinen Überlegungen zur aktiven Schutzimpfung von der passiven Immunisierung ausging; daß er die Schutzkraft zugeführten Serums auf seinen Antitoxingehalt bezog und mit dem Absinken des klinischen Schutzes ein Absinken des Antitoxinspiegels im Blute des Geimpften parallel gehen sah. Seine weitere Folgerung war, daß homolog erzeugte, arteigene Antitoxine länger im Körper verweilen, daher den klinischen Schutz länger ausüben würden. Daher die Suche nach Antitoxinerzeugern im Menschen selbst.

Wir haben früher erörtert, daß die theoretischen Voraussetzungen der Behringschen Anschauung und ihrer weiteren Entwicklung durch Schick u. a. umstritten sind, heute sogar besonders scharf berannt werden. Dürfen solche Zweifel uns zurückhalten, eine aussichtsreiche Methode der Seuchenverhütung anzuwenden gegenüber einer Krankheit, die noch immer jährlich Tausende von Menschenleben fordert? Sollten wir nicht durch Erfahrungen auf anderen Gebieten gewarnt sein, der reinen Theorie die Entscheidung über Wert und Unwert eines Verfahrens zuzugestehen? Die Wassermannsche Reaktion, offenbar unter unrichtigen theoretischen Voraussetzungen eingeführt, auch heute in ihrem Wesen noch nicht bis zum letzten ergründet, hat ihren Siegeszug durch die Welt vollzogen. Das ist nur ein Beispiel, dem andere angereicht werden können.

In Deutschland, dessen Ärzte auf ihre kritische Einstellung so stolz sind, hat man fast am längsten gezögert, Behrings große Konzeption in die öffentliche Praxis umzusetzen. Andere Länder waren weniger zaghaft. Nur die praktische Erprobung konnte die Entscheidung bringen; für den, der verantwortungsbelastet für die Gesunderhaltung größerer Bevölkerungskreise zu sorgen hat, wurde solche Erprobung zu pflichtgemäßer Aufgabe, nachdem die Gefährlosigkeit erwiesen, die Möglichkeit des Erfolges gezeigt worden war. Theoretische Hemmungen, wie mit manchen anderen wir selbst sie empfanden, durften nicht hinderlich sein. Wenn es um Menschenleben geht, ist Apriorisieren besonders gefährlich.

In klarer Erkenntnis dieser Situation hat man die Diphtherieschutzimpfung mit den verschiedenen Impfstoffen bisher in einer ganzen Reihe von Ländern zumeist mit amtlicher Unterstützung zur Einführung gebracht. Neben den Vereinigten Staaten von Amerika sind es südamerikanische Staaten, Frankreich, England, Canada, Belgien, Schweiz, Rußland, Italien, Holland, Österreich, Tschechoslowakei, Jugoslawien, Rumänien, zuletzt Deutschland, in denen in großem Umfang geimpft wurde; außerdem in begrenzten Gebieten fast aller zivilisierten Länder des Erdballs.

Es ist unmöglich, alle diese Berichte hier darzustellen; es ist nicht einmal zweckmäßig, weil manche Mitteilungen gar zu cursorisch gehalten sind, manche

nur die Anfänge der Aktion wiedergeben und manche ihre Erfolge nach zu kurzer Zeit oder in bedenklicher Methodik errechnet haben.

Wir wollen deshalb im folgenden an einigen großen Beispielen zeigen, in welcher organisatorischen Form, in welchem Umfange und mit welchem Ziele die Aktionen aufgenommen wurden. Daran wird sich eine Darstellung dessen schließen, was man auf Grund klinischer und epidemiologischer Erhebungen in den verschiedenen Ländern als gesichert ansehen kann.

## 2. Formen der Durchführung.

### a) Amerika.

Die größten und zielbewußtesten Anstrengungen sind, wie wir schon mehrfach erwähnt haben, in Nordamerika gemacht worden. Heute impfen 99% aller Städte von U.S.A. gegen Diphtherie; eine Reihe von Staaten haben systematische, über Jahre sich erstreckende Kampagnen eingeleitet, zum Teil mit plakatierten, propagandistischen Forderungen „1930 darf es keine Diphtherie mehr geben.“ Wertvolles Material über die amerikanischen Verhältnisse liegt in einer Reihe von Publikationen vor, wir nennen van Boeckel, Schick, eine Zusammenstellung in den Monatsberichten der Hygienesektion des Völkerbundes vom 15. Juni 1929 und eine Darstellung auf Grund eigener Anschauung und Erfahrungen von Seligmann. Die Großzügigkeit des Vorgehens, der freudige Optimismus, mit dem die gestellte Aufgabe angegangen wird, und die Reichweite der Unternehmungen geht aus allen diesen Berichten hervor.

Als Beispiel für Art und Umfang eines solchen amerikanischen Feldzuges sei die neue Aktion geschildert, die der Commissioner of Health der Stadt New-York, S. W. Wynne, kurz nach seinem Amtsantritt unternommen hat. Wir folgen hierbei dem schon erwähnten Bericht von Seligmann.

„Die Schutzimpfung mit Toxin-Antitoxingemisch wird in New York seit 1919 unter Parks Leitung systematisch durchgeführt, nachdem Impfreiheiten geringeren Umfangs schon 1914 begonnen waren. 1919 begann die Arbeit in den öffentlichen Schulen: zunächst in 33. Im folgenden Jahre waren es schon 125 Schulen, in denen geimpft wurde, nach 3 Jahren waren alle öffentlichen Schulen erfaßt. In den vergangenen 10 Jahren sind mehr als eine Million Kinder nach Schick geprüft, mehr als 500 000 schutzgeimpft worden. Trotz dieser imponierenden Ziffern ist der Stand heute so, daß nicht mehr als ein Drittel aller Schulkinder und erheblich weniger unter den Kleinkindern immunisiert sind. Zum Verständnis dessen muß man notieren: es gibt in der Stadt New York heute 125 000 Kinder unter 1 Jahr; 1 250 000 Schulkinder, von denen 550 000 unter 10 Jahre alt sind.

Daher griff Wynne als eine seiner ersten Aufgaben die planmäßige Erweiterung der Diphtheriebekämpfung mit Hilfe der aktiven Schutzimpfung auf. Wenn für Kaugummi, für eine neue Zigaretten- oder Automarke alle Mittel moderner Propaganda aufgebracht werden, warum nicht auch für die segensreiche Idee der Diphtherieschutzimpfung? — Der Gedanke muß allen Interessierten immer aufs neue eingehämmert werden. Dazu ist Geld erforderlich und die Hilfe eines erfahrenen Reklamefachmannes. Beides wurde, unter führender Unterstützung der großen Lebensversicherungsgesellschaften, bereitgestellt.

Ein besonderes Komitee aus hervorragenden New-Yorker Bürgern wurde gebildet, die ihren zugkräftigen Namen, ihre praktische Unterstützung und erhebliche Geldmittel zur Verfügung stellten. Man findet in der „Diphtheria Prevention Commission“ die Namen von ersten Finanzgrößen (Morgan, Rockefeller, Warburg u. a.), von Politikern wie Owen D. Young, von Richtern (Elihu Root), den Erzbischof, den führenden Rabbiner, Vertreter von Versicherungsgesellschaften, Leiter großer Erziehungsanstalten. Man sicherte sich ferner die Mitarbeit von Wohlfahrts- und Gesundheitsorganisationen amtlichen und privaten Charakters, die Kinder betreuen; man schuf einen besonderen Pressebeirat, der die Veröffentlichungen zu organisieren hatte. Bei der sprachlichen Vielgestaltigkeit der New Yorker Einwohner, der Verschiedenheit ihres Bildungsniveaus und ihrer psychischen Einstellung war hier besonders wichtige Arbeit zu leisten, zu der sich erste Zeitungsmänner mit Sprachkundigen und Verwaltungsbeamten zusammenfanden. 45 Komitees der verschiedenen Nationalitäten stellten die Brücke zu den zahlreichen Landsmannschaften der Riesenstadt dar.

Vor Beginn der öffentlichen Arbeit wurde für Bereitstellung des Impfstoffes gesorgt. New York stellt in seinen von Dr. Park geleiteten Laboratorien selbst Impfstoffe in großem Umfange her. Das geschieht unter anderem zu dem Zweck, die Preise niedrig zu halten. Tatsächlich ist der Abgabepreis von 25 Cents für eine dreifache Impfdosis sehr niedrig und damit geeignet, für die Impfung zu werben. Ärzte und Institute können aber auf besonderen Antrag den Impfstoff auch ganz unentgeltlich erhalten, wenn es sich um unbemittelte Impflinge handelt. Abgabestellen für den Impfstoff sind 750 in der Stadt verteilte Apotheken, in deren Fenstern ein etwas sentimentales Plakat ein kleines Kind seinen Geburtstagswunsch sprechen läßt: „Schützt mich und alle anderen Kinder vor der Diphtherie; bringt mich noch heute zum Doktor oder zu einer Impfstelle“. In den Apotheken gibt es auch andere Marken des Impfstoffs, die von zahlreichen privaten Fabriken hergestellt werden. Die praktischen Ärzte, auf deren Mitarbeit der größte Wert gelegt wird, wurden rechtzeitig informiert. Jeder Arzt erhielt einen Brief, vom Gesundheitsamt und der örtlichen medizinischen Gesellschaft gezeichnet, in dem um seine Mitarbeit geworben wird. Ein kleines Handbuch „how to protect children from Diphtheria“, in dem in sehr geschickter Weise Propaganda und Wissenschaft kombiniert sind, das gleichzeitig ein Adreßbuch für alles Wissenswerte bezüglich der Impfung darstellt, wurde ihm übersandt. Ebenso ein Plakat für sein Sprechzimmer und — für uns ungewöhnlich — Briefentwürfe an seine Patienten, in denen er sie zur Vornahme der Schutzimpfung der Kinder mit behördlicher Ermächtigung auffordert. Es wurde ferner ein Übereinkommen zwischen Gesundheitsamt und Ärzteschaft geschlossen, das die Honorare für die Impfung bei Minderbemittelten festsetzt. Ärzten, die sich diesem Abkommen anschließen (6 Dollar für 3 Impfungen), werden Patienten überwiesen. Außerdem aber richteten Stadt und private Organisationen Impfstellen ein, in denen unentgeltliche Impfungen an Unbemittelten ausgeführt werden. Solcher Impfstellen gibt es jetzt mehr als 90 in der Stadt. Die Schulimpfungen werden noch immer durch einen Stab von 5 Ärzten und 6 Schwestern vorgenommen, die an bestimmten Wochentagen in den einzelnen Schulen ihre Impftermine abhalten.

Der Feldzug hat am 1. Januar 1929 begonnen und soll zunächst 1 Jahr mit äußerster Energie geführt werden. Neben den schon geschilderten

Vorbereitungen wurde zu Weihnachten 1928 noch eine besondere einleitende Aktion veranlaßt. Die größeren Warenhäuser und Spielwarengeschäfte erklärten sich bereit, allen Spielsachensendungen einen Handzettel beizulegen, der dringend auf die Impfung hinweist.

Ob die geplante theatralische Eröffnung, die beim Bürgermeister in Gegenwart der fremden Konsuln und kleiner, in Nationaltracht gekleideter Kinder stattfinden sollte — mit Photographen, Kinos usw. — zustande gekommen ist, entzieht sich meiner Kenntnis. Jedenfalls aber haben Diners und Presseempfänge Gelegenheit zu wirksamen Ansprachen gegeben. Gleichzeitig setzte eine wahre Kanonade auf die Öffentlichkeit ein: Zeitungsartikel in der Tages- und ärztlichen Presse, in Schul- und Kirchenzeitungen sowie in besonderen illustrierten Blättern, 60 Radiovorträge, Lichtbilder- und Tonfilmvorführungen in den Kinos; Anschläge, Annoncen und Tafeln in Untergrund-, Straßen- und Hochbahnen, Fragekästen in allen Zeitungen, deren Bearbeitung das Gesundheitsamt übernahm, das Handbuch mit allen Diphtherieadressen, das an Ärzte, Schulvorsteher, Apotheken und soziale Organisationen verteilt wurde, Ausstellungen usw. Dazu Handzettel für alle Schulkinder, Briefe an die Mütter aller 9 Monate alten Kinder, Briefe an die Großeltern, Preise für die Schulen, in denen alle Kinder immunisiert werden, Diplome für erfolgreiche Elternvereinigungen, goldene Medaillen für diejenigen Ärzte, die in ihrem Bezirk die meisten Impfungen durchführen! In den Kirchen nach der Messe und an die Kommunikanten wurde ein Kunstdruck verteilt, der die Mahnung des Erzbischofs zur Impfung abgedruckt enthielt. Aufrufe in allen Sprachen bis zu Hebräisch und Chinesisch. Aufdrucke auf Rechnungen für Gas und Elektrizität drangen ebenso in die Familien ein, wie die Beauftragten der Versicherungsgesellschaften, die Haus für Haus besuchten. Die Post verwendete zeitweilig besondere Stempel, die Pfadfinder (boy scouts) wurden für die Propaganda in befreundeten Familien gewonnen oder für die Mitarbeit in den Impfstellen.

Alle Kinder, die in städtische Anstalten kamen, wurden geimpft (rund 10 000 im Jahr); die Impfung der Pflegekinder, der aufs Land zu Verschiedenden, der Insassen in den Kindergärten wurde dringend empfohlen.

Die Form der Empfehlung ist nicht selten sentimental, an Gefühlswerte appellierend; immer sehr bestimmt und zuversichtlich. „Keine Diphtherieerkrankung, kein Todesfall, wenn Ihr es nicht wollt!“ — Das ist der Tenor, der in hundert Variationen wiederkehrt. Dazu Bilder, bald grausig mit den Emblemen des Todes, bald rührselig mit Kinderdarstellungen, bald sensationell als Boxkämpfe oder ähnliche, den Amerikaner lockende Sportereignisse. Wenn sich in einzelnen Bezirken ein Ansteigen der ständig kontrollierten Diphtherieerkrankungen zeigt, wird dort die Propaganda besonders gesteigert.“

Den Erfolg dieser Maßnahmen sieht das New Yorker Gesundheitsamt zunächst in der Anzahl der ausgeführten Impfungen, die aus den Meldungen von Impfstellen und Ärzten, sowie aus den Verkaufszahlen für den Impfstoff errechnet werden. Nach dem Weekly Bulletin des Gesundheitsamts der Stadt New York vom 4. Januar 1930 betrug die Zahl der Geimpften vom 1. 1. bis 31. 12. 1929 211 985. In der gleichen Zeit sind Morbidität und Mortalität an Diphtherie deutlich zurückgegangen.

## b) Frankreich.

Ein anderes Bild der Organisation bietet Frankreich, wo die Impfungen mit Anatoxin das Feld beherrschen und allmählich immer größeren Umfang angenommen haben.

Bereits im Jahre 1924 wurde von der Pariser medizinischen Akademie die Impfung mit Anatoxin für die Methode der Wahl erklärt, nachdem sie durch die Arbeiten von Ramon, Zoeller, Martin u. a. über das Stadium des Versuchs hinausgelangt und erprobt war. In den Jahren 1924—1927 blieb die Durchführung der Impfung jedoch zahlenmäßig noch gering. Im Dezember 1927 befaßte sich die Pariser medizinische Akademie unter dem Eindruck des Anstiegens der Diphtheriemorbidität erneut mit der Frage der Diphtheriebekämpfung. In den von ihr veröffentlichten Richtlinien wird jetzt die Forderung erhoben, daß das äußerst wirksame und völlig ungefährliche Anatoxinverfahren staatlicherseits bei allen Kindern, insbesondere aber bei den Schulkindern, systematisch eingeführt werden müsse. Dies Urteil der Akademie gab den für die Seuchenbekämpfung verantwortlichen staatlichen Organen Veranlassung, die mit der Diphtheriebekämpfung zusammenhängenden Fragen von einer Kommission von Sachverständigen prüfen zu lassen. Hinsichtlich der Diphtherieschutzimpfung kam diese Kommission zu einer rückhaltlosen Empfehlung der Impfung mit Anatoxin. Eine zwangsweise Einführung der Impfung wurde jedoch vorerst noch nicht für richtig gehalten. Nach den Vorschlägen der Kommission soll die Anatoxinimpfung in Frankreich durch dreimalige Injektion von steigenden Mengen Anatoxin vorgenommen werden (0,5, 1,0, 1,5) in Abständen von 14 Tagen bis 3 Wochen. Die Anatoxinimpfung kann in jedem Lebensalter ausgeführt werden, jedoch soll vom Schulalter aufwärts die Durchführung der Impfung vom Ausfall der Schickreaktion abhängig gemacht werden. Alle noch nicht schulpflichtigen Kinder werden ohne vorherige Anstellung der Schickreaktion als diphtherieempfindlich betrachtet. Das beste wäre, die Impfung schon am Ende des ersten Lebensjahres vorzunehmen. Nach Renault, der Mitglied und Berichterstatter der Kommission war, soll das Ende des ersten Lebensjahres als Impftermin festgesetzt werden, sobald die Impfung gesetzlich vorgeschrieben werden kann, was in nicht allzuferner Zeit möglich sein dürfte. Ein Gesetzesantrag liegt dem Parlament bereits vor. Bis dahin soll die Anatoxinimpfung durch eine ernste, aber intensive Propaganda bei den Ärzten und bei der Bevölkerung populär gemacht werden. Insbesondere soll sich die Propaganda an alle mit der Pflege, Überwachung und Erziehung von Kleinkindern, Schulkindern und anderen jungen Menschen beauftragten Stellen wenden. Für die Durchführung der Impfung in den Schulen geht der Vorschlag der Kommission dahin, den Eltern der Schulkinder die Impftermine bekanntzugeben und alle Kinder zu impfen, wenn nicht eine ausdrückliche Erklärung der Eltern vorliegt, daß die Impfung nicht gewünscht wird.

Auf Grund dieser Stellungnahme der Kommission zugunsten der Anatoxinimpfung hat das französische Hygieneministerium die Organisation des „Nationalen Hygienedienstes“ mit der Durchführung einer Impfpropaganda beauftragt. Sie soll in derselben Weise, wie sie unter Zuhilfenahme von Presse, Radio, Kino über andere soziale Schäden und ihre Behebung belehrt, auch über die Diphtheriegefahr und ihre Bekämpfung durch die Schutzimpfung mit Anatoxin

aufklären. In Verfolg dieses Auftrags organisierte der „Nationale Hygiene-dienst“ im April 1929 eine „Nationale Woche“, die sich in ganz Frankreich ausschließlich mit der Propaganda für die Bekämpfung der Diphtherie befaßte. In der Zeitschrift „Strasbourg méd.“ sind beispielsweise in einer Nummer 15 kurze Propagandaartikel aus ärztlicher Feder erschienen, Artikel hervorragender Sachkenner, die das Ministerium für öffentliches Gesundheitswesen zur allgemeinen Veröffentlichung herausgegeben hat. „Die Diphtherie muß verschwinden; wir können sie verhüten; laßt Eure Kinder impfen“; das sind die Leitsätze, mit denen geworben wird. Auf Grund dieser erhöhten propagandistischen Betätigung sind die Impffzahlen in Frankreich stark in die Höhe gegangen. Heute haben sie bereits eine Million erreicht<sup>1</sup>.

Von anderen Ländern hat Belgien in der letzten Zeit ebenfalls die Anatoxinimpfung der Toxin-Antitoxinimpfung vorgezogen. Bis Anfang 1929 waren dort über 20 000 Kinder geimpft.

In größerem Ausmaße ist ferner die Schutzimpfung, und zwar ebenfalls mit Anatoxin, in Canada durchgeführt. Von Oktober 1925 bis März 1927 wurden dort nach Fitz-Gérald über 400 000 Kinder zweimal mit Anatoxin geimpft.

### c) Deutschland.

In Deutschland war bis zum Jahre 1927 die Diphtherieschutzimpfung nur von einigen wenigen wissenschaftlich an der Frage interessierten Stellen ausgeführt worden, wenn von der Behringschen Impfkation der Jahre 1913 bis 1915, die im ganzen etwa 15 000 Kinder erfaßt haben dürfte, abgesehen wird, und von den Münchener Impfungen in den Jahren 1924/25, die sich auf 2000 bis 3000 Kinder erstreckt haben wird. Erst als sich im Jahre 1927 der Preußische Landesgesundheitsrat für die fakultative Einführung der Diphtherieschutzimpfung einsetzte, kam die Impfung auch in Deutschland resp. in Preußen verschiedenen Orts in Aufnahme.

Entsprechend den Prüfungsbestimmungen für die Impfstoffe in Deutschland kamen nur neutrale und evtl. überneutrale Toxin-Antitoxingemische zur Anwendung. Bei dem freiwilligen Charakter der Impfung blieb es der Initiative an der Impfung interessierter Stellen vorbehalten, die Impfung zu propagieren und durchzuführen. Im allgemeinen hielt sich daher der Umfang, in dem die Diphtherieimpfung durchgeführt wurde, zahlenmäßig in Grenzen, die nicht mehr als kasuistische Bedeutung beanspruchen können. In Berlin jedoch, wo die Diphtherie mehr als in anderen Städten des Reiches in den vorangegangenen Jahren nach Zahl und Schwere zugenommen hatte, wurde eine großzügige Impfkation in die Wege geleitet. Die Aktion ging aus vom Hauptgesundheitsamt der Stadt, das Richtlinien für die Durchführung der Impfung herausgab und alle geeignet erscheinenden städtischen Dienststellen der Kleinkinder- und

<sup>1</sup> Anm.: Dem Vorgehen Frankreichs ist in jüngster Zeit auch Italien gefolgt. In einem Runderlaß vom 21. Okt. 1929 hat die italienische Regierung die Diphtherieschutzimpfung, namentlich mittels Anatoxin aufs wärmste empfohlen. An einer Stelle des Erlasses heißt es z. B.: „Es sollten alle Mittel angewandt werden, um Publikum und Familien von dem großen Segen der Impfung zu überzeugen, die nicht nur die Sterblichkeit der Diphtherie vermindert, sondern auch die gefährlichen Komplikationen und ernsten Folgen der nicht tödlichen Fälle vermeiden hilft“. (Vgl. „Die Diphtherieschutzimpfung in Italien“ in Il Policlinico vom 13. I. 1930.)

Schulfürsorge mit dem Impfgeschäft betraute. Impfstellen wurden in den Säuglings- und Kleinkinderfürsorgestellen eingerichtet, ferner in den Schulfürsorgestellen, in einigen Krankenanstalten, Gesundheitsämtern usw. Den Schulkindern wurden Handzettel mit nach Hause gegeben, in denen auf den Nutzen der Impfung hingewiesen und die Zustimmung der Eltern erbeten wurde. Vorträge in Elternversammlungen, Pressenotizen und Radiovorträge weckten das Interesse der übrigen Bevölkerung. Auch die Ärzteschaft wurde durch die Fachpresse aufgefordert, sich durch Vornahme von Impfungen in der Privatpraxis an dem geplanten Werke der Vorbeugung zu beteiligen.

Als Impfstoffe wurden das neutrale Toxin-Antitoxin (Höchst) und Toxin-Antitoxinflocken (Behringwerke) empfohlen. Zweimalige Impfung war als Mindestleistung, dreimalige als erwünscht verlangt worden. Leider hat die mit starker Propaganda verbreitete Behauptung der Behringwerke, mit Toxin-Antitoxinflocken brauche nur einmal geimpft zu werden, unsere Absichten durchkreuzt; es sind sehr viele Kinder nur einmal geimpft worden und im ganzen viel mehr mit Toxin-Antitoxinflocken als mit Toxin-Antitoxin (Höchst). So ist uns auch der Vergleich der beiden Impfstoffe, für den wir eine einigermaßen gleichmäßige Anwendung vorgesehen hatten, erschwert worden.

Auf die Schickvorprüfung hatten wir bei Kleinkindern von vornherein verzichtet, sie bei Schulkindern und Erwachsenen empfohlen. Wir haben dann später, als die Schwierigkeit mehrfacher ärztlicher Behandlung deutlich wurde, auch bei Schulkindern bis zu 10 Jahren auf den Vorschick ohne jeden Schaden verzichten können.

Impflisten, Sammelkarteien und Berichte wurden geführt, so daß eine Kontrolle der Durchführung und der Ergebnisse der Impfung möglich war. Erfassung der trotz Impfung etwa Erkrankten wurde vorgesehen.

Nach diesen Gesichtspunkten wurde die Impfung im Jahre 1928 eingeleitet. Die Impfungen setzten im Frühling ein und erreichten im letzten Teil des Jahres ihren Höhepunkt. Im ganzen wurden im Laufe des Jahres 1928 etwa 100 000 Berliner Kinder der Impfung unterzogen. Der größte Teil der Impflinge wurde von städtischen Impfstellen geimpft, nur ein geringer Prozentsatz entfällt auf die Tätigkeit der praktizierenden Ärzteschaft; leider haben viele von ihnen Meldungen über ausgeführte Impfungen unterlassen, so daß ihr Anteil am Impfgeschäft noch geringer erscheint, als er in Wirklichkeit ist. Von den im Jahre 1928 in Berlin vorhandenen Kindern von 0—15 Jahren wurden über 15% geimpft. Die Impfungen verteilten sich nicht gleichmäßig über alle Altersstufen. Die überwiegende Mehrzahl der Impfungen wurde an Schulkindern ausgeführt, nur etwa 12% der Impflinge waren Kinder des Vorschulalters. In den verschiedenen Bezirken der Stadt erreichten je nach dem Interesse, mit dem die Impfung von den Impfpäzisten propagiert wurde, die Impffzahlen verschiedene Höhe, unabhängig von der verschiedenen sozialen Struktur der Bezirke. So haben manche von ihnen bis zu 27,7% der vorhandenen Kinder erfaßt; andere nur 2,5% impfen können.

Im Jahre 1929 sind die Impfungen zunächst in verlangsamtem Tempo weitergeführt worden; es gehört eben doch eine dauernde Propaganda dazu, freiwillige Maßnahmen über längere Zeit fortzusetzen; namentlich dann, wenn das Gespenst der Epidemiegefahr nicht gleichzeitig drohend sich reckt. Wir haben deshalb vor einigen Monaten mit neuer Arbeit begonnen, haben die

Erfahrungen des ersten Jahres in einer Neufassung unseres Ärztemerkblattes verwertet und dies Merkblatt mit einem Begleitschreiben allen Berliner Ärzten ins Haus geschickt. Der Groß-Berliner Ärztenbund, die Landesorganisation der Berliner Ärzte, hat dies Schreiben gemeinsam mit dem Hauptgesundheitsamt gezeichnet und dadurch seine Mitwirkung öffentlich zum Ausdruck gebracht. Wichtig genug in einer Zeit, in der uns gerade aus Ärztekreisen die Mitarbeit verweigert wurde.

Das Merkblatt lautet:

### Merkblatt für Ärzte,

bearbeitet im Hauptgesundheitsamt der Stadt Berlin.

(Neue Fassung.)

**1. Das Wesen der Impfung.** Die Impfung bezweckt die selbsttätige Bildung von Diphtherieantitoxinen im Organismus des gesunden Impflings. Zur Erreichung dieses Zieles werden nach Behrings Vorgang Mischungen von Toxin und Antitoxin eingespritzt. Im Körper wird das Toxin langsam wieder frei und löst die Bildung von Antikörpern aus. Eine gewisse Mindestmenge von Antikörpern ist nach Behring gleichbedeutend mit klinischem Diphtherieschutz. Dieser Schutz kann jahrelang bestehen bleiben.

**2. Die Impfstoffe.** Die für die Impfung zu verwendenden Impfstoffe werden vor der Abgabe staatlich geprüft. Sie sind keimfrei und unschädlich, verursachen gewöhnlich keine oder nur unbedeutende Reaktionen. Sie werden in zugeschmolzenen Glasampullen geliefert und sind in dieser Form haltbar. Die Impfstoffe sind kühl, jedoch nicht auf Eis, aufzuheben. Angebrochene Ampullen dürfen für spätere Impfungen nicht aufbewahrt werden.

**3. Auswahl der Impflinge.** Kinder unter 9 Monaten sollen nicht geimpft werden, da die Impfung meist erfolglos bleibt. Ältere Kinder bis zum vollendeten 10. Lebensjahre sind fast alle schutzbedürftig; sie sollten daher, wenn sie nicht an schweren akuten oder chronischen Krankheiten leiden, alle geimpft werden, am besten schon am Ende des ersten Lebensjahres. Eine Vorprüfung durch die Schicksche Reaktion ist nicht notwendig. Die Impfung ist eine freiwillige; Zustimmung der Erziehungsberechtigten ist in jedem Fall erforderlich.

**4. Die Schickreaktion.** Die Schickprobe sollte bei Kindern über 10 Jahre regelmäßig vorgenommen werden, damit nur die zweifellos Empfänglichen geimpft werden. Sie wird mit frischen, geprüften Testlösungen ausgeführt. Die Testlösungen sind nicht sehr lange haltbar, es empfiehlt sich daher nicht, größere Vorräte bereitzuhalten. Von den nach Vorschrift (s. Gebrauchsanweisung) verdünnten Lösungen werden 0,2 ccm intracutan in die Beugeseite des Unterarms injiziert, so daß sich eine oberflächliche Quaddel bildet. Ist die Reaktion positiv, so tritt nach 3—5 Tagen an der Impfstelle eine Rötung und Schwellung auf, die sich unter leichter Hautabschilferung zu einem bläulichen Fleck umbildet, der 8 Tage nach der Impfung noch deutlich zu erkennen ist. Die positive Reaktion bedeutet Diphtherieempfänglichkeit: Impfung ist erforderlich. Bleibt die Impfstelle reaktionslos, so bedeutet das Anwesenheit von Antikörpern und klinischen Diphtherieschutz: auf die Impfung kann verzichtet werden.

Die Nachschau erfolgt am 6.—8. Tage nach der Impfung. Dann sind auch etwaige Pseudoreaktionen abgeklungen. Zur Erkennung solcher Pseudoreaktionen wird empfohlen, gleichzeitig mit der Schickprüfung, jedoch am anderen Arme, die gleiche Menge auf 75° erhitzten Toxins einzuspritzen. Eine hierauf eintretende Reaktion könnte eine echte Reaktion vortäuschen, trotzdem Unempfänglichkeit besteht. Sie klingt bereits nach 6—24 Stunden ab.

**5. Ausführung der Impfung.** Vorprüfung und Impfung sind nach den Regeln der Asepsis auszuführen. Die Impflinge sind vor der Impfung genau zu besichtigen. Ist eine passive Schutzimpfung mit Diphtherieserum voraufgegangen, so soll mit der aktiven Impfung 3—4 Wochen gewartet werden, da diese sonst wirkungslos bleibt.

Die Impfung erfolgt subcutan mit sterilisierter Spritze; für jeden Impfling ist eine frisch sterilisierte Kanüle zu benutzen. Die Einspritzung wird an der Streckseite des Oberarms, am unteren Ansatz des Musculus deltoideus, vorgenommen. Vom Toxin-Antitoxingemisch (T.A.) wird 1 ccm injiziert, nach 8—14 Tagen wird die gleiche Dosis

nochmals gegeben; nach weiteren 8 Tagen eine dritte Dosis. Vom Impfstoff T.A.F. (Toxin-Antitoxinflocken) werden für Kinder bis zu 5 Jahren 0,8 ccm, bei älteren Kindern 1,0 ccm injiziert. Auch hier dreimalige Impfung in den gleichen Zeitabständen wie bei Toxin-Antitoxin. — Eine nur einmalige Impfung genügt nicht.

**6. Kontrolle des Impferfolges.** Über alle geimpften Kinder sind Listen zu führen, aus denen Zeitpunkt und Art der Impfung hervorgeht. Der Impfschutz beginnt 8—14 Tage nach der Impfung und erreicht seine volle Ausbildung nach einigen Monaten. Dann ist auch die Schickreaktion negativ geworden. Deshalb soll frühestens nach 6 Wochen zur Kontrolle eine Schickreaktion vorgenommen und ihr Ergebnis in den Listen vermerkt werden. Eine nochmalige Wiederholung nach 6 Monaten ist zu empfehlen. Bei dann positiv gebliebenen Kindern empfiehlt sich eine Wiederholung der Impfung. Das weitere Schicksal der Kinder ist nach Möglichkeit zu verfolgen. Das gilt auch für die ungeimpft gebliebenen, schicknegativ befundenen Kinder, über die gleichfalls Listen zu führen sind. Etwaige Störungen des Impfverlaufs, wirkliche oder angebliche Nachkrankheiten, sind sorgfältig festzustellen und in den Impflisten zu vermerken.

**7. Impfbesecheinigung.** Jeder Impfling erhält einen Ausweis über die vorgenommene Impfung nach besonderem Muster. Die Angehörigen sollen gebeten werden, den Ausweis sorgfältig aufzubewahren und dem Arzt oder im Krankenhause vorzuzeigen, wenn das Kind gleichwohl an Diphtherie erkranken sollte, oder sonst eine Serumbehandlung in Frage kommt. Da die Möglichkeit einer erworbenen Überempfindlichkeit durch die Impfung nicht in jedem Falle mit Sicherheit auszuschließen ist, soll die spätere intravenöse Einverleibung von Serum nach Möglichkeit vermieden werden.

**8. Impfmeldungen.** Das Hauptgesundheitsamt stellt den Ärzten freigemachte Meldekarten zur Verfügung und bittet dringend, diese Karten alsbald nach vorgenommener Impfung ausgefüllt zu übersenden. Auch um die Mitteilung von Erkrankungsfällen bei Schutzgeimpften wird gebeten.

### 3. Beurteilung der Ergebnisse.

#### a) Erkrankungen Geimpfter.

Die biologischen Ergebnisse, wie sie durch Schickreaktion und Antitoxinnachweis im Blut erwiesen werden, genügen nicht für die praktische Bewertung der Impfung. Klinische und epidemiologisch-statistische Ermittlungen müssen die Entscheidung bringen.

Es sind nach durchgeführter Schutzimpfung Erkrankungen an echter Diphtherie vorgekommen. Es sind Erkrankungen nach unvollkommener Impfung beobachtet worden, Erkrankungen so kurz nach der Impfung, daß mit klinischem Impfschutz noch nicht gerechnet werden konnte; ferner Erkrankungen, die man als gewöhnliche Anginen mit zufälligem Diphtheriebacillenbefund gedeutet hat. Es sind aber außerdem, und gar nicht so sehr selten, typische Diphtherieerkrankungen bei Personen festgestellt worden, die sich bereits längere Zeit nach vollständig durchgeführter Impfung befanden, also nach allgemeiner Anschauung hätten geschützt sein sollen. Vielleicht gehört ein Teil dieser Erkrankten zu jenen Personen, die selbst durch dreimalige Impfung sich nicht immunisieren lassen, die auch dann noch schickpositiv geblieben waren (10—15% bei Toxin-Antitoxin; weniger bei Anatoxin). Es wären dies dann die schlechten Antitoxinbildner, die wir schon lange kennen, die im Laufe ihres Lebens mehrfach an Diphtherie erkranken, ohne irgendeinen Schutz zu gewinnen. Wir haben in letzter Zeit zwei Kinder beobachtet, die nach der Impfung bereits zweimal an klinisch und bakteriologisch einwandfreier Diphtherie erkrankt sind.

Für einen Teil der Erkrankten mag diese konstitutionelle Minderwertigkeit zutreffen; es sind aber auch Kinder erkrankt, die nach der Impfung schick-

negativ geworden waren und gleichwohl klinischen Schutz vermissen ließen (Frankl, Herzig und Nobel).

Die Art der angewandten Impfstoffe ist nicht entscheidend; nach Toxin-Antitoxingemischen jeder Neutralisierungsform wie nach Anatoxin- und Toxoidbehandlung sind Erkrankungen vorgekommen; ihre Zahl ist gar nicht so sehr gering. García beobachtete in Südamerika unter 1000 mit Anatoxin geimpften Kindern 45 Diphtheriefälle; auch Ramon und seine Mitarbeiter berichten über Erkrankungen Geimpfter; Lerebouillet besonders über Diphtheriefälle nach nur einmaliger Impfung. In Amerika sind nach Behandlung mit unterneutralem Toxin-Antitoxin allein 1928 in Chicago 151 Personen erkrankt, in Detroit 154.

In Berlin beobachteten wir innerhalb Jahrsfrist 440 Erkrankungen. 210 von diesen waren nur einmal geimpft, also unzureichend immunisiert; 230 aber waren zweimal, zum Teil sogar dreimal mit neutralen Impfstoffen behandelt worden. Wir sind diesen Fällen etwas näher nachgegangen und haben bei 388 den Zwischenraum zwischen Impfung und Erkrankung feststellen können. Danach sind allein 70 vor Ablauf des ersten Monats nach der Impfung erkrankt, also in einem Zeitpunkt, der vollentwickelten Impfschutz noch nicht vermuten läßt.

Unsere Nachforschungen betrafen auch die Schwere des Verlaufs bei den erkrankten Geimpften. Übereinstimmend wird in der Literatur angegeben, daß bei Geimpften die Erkrankung fast immer sehr leicht verlaufe, daß Todesfälle bei wirklich durchgeimpften Kindern gar nicht oder nur äußerst selten vorgekommen seien. Diese Meinung vertreten die Amerikaner ebenso überzeugt wie die Franzosen. Sie bringen auch vielfach Beispiele besonders leichten klinischen Verlaufs; dagegen sind die Zahlen über Todesfälle bei Geimpften äußerst spärlich.

Für die Berliner Zahlen, die wir seit unserem ersten Bericht ergänzen konnten, liegen folgende Angaben vor:

|                                    |                  |
|------------------------------------|------------------|
| Keine näheren Unterlagen . . . . . | in 181 Fällen    |
| Leichter Verlauf . . . . .         | „ 118 „          |
| Mittelschwerer Verlauf . . . . .   | „ 63 „           |
| Schwerer Verlauf . . . . .         | „ 44 „           |
| Tödlicher Verlauf . . . . .        | „ 34 „           |
|                                    | <u>440 Fälle</u> |

Die Letalität betrug 7,73%, während sie bei 1–15jährigen in Berlin allgemein 11,3% ausmachte. Eine gewisse Minderung der Letalität ist also nicht zu verkennen. Sehr bedeutend ist sie nicht, und die Tatsache, daß immerhin 34 geimpfte Kinder gestorben sind (19 nach zwei- oder dreimaliger Impfung), daß auch sonst recht schwere Krankheitsbilder beobachtet worden sind, schafft sie nicht aus der Welt. Es wird weiterer Prüfung bedürfen, ob die unterneutralen Gemische und das Anatoxin in dieser Hinsicht nicht doch überlegen sind.

#### b) Negative Phase.

Mitunter sind sehr kurze Zeit nach der Impfung Anginen beobachtet worden, nicht allzu selten, im infizierten Milieu, auch echte Diphtheriefälle. Diese Frühfälle kann man nicht wie die Späterkrankungen auf ein Versagen der Schutz-

impfung zurückführen; wir wissen ja, daß die Antikörperbildung erst nach einiger Zeit einsetzt, Serumschutzkraft also noch nicht erzeugt worden sein kann.

Trotzdem hat man versucht, auch die Frühfälle der Impfung zur Last zu legen, indem man das Auftreten einer negativen Phase, also eines künstlichen Antikörpermangels, infolge der Impfung angenommen hat. Dann wären die Impflinge sogar bedrohter als die Ungeimpften. So hat man gelegentliche Häufungen von Erkrankungen im Anschluß an die Schutzimpfung gedeutet, in der Annahme, daß andere Erklärungen für eine Häufung nicht vorlägen.

Rein theoretisch ist zu der Frage des Vorkommens einer negativen Phase durch die Diphtherieschutzimpfung zu bemerken, daß ihre Möglichkeit nicht ohne weiteres abgelehnt werden darf, und daß sie deshalb gelegentlich einmal auch epidemiologisch in Erscheinung treten könnte, wenn der Toxin-Antitoxinmechanismus überhaupt eine epidemiologisch wirksame Rolle zu spielen imstande ist. Besteht die Möglichkeit des Eintritts einer schützenden positiven Phase durch die Antigeneinverleibung, muß auch mit der Möglichkeit des Eintritts einer schutzverminderten negativen Phase der Antikörperbildung unter bestimmten Voraussetzungen gerechnet werden. Die Vorbedingungen für das Eintreten einer Immunitätsenkung werden in ähnlicher Weise wie für den Anstieg der Antikörperkurve abhängen vom jeweiligen Immunitätszustand des Organismus im Verhältnis zum Ictus immunisatorius, wie er durch Impfstoff und auch Applikationsart des Impfstoffs charakterisiert wird. Bei ganz schutzlosen, antikörperfreien Individuen wird es zu einer negativen Phase nicht kommen können; höchstens bei solchen Personen, die einen gewissen Antikörpergehalt schon vor der Impfung besessen haben. Daß namentlich bei subcutaner Injektion von Antigen eine negative Phase der Antikörperkurve des Blutes beobachtet werden kann, gibt auch Neisser auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen zu. Wann im Einzelfall die Voraussetzungen für das Zustandekommen einer negativen Phase gegeben sind, läßt sich natürlich nicht voraussagen, ebensowenig wird man allgemein gültige Angaben über ihre Dauer machen können. So glaubt Kochmann, mit Tagen rechnen zu müssen, Dold dagegen hält die negative Phase, die nur Stunden bis 1 Tag dauern könnte, für bedeutungslos; Schick schließlich hält ihr Auftreten, wenn überhaupt, erst Wochen nach der Impfung für möglich. Exakte Untersuchungen über das Vorkommen einer negativen Phase bei der Diphtherieimpfung durch Antitoxinbestimmungen vor und nach der Injektion von Diphtherietoxin sind von Hamburger und seinen Mitarbeitern gemacht worden. Auf Grund der Ergebnisse ihrer Antitoxinbestimmungen im Verein mit klinischen Feststellungen glauben sie an das gelegentliche Vorkommen einer negativen Phase der Antitoxinbildung (vgl. Siegl). Schöne fand noch 5 Tage nach der Impfung einen erniedrigten Antitoxintiter, eine Erhöhung erst nach 14 Tagen. Über klinische Beobachtungen, meist an kleinerem Material, oder über Einzelbeobachtungen von Erkrankungen im Anschluß an die aktive Immunisierung, die sie im Sinne einer negativen Phase deuten zu müssen glauben, berichten eine Reihe von Autoren (Kochmann, Seiffert, Finkelstein u. a.). Bei der Benutzung von Anatoxin glaubt Nassau, das Vorkommen einer negativen Phase beobachtet zu haben. Zoeller sagt, daß während der Anatoxinimpfungen bei geschwächten und unterernährten Individuen in der Umgebung von frischen Diphtheriefällen

eine Erkrankungsgefahr gegeben sei. Im allgemeinen verliefen diese Diphtherien allerdings leicht.

Auch Ra mon hat Erkrankungen während der Durchführung der Anatoxinimpfungen gesehen, er hält aber die Annahme, daß eine negative Phase dabei im Spiele sei, für eine theoretische Konstruktion. Er hat daher keine Bedenken, die Anatoxinimpfungen auch im diphtheriegefährdeten Milieu vorzunehmen. Wird in einem solchen Milieu nach dem Auftreten der ersten Fälle mit den prophylaktischen Anatoxinimpfungen begonnen, so schwinden nach der ersten oder zweiten Impfung die Neuerkrankungen. Kommen noch einige Diphtherien vor, so verlaufen sie atypisch und heilen spontan oder mit geringen Serumgaben. Neue Fälle werden dann vorwiegend nur bei nichtgeimpften Personen beobachtet (Ra mon). Eine ablehnende Stellung nimmt auch Opitz ein, und Krestinski berichtet, keine negative Phase bei der Benutzung von T.A. I und T.A. II gesehen zu haben.

Wir selbst registrierten bisher bei etwa 100 000 Impfungen innerhalb der ersten 10 Tage nach der Impfung 30 Erkrankungen meist leichter Art. Nur wenige verliefen schwer, vier endeten tödlich. Auf die einzelnen Tage nach der Impfung verteilen sie sich bezüglich des Beginns der Erkrankung folgendermaßen:

| I. | II.     | III. | IV.     | V. | VI. | VII.    | VIII.   | IX. | X. Tag |
|----|---------|------|---------|----|-----|---------|---------|-----|--------|
| 2  | 7 (1 †) | 4    | 3 (1 †) | 1  | —   | 6 (1 †) | 3 (1 †) | 3   | 1      |

Wir geben diese Zahlen wieder, ohne aus ihnen Schlüsse in der einen oder anderen Richtung ziehen zu wollen, da eine Vergleichsmöglichkeit mit Erkrankungen bei Nichtgeimpften fehlt. Im allgemeinen aber sind wir geneigt, die Gefahren, die durch das Auftreten einer negativen Phase, wenn überhaupt, entstehen können, in praktischer Beziehung gering einzuschätzen. Die Beobachtungen in der Praxis der Massenimpfungen, die unter den verschiedenartigsten epidemiologischen Verhältnissen ausgeführt wurden, sprechen durchaus in diesem Sinne.

Die Gegner der Impfung, die der Impfung jede Bedeutung absprechen, weil sie nicht an die epidemiologische Wirksamkeit des Toxin-Antitoxin-Mechanismus glauben, lehnen folgerichtig das Vorkommen einer negativen Phase ab. Friedberger spricht von einer unspezifischen Noxe, die durch die Impfung gesetzt werde. Diese sei verantwortlich zu machen für gelegentliche Häufungen von Erkrankungen im Anschluß an die Impfungen. Daß solche Häufungen, wenn sie gelegentlich beobachtet werden sollten, mit der Impfung irgendeinen Zusammenhang haben, dafür fehlt aber bis jetzt jede Beweisführung.

### e) Erfolgsstatistiken.

Von einer biologischen Methode kann nicht erwartet werden, daß sie 100%ig wirksam ist. Refraktäre Individuen, übermächtige Infektionsmengen, interkurrente Schädigungen des Geimpften können die Zuverlässigkeit des Seuchenschutzes erschüttern.

Alle biologischen Impfverfahren haben daher Versager aufzuweisen, selbst die Pockenschutzimpfung, ja selbst die natürliche Immunisierung durch Überstehen der Krankheit.

Die Tatsache, daß nach aktiver Diphtherieschutzimpfung Erkrankungen an Diphtherie aufgetreten sind, ist daher nicht erstaunlich. Über den Wert der Schutzimpfung entscheidet nur der Vergleich. Gelingt es nachzuweisen, daß Geimpfte erheblich seltener erkranken als Ungeimpfte, daß nach umfangreicher Durchführung der Schutzimpfung die Diphtherie stark zurückgedrängt wird, so wären solche Beweise viel wirkungsvoller und entscheidender als selbst 100% negative Schickreaktionen und Antitoxinbefunde.

Man hat in zahlreichen Fällen die Beweise zu führen versucht; nicht immer mit voller Überzeugungskraft. Demjenigen, der nach durchgeführter Impfung den Rückgang der Diphtheriehäufigkeit demonstrierte, konnte man einwenden, daß auch ohne Impfung ein solcher Rückgang möglich gewesen sei; die natürlichen Schwankungen des Seuchenganges sind zu bekannt, als daß man Minuschwankungen zu hohen Wert beilegen dürfte. Die Zeit seit Einführung der Impfung ist noch zu kurz; sie erlaubt noch nicht, Schwankungen von endgültigen Erfolgen zu differenzieren.

Aber auch dem, der Geimpfte und Ungeimpfte im gleichen Zeitraum und unter gleichen Bedingungen verglich, hat man nicht unberechtigte Einwände gemacht. Die Impfung ist überall eine freiwillige; zur Impfung kommen, so sagte man, in erster Linie Kinder, deren Eltern Fürsorgemaßnahmen Verständnis entgegenbringen; also Kinder, die an sich besser gegen Krankheit geschützt, rechtzeitiger ärztlicher Versorgung zugeführt werden. Wenn unter diesen Kindern — gleichgültig, ob geimpft oder nicht — weniger Diphtherieerkrankungen gezählt werden, so ist das eine Folge gesteigerter Elternsorgfalt, die die andere Gruppe entbehren muß. — Ob dies Argument, trotz seines Anscheins an Logik, gerade bei Diphtherie sehr kräftig ist, scheint uns allerdings zweifelhaft. Wissen wir doch, daß soziale Unterschiede die Morbidität der Diphtherie nicht nennenswert beeinflussen, ganz gewiß nicht im Schulalter (zuletzt Seligmann, Pieper, de Rudder u. a.).

Andere Einwände sind schwerer wiegend. Die Gewinnung des statistischen Urmaterials ist schwierig, wenn es sich um große Zahlen handelt, das haben wir in Berlin zur Genüge erlebt. Die Angaben sind nicht immer zuverlässig; nur selten sind sie in genügender Vollkommenheit zu erhalten. Für die Zahlen der Impflinge gilt das in gleichem Maße wie für die Ziffern der Erkrankungen. Kleinere Kreise sind leichter zu übersehen; aber sie bieten dann die andere Einwendungsmöglichkeit, daß kleine Zahlen nicht viel beweisen können.

Die Bewertung des Materials in statistischer Hinsicht ist nicht immer bedenkenfrei. Daß Vergleiche mit der Allgemeinmorbidity heute kaum möglich sind, lehrt ein Blick auf die Altersverteilung der Diphtherie und die Altersverteilung der Geimpften. Beweisend können daher nur Vergleiche gleicher Altersgruppen sein. Sie über genügend langen Zeitraum miteinander in Parallele zu stellen, erfordert ungewöhnliche Anstrengungen an Ermittlungstätigkeit und statistischem Können. Und selbst, wenn alle Fehlerquellen ausgeschaltet erscheinen, bleiben dem scharfsinnigen Kritiker immer noch Bemängelungsmöglichkeiten.

Besteht doch heute, 36 Jahre nach Einführung des Diphtherieheilsersums, immer noch Streit darüber, ob die Statistik den Wert der Serumtherapie bewiesen habe.

Unter dieser Reserve seien einige Erfolgsstatistiken aus der bereits großen Literatur wiedergegeben.

Viel zitiert werden die Veröffentlichungen von Park über 90 000 immunisierte oder natürlich immune Kinder und 90 000 nichtgeprüfte und nicht immunisierte. Die Erkrankungshäufigkeit bei der zweiten Gruppe war viermal so groß wie bei der ersten. Ob Gottstein recht hat, wenn er die Vergleichszahlen von 56 und 14 für zu klein hält und sie als reine Zufallsergebnisse bucht, mag dahin gestellt bleiben; inzwischen liegen jedenfalls größere Zahlenwerte vor. So ein Ergebnis des Jahres 1928 aus Detroit.

Kinder von  $\frac{1}{2}$ —5 Jahren.

|                            |         |          |  |
|----------------------------|---------|----------|--|
| Gesamtzahl . . . . .       | 125 245 | erkrankt | 543 = 4,34 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> |
| Dreimal Geimpfte . . . . . | 42 805  | „        | 27 = 0,63 „                              |
| Nichtgeimpfte . . . . .    | 82 440  | „        | 516 = 6,25 „                             |

Kinder von 5—10 Jahren.

|                            |         |          |  |
|----------------------------|---------|----------|--|
| Gesamtzahl . . . . .       | 156 100 | erkrankt | 794 = 5,09 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> |
| Dreimal Geimpfte . . . . . | 116 997 | „        | 127 = 1,08 „                             |
| Nichtgeimpfte . . . . .    | 39 103  | „        | 667 = 17,05 „                            |

Kinder von  $\frac{1}{2}$ —10 Jahren.

|                            |         |          |   |
|----------------------------|---------|----------|---|
| Gesamtzahl . . . . .       | 281 345 | erkrankt | 1337 = 4,75 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> |
| Dreimal Geimpfte . . . . . | 159 802 | „        | 154 = 0,96 „                              |
| Ungeimpfte . . . . .       | 121 543 | „        | 1183 = 9,73 „                             |

Aus den Zahlen ist zu folgern, daß 56,8<sup>0</sup>/<sub>100</sub> aller Kinder unter 10 Jahren geimpft waren, unter den Kindern von 5—10 Jahren sogar 74,9<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Der Erfolg der Impfung zeigt sich in beiden Altersgruppen; dreimal Geimpfte erkrankten nur zu 10<sup>0</sup>/<sub>100</sub> der Ungeimpften; ja bei den gut durchgeimpften Schulkindern liegt die Morbiditätsziffer der Geimpften noch erheblich unter dieser Zahl. Aus Providence, ebenfalls in den Vereinigten Staaten von Amerika, haben Scamman und Pope Ähnliches berichtet:

Diphtheriemorbidität (<sup>0</sup>/<sub>10000</sub> in den Jahren 1923—1925).

| Altersklasse          | Gesamtbevölkerung | Dreimal Geimpfte | Schicknegative | Immunisierte und Schicknegative |
|-----------------------|-------------------|------------------|----------------|---------------------------------|
| 0—4 Jahre . . . .     | 531               | 199              | —              | 196                             |
| 5—9 „ . . . . .       | 618               | 65               | 15             | 39                              |
| 10—14 „ . . . . .     | 202               | 52               | 40             | 46                              |
| 15 und darüber . .    | 24                | —                | —              | —                               |
| Alter unter 15 Jahren | 456               | 73               | 26             | 48                              |

Aus diesen Zahlen und weiteren Berechnungen läßt sich folgern, daß die Erkrankungshäufigkeit unter den dreimal Geimpften weniger als ein Sechstel der allgemeinen Morbidität betrug; ja, nimmt man die Gesamtzahl der Immunen, Geimpfte und Schicknegative, so sinkt die Ziffer bei dieser Gruppe auf ein Zehntel der Gesamtmorbidität.

Aus Hamilton (Canada) berichten Lee wie Fitz-Gérald über außerordentlichen Absturz der Diphtherie, den sie als Folge der ausgedehnten Schutzimpfung betrachten (etwa die Hälfte der kindlichen Bevölkerung konnte geimpft werden). Im Jahre 1926 war die Morbidität (auf 100 000) auf 89, im Jahre 1927

auf 8,9 gesunken; die Mortalität in den gleichen Jahren auf 2,4 und 0,8. Das sind Zahlen, die auch nicht annähernd in den letzten 30 Jahren vorher erreicht wurden. Aus einer anderen canadischen Städtegruppe werden Beobachtungen aus Schulen berichtet. Von den 5—14jährigen Schülern in „Essex Border Cities“ waren 11 000 zweimal mit Anatoxin behandelt worden, 9000 ungeimpft geblieben. In den beiden folgenden Jahren erkrankten 17 der Geimpften, 183 der Ungeimpften, das sind 1,55 gegen 11,44 pro Tausend, bedeutet also ein Absinken der Morbidität auf weniger als  $\frac{1}{7}$  bei den Geimpften (Fitz-Gérald). Ähnliche Zahlen werden aus New Haven, Syracuse, St. Paul, Brantford und anderen Städten mitgeteilt.

Lee hat sich die Berichte einer größeren Anzahl amerikanischer Städte kritisch vorgenommen und mit den Methoden mathematischer Statistik nachgeprüft. Er konstruierte sog. „Erwartungskurven“ der Diphtheriemortalität für die einzelnen Städte und trug in diese Schemata die nach Einsetzen der Impfung tatsächlich beobachteten Mortalitätszahlen logarithmisch ein. Für beachtlich hält er ihr Absinken erst dann, wenn sie die zweifachen Standardabweichungen nach unten überschreiten. Als Ergebnis zahlreicher Analysen bucht er, daß in vielen Städten ein Einfluß der Schutzimpfung auf die Sterblichkeitszahlen nicht zu erweisen ist, daß er aber in 8 Städten deutlich zum Ausdruck kommt. Die Sterblichkeitsziffern blieben hier um das Drei- bis Vierfache unter der Erwartungskurve.

Am interessantesten ist die graphische Darstellung der Stadt New York, die wir im folgenden wiedergeben. Während in der unteren Graphik, die die Diphtheriesterblichkeit der Gesamtbevölkerung darstellt, keine Abweichung zutage tritt, wird der Einfluß sehr deutlich, sobald man nur die 0—4 jährigen betrachtet. Das Absinken der Mortalität ist sehr beträchtlich.

Der Riesenstadt sei eine kleine Stadt im gleichen Staate gegenübergestellt: Auburn. Sears schildert in einer Arbeit aus dem Jahre 1925 die Erfolge in dieser Stadt von 36 000 Einwohnern.

Im Frühjahr wurde mit der Impfung begonnen im Anschluß an die in Amerika übliche, sehr eindringliche Propaganda. Alle nach Schick geprüften und alle geimpften Kinder wurden in einer Kartei registriert, Abschriften als Schullisten

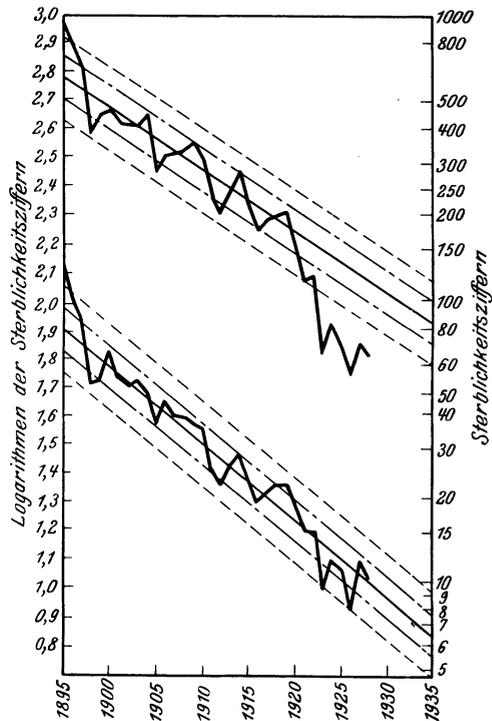


Abb. 1. Diphtherie in der Stadt New York 1895—1928.  
 Obere Kurve: Kinder von 0—4 Jahren.  
 Untere Kurve: Alle Altersklassen.  
 Trend (Erwartungswert) ———  
 Einfache Standard-Abweichung - - - - -  
 Doppelte Standard-Abweichung ·····

den einzelnen Schulvorständen übermittelt. Der Erfolg war gleich im ersten Jahre erfreulich; 58<sup>0</sup>/<sub>100</sub> der Schulkinder konnten mit Zustimmung der Eltern geimpft werden.

|                      | Prozentsatz<br>der Kinder | Diphtherie-<br>Erkran-<br>kungen | Diphtherie-<br>Todesfälle | Bemerkungen  |
|----------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|--|
| Geimpfte . . . . .   | 58                        | 5 <sup>1</sup>                   | —                         | <sup>1</sup> Vier angebliche Bacillenträger bei Ang.Vinc.                        |
| 1922 Nichtgeimpfte . | 42                        | 80                               | 13                        | —  |
| Geimpfte . . . . .   | 73                        | 2                                | 1 <sup>2</sup>            | <sup>2</sup> betr. ein Kind, das trotz der Impfung schick-positiv geblieben war. |
| 1923 Nichtgeimpfte . | 27                        | 15                               | 1                         | —  |
| Geimpfte . . . . .   | 85                        | —                                | —                         | —  |
| 1924 Nichtgeimpfte . | 15                        | 6                                | —                         | —  |

Vor Beginn der Impfungen betrug die Zahl der jährlichen Erkrankungen an Diphtherie in Auburn in vierjährigem Durchschnitt 104 mit 14 Todesfällen. 1924/25 ist nur ein Todesfall vorgekommen; er betraf ein 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jähriges Kind, das nicht schutzgeimpft war. Seine fünf, früher schutzgeimpften Geschwister blieben gesund. 1926 und 1927 kamen Diphtherietodesfälle überhaupt nicht vor. 1928 wurden 4 Todesfälle registriert, sämtlich bei Nichtgeimpften (3 Kinder und 1 Erwachsener).

Das Ziel der Ausrottung der Krankheit scheint nach solchen Mitteilungen erreichbar. Das ergibt sich auch aus Impfungen in kleineren, geschlossenen Kreisen. So wird vielfach berichtet, daß nach Einführung der Schutzimpfung beim Pflegepersonal auf Infektionsstationen die früher häufigen Diphtherieerkrankungen verschwunden seien (Cruikshank, Forbes, Benson, O'Brien, Crooks, Cooke u. a. m.). In Chicago sank der Prozentsatz der Diphtherieerkrankungen der Pflegerinnen von 13 auf 0,53; in St. Louis war der Erfolg noch überzeugender: 3 Jahre ohne Immunisierung: 70 Pflegerinnen, 20 Erkrankungen. 4 Jahre mit Immunisierung: 130 Pflegerinnen, ein fraglicher Diphtheriefall.

Zahlreiche Mitteilungen aus Internaten und Schulen schließen sich an: May und Dudley melden aus England, daß in einem mit 1000 Schülern belegten Internat in den letzten 7—8 Jahren 400 Diphtheriefälle vorgekommen seien. Darauf wurden die Schickpositiven geimpft, ebenso alle neu hinzukommenden Positiven. In kurzer Zeit sank die Zahl der Diphtherieerkrankungen auf 0 ab, während in einer benachbarten, freien Schule, die nicht geimpft war, die Diphtherie auf der alten Höhe blieb. Harries berichtet ebenfalls aus England, daß in geschlossenen Anstalten, in denen alle empfänglichen Insassen geimpft waren, Diphtheriefälle überhaupt nicht mehr aufgetreten seien. In Australien (Kingoray) hat Hughes im Jahre 1927 in einer Schule Impfungen durchgeführt. Ein halbes Jahr später trat eine Diphtherieepidemie in dieser Schule auf: von den 168 geimpften Kindern erkrankte kein einziges, von 190 nichtgeimpften 11.

Eine ganze Serie von Berichten bringen Martin, Loiseau und Laffaille; sie betreffen Impfungen mit Anatoxin im gesunden und im infizierten Milieu und spiegeln ganz außerordentliche Erfolge wieder, die sich auch dort bewährten, wo Gelegenheit zur Infektion reichlich vorhanden war. Sie zeigen, unter wie verschiedenen Bedingungen die Seuchenabwehr einsetzte, und geben objektiv auch die Mißlichkeiten wieder, die gelegentlich zu überwinden sind.

Interessant ist auch eine zusammenfassende Veröffentlichung von M. und G. Mozer „Quatre années de vaccination par l'anatoxine diphthérique à l'hôpital maritime de Berck“. Es handelt sich um eine Anstalt für knochentuberkulöse Kinder, die aus Pariser Hospitälern überwiesen wurden und daher häufig den Infektionsstoff der Diphtherie einschleppen. Unter den 1000 Insassen des Hospitals kamen 1923 34 Diphtherieerkrankungen vor, 1924 36 und 1925 67. Die Zahl der Todesfälle betrug 4,3 und 5. Im Dezember 1925, im Anschluß an die letzten schweren Diphtherieerkrankungen, begann man mit der Schutzimpfung, die seitdem fortgesetzt und auf alle schutzbedürftigen Neuankömmlinge ausgedehnt wurde. Zur Zeit des Berichtes waren 3040 Kinder dreimal mit Anatoxin behandelt worden. Die tuberkulöse Erkrankung galt nicht als Kontraindikation, es wurden auch nur dreimal Herdreaktionen beobachtet. Alle Monat kam eine neue Gruppe von Patienten aus Paris, mit ihr ging gesteigerte Infektionsbedrohung und sofortige Einleitung neuer Impfungen einher. Im Jahre 1926 betrug die Zahl der Diphtherieerkrankungen 15 (9 Ungeimpfte, 4 zweimal und 2 dreimal Geimpfte). 1927: 17 Diphtheriefälle (5 Ungeimpfte, 7 zweimal, 5 dreimal Geimpfte). 1928: 5 Fälle (2 Ungeimpfte, 1 einmal, 2 dreimal Geimpfte). 1927 war in Paris die Diphtheriemorbidität erhöht; im Heim selbst kamen bei dem nicht geimpften Pflegepersonal 3 Erkrankungen vor, ohne daß Ansteckungen von ihnen ausgingen. Aus alledem und auch aus dem besonders leichten Verlauf der Erkrankung bei den Geimpften folgern die Verfasser, mit ihnen Ramon, Martin u. a. einen wesentlichen Erfolg der systematischen Schutzimpfung.

Schließlich liegen neuerdings auch Ergebnisse aus Rußland vor, die uns im Original allerdings nicht zugänglich waren. Nach den Monatsberichten der Hygienesektion des Völkerbundes sind in Baku 4000 Kinder mit Anatoxin geimpft worden. In den folgenden 2 Jahren soll keines dieser Kinder an Diphtherie erkrankt sein, während unter den nichtgeimpften Kindern Bakus in der gleichen Zeit 550 Erkrankungen gemeldet wurden. Diese ungewöhnlich günstigen Resultate werden wir allerdings erst bewerten können, wenn uns die genaueren Unterlagen zur Verfügung stehen.

Fügt man zu diesen Mitteilungen die große Zahl nicht näher substantiiertes Urteile aus allen Ländern über die Ergebnisse der Schutzimpfung, die Behauptungen, daß vielfach aus Schulen und geschlossenen Heimen die Diphtherie vertrieben sei, daß Diphtheriestationen geschlossen werden konnten, daß gut durchgeimpfte Kinder so gut wie gar nicht erkranken und wenn, dann meist sehr leicht, so braucht man solchen Argumentationen gewiß keine vollgültige Beweiskraft zuzuerkennen, ja man kann vielen von ihnen sogar recht skeptisch gegenüberstehen. Gleichwohl wird man sich dem so sehr übereinstimmenden Urteil der verschiedensten Kreise nur schwer entziehen können und den Eindruck mitnehmen, daß leichtherziger Optimismus allein nicht alle mit Blindheit geschlagen hat, wie es manche der modernen Kritiker so gern darstellen.

Für uns in Deutschland aber ergibt sich die Forderung, die Prüfung im eigenen Lande wieder stärker aufzunehmen und die Ergebnisse mit strengster Kritik zu untersuchen.

Über Erfolgsstatistiken verfügen wir hier nur in sehr geringem Umfange; erst seit 1928 sind ja Impfungen in größerem Umfange wieder zur Ausführung gelangt. Immerhin liegen einige Angaben noch aus früherer Zeit vor. So die von Bieber, der im Jahre 1920 durch eine Umfrage im Regierungsbezirk Magdeburg das Schicksal der Kinder kontrollierte, die 1913 von Hahn und Sommer noch unter Behrings Anleitung geimpft worden waren. Es handelte sich um 633 „vollimmunisierte“ Kinder (1 mal mit starker Reaktion oder 2 mal geimpft), 255 „minderimmunisierte“ und 209 ungenügend immunisierte Kinder. Zusammen also 1097 mehr oder minder Immunisierte neben 3275 nichtimmunisierten Kindern. Unter diesen sind 493 Diphtherieerkrankungen festgestellt worden = 15<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, während unter den 1097 Immunisierten 52 Erkrankungen gezählt wurden = 4,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Berücksichtigt man nur die „Vollimmunisierten“ mit 21 Erkrankungen, so stellt sich deren Erkrankungssatz auf nur 3,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Diese Zahlen sind immerhin beachtlicher als die seinerzeit von Hahn und Sommer in Epidemiezeiten selbst festgestellten Erfolge.

An kleinerem Material berichtet Koelzer über 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jährige Beobachtungen in einem Kinderheim; von den zweimal mit Toxin-Antitoxin geimpften Insassen sind in dieser Zeit 0,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub> erkrankt, von den ungeimpft Gebliebenen 9,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Sonst liegen nur noch vereinzelt kasuistische Mitteilungen vor, die ein kleines Material verarbeiten und verwertbares statistisches Material nicht liefern können (Nassau, Knoller u. a.). Erst die Durcharbeitung der Impfergebnisse in der Stadt Berlin hat genügend große Ziffern ergeben. Einen ersten Bericht über die „Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach einjähriger Durchführung in Berlin“ hat der eine von uns (Seligmann) im Juni 1929 erstattet und in der Deutschen medizinischen Wochenschrift Nr. 27 veröffentlicht. Die Zahlen entstammen den Berichten der Berliner Bezirksämter, die nach einheitlichem Vordruck abgegeben wurden, ferner den Karteikarten, die die Ärzte über jeden geimpften Patienten ausfüllen und einsenden sollten. Auf diese Weise wurden seinerzeit 88 172 geimpfte Personen für das Jahr 1928 erfaßt. Diese Zahl ist unvollkommen, da viele frei praktizierende Ärzte zwar ebenfalls geimpft, die ihnen zur Verfügung gestellten Meldekarten jedoch nicht ausgefüllt haben. Auf diese Weise sind uns nach grober Schätzung 10 000 bis 15 000 Impfungen entgangen. Das bedeutet eine Fehlerquelle für unsere Berechnungen; denn die geschätzten Fehlzahlen durften wir nicht berücksichtigen; man hätte uns Schönfärberei vorwerfen können. Andererseits haben wir gerade aus dieser Gruppe später eine Reihe von Erkrankungen festgestellt, die gezählt wurden und die, bezogen auf eine verkleinerte Zahl von Impfungen, ungünstigere Morbidität der Geimpften ergeben müssen, als der Wirklichkeit entspricht.

Die Erfassung der Erkrankungen bei Geimpften geschah durch Meldungen der Bezirksämter und Krankenanstalten, durch Rückfragen im Untersuchungsamt und schließlich — nach Abgabe unseres ersten Berichts — noch durch Kontrolle sämtlicher polizeilicher Diphtheriemeldungen. Wir werden in den

folgenden Berechnungen die neu gewonnenen Zahlen einsetzen, die somit eine Korrektur der älteren Zahlen darstellen.

In Berlin waren 1928 vorhanden 604 315 Kinder von 0—15 Jahren. Von diesen sind nachweislich im gleichen Jahre 88 172 geimpft worden (in Wirklichkeit wahrscheinlich mehr als 100 000). Die Mehrzahl der Kinder wurde mit Toxin-Antitoxinflocken,  $\frac{1}{4}$  mit Toxin-Antitoxin (neutral) behandelt. Rund 22 600 Kinder sind nur einmal (meist mit Toxin-Antitoxinflocken) geimpft worden; mindestens zweimal geimpft waren 65 502 Kinder (nur eine geringe Zahl von ihnen dreimal). Schulkinder sind 76 580, Kleinkinder 11 592 schutzgeimpft worden.

Es erkrankten von den Geimpften in der Zeit vom 15. 5. 1928 bis 15. 5. 1929 insgesamt 440 Kinder oder berechnet auf die (zu niedrige) Zahl von 88 000 Impfungen 4,9 auf Tausend. Bei der nicht geimpften, gleichaltrigen Bevölkerung (0—15 Jahre) betrug im Jahre 1928 der Tausendsatz 7,9<sup>1</sup>. Schon Behring und seine Mitarbeiter hatten die einmalige Impfung als unzureichend erklärt; in Amerika und Frankreich hält man selbst zweimalige Impfung nicht für genügend. Dem entspricht die Beobachtung, daß von den 440 in Berlin Erkrankten 210 nur einmal geimpft worden waren. Bezieht man den Rest, die mindestens zweimal Geimpften und doch Erkrankten 230 auf die Gesamtzahl der mindestens zweimal Geimpften von 65 502 (wiederum eine etwas zu niedrige Zahl), so erhält man für einigermaßen durchgeimpfte Kinder eine Morbidität von 3,5 gegenüber der Zahl von 7,9 bzw. 12,0 bei Ungeimpften.

Eigentlich müßte man aus der Statistik diejenigen Kinder herauslassen, die sehr kurze Zeit nach der Impfung erkrankten, daher über einen Impfschutz noch nicht verfügen konnten. Das Bild würde sich, da immerhin 70 Personen in Betracht kommen, erheblich günstiger gestalten. Wir haben darauf verzichtet, weil uns in diesem ersten Berichte nicht so sehr an der Herausarbeitung blendender Ziffern wie an einem möglichst objektiven Eindruck gelegen war.

Trotz aller Schwächen der statistischen Unterlagen und trotz der noch nicht intensiv genug vorgenommenen Impfung läßt sich aus unserer Gegenüberstellung ein Erfolg der Schutzimpfung ableiten. Es gilt, die Untersuchungen fortzusetzen, auch die Zuverlässigkeit und Dauer des errechneten Erfolges nachzuprüfen, zumal ein Einwand, der im eigenen Hause erhoben wurde, die Problemstellung unserer Statistik trifft. Er bemängelt die Tatsache, daß unsere geimpften Kinder bei dem gewählten Jahresspatium nicht sämtlich einjähriger Erkrankungsgefahr ausgesetzt gewesen seien, daß möglicherweise dadurch Fehler zustande kämen, die durch jene Kinder, die mehr als Jahresfrist exponiert waren, nicht ohne weiteres sich ausgleichen. Wir können die theoretische Berechtigung dieser von G. Wolff uns gemachten Bemängelung nicht leugnen und werden ihre praktische Bedeutung durch eine Rechnung mit anderer Methodik zu prüfen haben. Hierfür sollen die Erkrankungen des Kalenderjahres 1929 dienen, die vor Mitte 1930 in ihrer Zergliederung auf die verschiedenen Altersklassen nicht vorliegen. Bis dahin müssen wir auch die in dieser Arbeit mitgeteilten Zahlenwerte als vorläufige bezeichnen.

<sup>1</sup> Dieser Satz ist als Vergleichszahl eigentlich zu niedrig, man müßte entsprechend der überwiegenden Zahl der 5—10 jährigen unter den Geimpften eigentlich nur diese Altersgruppe zum Vergleich wählen; deren Morbidität überschreitet aber 12<sup>0</sup>/<sub>00</sub>.

Beeinflussungen der Gesamtmorbidität können wir bei der Zahl der vorhandenen Kinder, der Menge der jährlichen Diphtherieerkrankungen und dem immerhin langsamen Tempo der Immunisierung vor Ablauf einer Reihe von Jahren kaum erwarten. Hinzu kommt, daß der neutrale Impfstoff, der in Berlin zur Zeit angewandt wird, wahrscheinlich noch nicht das Höchste leistet, daß die Zahl der dreimal Geimpften leider immer noch niedrig bleibt und daß Kontrollen durch den später vorgenommenen Schicktest zu den Ausnahmen gehören. Einige Voraussetzungen für Erfolge, wie sie in Amerika, Frankreich, Rußland usw. erzielt wurden, fehlen also noch.

## E. Konsequenzen für die praktische Diphtheriebekämpfung.

Bei kritischer und vorsichtiger Würdigung des im In- und Auslande vorliegenden Materials läßt sich heute ein Urteil über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie folgendermaßen zusammenfassen:

Der Schutz, den die Diphtherieimpfung vor der Erkrankung verleiht, ist kein absoluter. Die statistische Betrachtung läßt aber erkennen, daß die epidemiologische Situation von Diphtheriegeimpften eine Begünstigung aufweist vor der von Nichtgeimpften. In welcher Größenordnung sich diese Begünstigung unter verschiedenen epidemiologischen Verhältnissen auch abspielen mag, es ist dadurch der Nachweis als erbracht anzusehen, daß die aktive Immunisierung gegen Diphtherie auch schon in ihrer heutigen Gestalt im Kampf gegen die Diphtherie versucht und eingesetzt zu werden verdient. Zweifelhaft erscheint es jedoch, ob sich so weitgehende Hoffnungen, wie sie Behring vorschwebten, werden erfüllen lassen. Denn so sicher nach den bisherigen Ergebnissen auch das Prinzip, das der Impfung zugrunde liegt, als richtig angesehen werden darf, ebenso gewiß ist es, daß dies Toxin-Antitoxinprinzip innerhalb des Gesamtproblems der Diphtherieimmunität nur ein Teilprinzip ist, das nicht in allen Fällen eine gleich große und beherrschende Rolle spielt. Es kann daher nur heißen, die aktiven Immunisierungsmethoden gegen Diphtherie nachdrücklichst zu empfehlen und in nach Möglichkeit verbesserter Methodik weiterzuführen, darüber aber nicht andere Methoden der Diphtheriebekämpfung zu vernachlässigen.

Auch dagegen wird neuerdings Sturm gelaufen: Degkwitz, de Rudder, Ascher, um nur einige der Autoren zu nennen, leugnen jede Wirksamkeit expositionsprophylaktischer Maßnahmen. Absonderung, Aufspürung der Infektionsquellen und Desinfektion halten sie für überlebte, wertlose Methoden und stützen diese Meinung unter anderem auf die Behauptung, der Erreger der Diphtherie (und der anderen sog. „Zivilisationsseuchen“) sei ubiquitär verbreitet. Das gehe aus der Zahl der gefundenen Keimträger unter der gesunden Bevölkerung und aus dem Verhalten der biologischen Hautreaktionen (Schicktest bei der Diphtherie) hervor. Für ihre Annahmen müssen ihnen sogar die niedrigen Werte von nur 1% Bacillenträger dienen, die Pieper in jahrelangen Untersuchungen bei gesunden Schulkindern gefunden hat; wahrscheinlich werden sie sich auch mit den wichtigen Beobachtungen über die Schickreaktion abfinden, die bei Völkern erhoben wurden, unter denen Diphtherie und Diphtheriebacillen äußerste Seltenheit darstellen. Neben den von Bay-Schmith u. a. studierten Eskimos sei auf Volksgruppen in Brasilien, Honduras, auf den Philippinen

hingewiesen, über die Talliaferro berichtet hat. Überall ein Zunehmen der Schicknegativen bei den höheren Jahresklassen, ohne daß von einer „Durchseuchung“ im Sinne unserer hiesigen Verhältnisse die Rede sein könnte.

Ob die Berechnungen Friedemanns zutreffend sind, der den Hauptanteil der Infektionen bei Diphtherie den Bacillenträgern zuschreibt, mag unerörtert bleiben; jedenfalls finden wir uns mit ihm in der hohen Bewertung lebender Infektionsquellen und damit in der Forderung, die Maßnahmen der Kontagionsabwehr nicht zu vernachlässigen. Auch Gottstein, der gerade diese Fragen in seiner „Rechnenden Epidemiologie“ sehr eingehend behandelt hat, warnt vor einem theoretisch begründeten Nihilismus; neuere Arbeiten von Klotz, v. Angerer u. a. mahnen ebenfalls zur Vorsicht.

Heute liegt jedenfalls kein Anlaß vor, auf praktisch erprobte Methoden der Seuchenbekämpfung zu verzichten. Wir werden die Abwehrmaßnahmen gegen die Diphtherieerreger, die direkten Angriff bedeuten, nicht vernachlässigen dürfen, selbst wenn die Weiterentwicklung der aktiven Schutzimpfung unsere bisherigen Hoffnungen noch übertreffen sollte.

#### Literatur.

Aufgeführt sind die im Text zitierten und eine Anzahl Arbeiten aus neuester Zeit. Im übrigen wird auf die folgenden, zum Teil reich mit Literaturhinweisen ausgestatteten Arbeiten verwiesen:

Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Verh. preuß. Landesgesdh.rat., Nov. 1927. Veröff. Med.verw. 26, H. 2 (1928).

Behring, E. v.: Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. Bonn 1915.

Boeckel, L. van: La prophylaxie de la diphthérie etc. Soc. des nations. C. 169 M. 45. 1924.

Dold, H.: Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie nach E. v. Behring. Zbl. Bakter. 76, Nr 23/24 (1924).

Kleinschmidt, H.: Diphtherie, spezifische Therapie und Prophylaxe S. 159; im Handbuch der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie. München: J. F. Lehmann 1926.

Löwenstein, E.: Toxine und Toxoide. Handbuch biologischer Arbeiten. Meth. Abt. XIII, Teil 2, H. 7. 1928.

Résumé général du problème de la diphthérie au cours des dernières années. Rapp. epidém. mens. sect. hyg. du secrétariat Soc. nat. 1929, No 6.

Schick, B.: Diphtherie-Schutzimpfung i. d. Ver. St. von Nordamerika. Erg. Soz. Hyg. u. Gesdh.fürs. 1 (1929).

Wernicke, E. u. H. Schmidt: Immunität, Serumtherapie und Schutzimpfung bei Diphtherie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 5, S. 525. 1928.

Adamo, Br.: Sulla immunizzazione attiva contro la difterite con bacilli attenuati (Diphkutan). *Pediatrics* 34, 71 (1926).

Adams, F.: Immunisation against diphtheria. *Publ. Health J.* 1928, 51.

Aldershoff, H.: Untersuchungen der verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1924, 1693; 1925, 6 u. 1926, 2638.

— Unfälle nach aktiver Immunisierung gegen Diphtherie mit Toxin-Antitoxingemischen. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1928, 5064.

— Het gevaar van bevroren Toxin-Antitoxinmengsels. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1929, 3533.

Anderson, J. E. u. G. F. Leonard: Effect of freezing an diphtheria toxin-antitoxin mixtures. *J. amer. med. Assoc.* 82, 1679 (1924).

Angerer, K. von: Ein Beitrag zum Problem der Zivilisationsseuchen. *Arch. f. Hyg.* 101, 338 (1929).

Ascher, L.: Die Wirksamkeit unserer sanitätspolizeilichen Maßnahmen gegen Scharlach und Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* 1929, 490.

- Audeoud, H.: La vaccination antidiphthérique. *Rev. méd. Suisse rom.* **49**, 455 (1929).
- Baar, H. u. A. Grabenhofer: Über percutane Immunisierung gegen Diphtherie nach Löwenstein. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 930.
- Bächer, St.: Die experimentellen Grundlagen der Schutzimpfung mittels Toxoiden. *Z. Immun.forsch* **54**, 21 (1927).
- R. Kraus u. E. Löwenstein: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Z. Immun.forsch* **42**, 350 (1925).
- — — Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie mit Toxoiden. *Z. Immun.forsch* **45**, 86 (1926).
- Bandi u. Gagnoni: Die Vaccination gegen Diphtherie. *Zbl. Bakter.* **41**, 386 (1906).
- Banzhaf, E. J.: The preparation of 0,1 L + -Toxin-Antitoxin mixture. *J. of Immun.* **9**, 459 (1924).
- Bay-Schmith, E.: Versuche über die Schicksche Reaktion bei Eskimos in Grönland. *Klin. Wschr.* **1929**, 974.
- Bayer, W.: Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **1925**, 273.
- Becker: Über Meerschweinchenversuche, zur Einverleibung aktiver und passiver Diphtherie-Immunistoffe Hauteinreibungen zu benutzen. *Z. Immun.forsch* **62**, 164 (1929).
- Behring, E. von: Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Tieren. *Dtsch. med. Wschr.* **1890**, Nr 50.
- Über ein neues Diphtherieschutzmittel. *Dtsch. med. Wschr.* **1913**, 873.
- Das neue Diphtherieschutzmittel Toxin-Antitoxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1914**, 1139.
- Aufgaben und Leistungen meines neuen Diphtherieschutzmittels. *Berl. klin. Wschr.* **1914**, 917.
- Indikationen und Kontraindikationen für das neue Diphtherieschutzmittel Toxin-Antitoxin. *Z. Kinderheilk.* **1914**, 298.
- Benson, W. T.: Diphtheria prevention. The Schicktest and active immunisation with toxin-antitoxin mixture. *J. roy. sanit. inst.* **46**, 107 (1925).
- Bessau: Immunisierungsversuche gegen Diphtherie. *Zbl. Kinderheilk.* **11**, 205 (1921).
- Bieber, W.: Untersuchungen über die Schutzwirkung des Behring'schen Diphtherieschutzmittels Toxin-Antitoxin in der Praxis. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 1184.
- Neue Versuche über Diphtherieschutzimpfung mit einem modifizierten Behring'schen Toxin-Antitoxin. *Zbl. Bakter.* **89**, 143 (1922).
- Über Diphtherieschutzimpfung. *Med. Klin.* **1924**, 51.
- Bischoff, H.: Zur Frage der peroralen Diphtherie-Immunisierung. *Msehr. Kinderheilk.* **39**, 305 (1928).
- Blumenau, N. R.: Über die aktive Immunisierung von Kindern gegen Diphtherie nach dem Prinzip von S. K. Dzierzgowsky. *Russk. Wratsch.* **1911**, Nr 5.
- Bocchini, A.: Tentativi d'immunizzazione antidifterica con l'anatossine somministrata per via nasale. *Pediatria* **36**, 883 (1928).
- Boeckel, L. van: Rapport sur les renseignements et les résultats acquis en Belgique concernant les diverses méthodes d'immunisation active contre la diphtérie. *Ann. Inst. Pasteur.* **42**, 1098 (1928).
- Böhme, W.: Diphtherieschutz durch Jennerisierung mit lebender Diphtherielymph. *Z. Immun.forsch* **46**, 1 (1926).
- u. G. Riebold: Ein Weg aktiver Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 232.
- Braun, H.: Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **4**, 222 (1929).
- Bull, H.: A preliminary note on the use of Anatoxin. *Med. J. Austral.* **1929**, 864.
- Busson, B.: Zur Frage der Beurteilung von Impfunfällen nach Behandlung mit Diphtherie-Toxin-Antitoxingemischen. *Wien. med. Wschr.* **1926**, 1177.
- Zur Frage der Widerstandsfähigkeit des neutralen Diphtheriegemisches Toxin-Antitoxin. *Zbl. Bakter.* **105**, 183 (1928).
- u. E. Löwenstein: Experimentelle Studien über Immunisierung mit Diphtherie-Toxin-Antitoxingemischen. *Z. exper. Path. u. Ther.* **17**, 289 (1915).
- — Über aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. *Z. exper. Med.* **11**, 337 (1920).
- — Über Immunisierung mit Diphtherietoxin-Antitoxingemischen. *Zbl. Bakter.* **86**, 572 (1921).
- Cooke, J. V.: Aktive Immunisation of nurses against Diphtheria in a Children's Hospital. *Amer. J. Dis. Childr.* **23**, 496 (1922).

- Crooks, T. T.: Schicktests and toxin-antitoxin immunisation with special reference to young adults. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 196 (1925).
- Cruickshank, R.: The Schick test and immunity of diphtheria. *Lancet* **1928**, 76.
- Czerny, A.: Die Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Z. klin. Med.* **108**, 1 (1928).
- Darré, H., G. Loiseau u. A. Lafaille: La vaccination antidiphthérique. *Arch. Méd. Enf.* **1925**, 115.
- Degkwitz, R.: Diphtherieschutzimpfung. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 705.
- Organisation der Diphtherieschutzimpfung in München. *Klin. Wschr.* **1925**, 124.
- Diphtherieprobleme. *Klin. Wschr.* **1926**, 2289.
- Prophylaxe oder Therapie? Zur Frage der aktiven Diphtherieschutzimpfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 171.
- Dick, G. F. u. G. H.: Immunisation against Diphtheria. Comparative Value of Toxoid and Toxin-Antitoxin-mixtures. *J. amer. med. Assoc.* **1929**, 1901.
- Dold, H.: Der gegenwärtige Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach v. Behring. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, 327.
- Einige grundsätzliche Bemerkungen über Diphtherieerkrankungen, Diphtherieantitoxingehalt im Blut (Gewebe) und aktive Diphtherieschutzimpfung. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 1271.
- Über Methoden, Möglichkeiten und Grenzen der Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Arb. Reichsgesdh.amt* **57**, 81 (1926).
- u. Weyrauch: Ein Beitrag zu den Versuchen einer peroralen Immunisierung gegen Diphtherie. *Z. Immun.forschg* **51**, 458 (1927).
- Dufourt, A.: Accidents rénaux consécutifs à la vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. *Presse méd.* **1929**.
- Dzierzgowsky, S. K.: Über die aktive Immunisierung der Menschen gegen Diphtherie. *Russk. Wratsch* **1910**, 753.
- Eberhard, H. A.: Beiträge zur aktiven Diphtherieimmunisierung. *Z. Hyg.* **105**, 614 (1926).
- Ergebnisse der aktiven Diphtherieimmunisierung mit T. A. F. nach H. Schmidt. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 91.
- Diphtherieimmunisierung mit Diphkutan. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 181.
- Ehrlich, P.: Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und dessen theoretische Grundlagen. *Klin. Jb.* **1897**, 299.
- Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. *Dtsch. med. Wschr.* **1898**, 597.
- Eisler, M. v. u. E. Löwenstein: Über Formalinwirkung auf Tetanustoxin und andere Bakterientoxine. *Zbl. Bakter.* **61**, 271 (1912).
- Escherich: *Wien. klin. Wschr.* 1894 (zitiert nach Seligmann).
- Fitz-Gérald, J. G.: L'anatoxine diphthérique dans la prévention de la diphthérie au Canada. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 1089 (1923).
- Forbes, J. G.: The prevention of diphtheria. *Med. Res. Council Lond.* **1927**.
- Frankl, G., H. Herzig u. E. Nobel: Über die Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin. *Wien. med. Wschr.* **1928**, 1155.
- Friedberger, E.: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1928**, 1461.
- Erwiderung auf v. Groer (s. d.). *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1047.
- u. Heim: Zur Deutung der negativen Schickschen Reaktion, insbesondere bei Säuglingen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 132.
- Friedemann, U.: Das Diphtherieproblem. *Klin. Wschr.* **1928**, 433.
- Fürst, K.: Zur Frage der oralen Diphtherieimmunisierung. *Klin. Wschr.* **1926**, 2021.
- u. M. Klotz: Über perorale Immunisierung. *Klin. Wschr.* **1928**, 118.
- García, L.: Diphtherie bei mit Anatoxin Ramon immunisierten Kindern. *Semana méd.* **1929**, 669.
- Georgi, W.: Über eine ausflockende Wirkung des Diphtherieserums. *Med. Klin.* **1920**, 1061.
- Gins, H. A.: Diphtherie. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* Bd. 5. S. 451. 1928.
- Glenny, A. T.: The princips of immunity applied to protective inoculation against diphtheria. *J. of Hyg.* **24**, 301 (1925).

- Glenny, A. T. u. K. Allen: The Schick dose of diphtheria toxin as a secondary stimulus. *J. of Hyg.* **21**, 114 (1922).
- — Active immunity to diphtheria in the absence of detectable Antitoxin. *J. of Hyg.* **21**, 100 (1922).
- u. B. Hopkins: Diphtheria toxoid as an immunising agent. *Brit. J. exper. Path.* **4**, 283 (1923).
- B. E. Hopkins u. C. G. Pope: Further notes on modification of diphtheria toxin by formaldehyde. *J. of Path.* **27**, 261 (1924).
- u. H. J. Südmersen: Notes on the production of immunity to diphtheria toxin. *J. of Hyg.* **20**, 176 (1921).
- Glusmann, M. P.: Zur Frage der aktiven Diphtherie-Immunisierung. *Z. Hyg.* **104**, 764 (1925).
- Zur Charakteristik der Toxin-Antitoxin-Subneutralmischung für die aktive Diphtherie-immunisierung. *Z. Hyg.* **105**, 290 (1925).
- J. W. Solowjewa u. J. N. Gladstern: Formalisiertes Toxin (Anatoxin) als Immunisierungsmittel gegen Diphtherie. *Z. Hyg.* **107**, 130 (1927).
- Gordon, J. E. u. S. M. Creswell: To what extent do Toxin-Antitoxin mixtures sensitize to therapeutic Serum? *J. prevent. Med.* **1929**, 21.
- Gorochownika, A. J.: Zur Frage der Widerstandsfähigkeit des neutralen Diphtherie-gemisches Toxin-Antitoxin. *Zbl. Bakter.* **103**, 18 (1927).
- Gottstein, A.: Allgemeine Epidemiologie. Leipzig 1897.
- Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin 1903.
- Rechnende Epidemiologie. *Erg. Hyg.* **10** (1929).
- Graßberger, R.: Zur Frage der Möglichkeit von Impfschädigungen durch prophylaktische Anwendung von Toxin-Antitoxin-Gemischen. *Arch. f. Hyg.* **97**, 97 (1926).
- Groer, Fr. von: Die Dermoreaktionen. *Handbuch biol. Arbeitsmethoden. Abt. XIII, Teil 2, H. 3.*
- Zur Deutung der negativen Schickschen Reaktion, insbesondere bei Säuglingen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1046.
- u. K. Kassowitz: Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. *Z. Immunforsch.* **22**, 404 (1914); **23**, 108 (1914); **26**, 277 (1917) u. **28**, 327 (1919).
- Häidvogel, M.: Diphtheriekrankheit bei aktiver Immunität. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 358.
- Hallauer, C.: Zur Chemie der bakteriellen Toxine. *Z. Hyg.* **105**, 138 (1925).
- Harries, E. H. R.: Veröff. hyg. Sekt. Völkerbd. C. H. **1929**, 810.
- Herrman, Ch.: Some factors in the diphtheria problem. *Arch. of pediatr.* **1929**, 627.
- Hirszfeld, H.: Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhange mit der Blutgruppenforschung. *Klin. Wschr.* **1927**, 1881.
- u. L. u. H. Brokman: Untersuchungen über Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1924**, 1308.
- Hoffmann, W.: Erfahrungen mit der Diphtherie-Schutzimpfung. *Mtschr. Kinderheilk.* **43** (1929).
- Hooker, S. B.: Human hypersensitiveness induced by very small amounts of horse serum. *J. of Immun.* **9**, 7 (1924).
- Hughes, E.: Immunisation against diphtheria at the staate school, Kingoray, Queensland. *Med. J. Austral.* **1928**, 345.
- Jakovleva, J.: Diphtherie-Polynuritis nach (versehentlicher) Einspritzung von Diphtherietoxin. *Vrač. Delo (russ.)* **1927**, 179.
- Kassowitz, K.: Über die Verteilung des Diphtherieschutzkörpers zwischen Gewebe und Blutserum bei passiver und aktiver Immunität. *Z. exper. Med.* **41**, 160 (1924) u. *Wien. klin. Wschr.* **1924**, 281.
- Kelley, E. R.: Toxin-antitoxin mixtures. A caution to physicians. *Boston. med. J.* **190**, 248 (1924).
- Kellog, W. H.: Test for diphtheria immunity and susceptibility. *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1782 (1922).
- Occurrence of Schick negative reactions in absence of free antitoxin in bloodstream. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **24**, 141 (1926).
- Kirkbride, M. B. u. E. D. Jessie: Observations on the effect of freezing on diphtheria toxin-antitoxin mixtures. *J. amer. med. Assoc.* **82**, 1678 (1924).

- Kleine, T. K. u. H. Kroò: Antitoxine im Blute von Eingeborenen in Ostafrika. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 46.
- Kleinschmidt, H.: Der Diphtherieantitoxingehalt des menschlichen Blutserums usw. Jb. Kinderheilk. **78**, 442 (1913).
- Zur Diphtherieschutzimpfung nach von Behring. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1657.
- Klotz, M.: Über perorale Diphtherieimmunisierung. Mschr. Kinderheilk. **40**, 444 (1928).
- Sollen Diphtherie und Scharlach sanitätspolizeilich wie Masern und Keuchhusten behandelt werden? Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1288.
- Knoller, G.: Zur Kasuistik der Diphtheriebekämpfung in Anstalten. Mschr. Kinderheilk. **40**, 481 (1928).
- Kochmann, R.: Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. Klin. Wschr. **1925**, 1914.
- Koelzer, W.: Über Diphtherieschutzimpfungen mit Behrings Toxin-Antitoxin I und II. Z. Kinderheilk. **46**, 449 (1928).
- Kraus, R.: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. Med. Klin. **1924**, 1760.
- Über die neue Schutzimpfung nach Behring gegen Diphtherie. Seuchenbekämpfg **2**, 31 (1925).
- Über aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie und ihre experimentellen Grundlagen. Jkurse ärztl. Fortbildg **19**, H. 10 (1928).
- Krebs, M.: Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Beweis zur Notwendigkeit der aktiven Immunisierung. Fortschr. Med. **1925**, 289.
- Krestinski, W.: Untersuchungen über die negative Phase bei der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. Mschr. Kinderheilk. **36**, 513 (1927).
- Lee, W.: Diphtheria, its treatment and prevention. Amer. J. publ. Health **18**, 1239 (1928).
- The evolution of diphtheria immunisation Work. Canad. publ. Health J. **20**, 331 (1929).
- Lereboullet, P.: La vaccination antidiphthérique à l'hôpital des enfants-malades. Presse méd. **1929**.
- u. J. J. Gournay: L'immunisation antidiphthérique par l'anatoxine à l'hôpital des enfants-malades. Ann. Inst. Pasteur **43**, 181 (1929).
- Lesné, Marquezy, Lemaire u. Monmignant: De l'immunisation antidiphthérique par voie nasale chez l'enfant. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1205 (1927).
- Levinthal, W.: Die Umwandlung echter Diphtheriebacillen in Diphtheroide in vitro und in vivo mit Einzellkulturen. Z. Hyg. **106**, 679 (1926).
- Löffler: Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen usw. Mitt. ksl. Gesdh.amt **2**, 462 (1884).
- Löwenstein, E.: Über Immunisierung mit atoxischen Toxinen und mit überkompensierten Toxin-Antitoxingemischen bei Diphtherie. Z. exper. Path. u. Ther. **15**, 279 (1914).
- Über aktive Immunisierung bei Tetanus und Diphtherie. Wien. med. Wschr. **1923**, 610.
- Über percutane Immunisierung. Wien. klin. Wschr. **1929**.
- Neue Wege der Diphtherieprophylaxe. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 53.
- Salbenprophylaxe der Diphtherie. Klin. Wschr. **1929**, 2283.
- Löwenthal, W.: Zur Methodik der aktiven Diphtherieimmunisierung. Schweiz. med. Wschr. **1923**, Nr 33.
- Löwy, L.: Diphtherieschutzimpfung mit der Löwensteinschen Toxoidsalbe. Wien. klin. Wschr. **1929**, Nr 8.
- Lurie, M., A. Rosenblatt u. N. Kossarew: Zur Charakteristik der Flokulation im Gemisch von Diphtherietoxin mit Anatoxin. Z. Immun.forsch **59**, 448 (1928).
- Mann, M. u. J. J. Kligler: The Schicktest in Palestine, a country of low diphtheria prevalence. J. prevent. Med. **3**, 309 (1928).
- Martin, L.: Sur l'immunisation antidiphthérique avec l'anatoxine. Bull. Acad. Méd. **91**, 523 (1924).
- G. Loiseau u. A. Lafaille: L'immunisation antidiphthérique par l'anatoxin chez l'homme. Ann. Inst. Pasteur **42**, 1010 (1928).
- Marx, E.: Die Bestimmung kleinster Mengen Diphtherieantitoxins. Zbl. Bakter. **36**, 141 (1904).
- May, P. M. u. S. F. Dudley: Active immunisation and diphtheria. Lancet **1929**, 656.
- Mercer, E. M.: Albuminuria and Nephritis following injection of Toxin-Antitoxin with report of two cases. Ann. int. Méd. **2**, 667 (1929).

- Möhrke, W.: Kritische Bemerkungen zum Problem der Identität der Diphtherie- und Pseudo-Diphtheriebacillen usw. *Zbl. Bakter.* **100**, 145 (1926).
- Möllers, B.: Die Diphtherieschutzimpfung. *Arch. soz. Hyg.* **4**, 35 (1929).
- Moloney, P. J., T. Fraser u. C. J. Fraser: Immunisation contre la diphtérie au moyen de l'anatoxin. *Ann. Inst. Pasteur* **43** (1929).
- Mozer, M. u. G.: Quatre années de vaccination par l'anatoxin diphtérique à l'hôpital maritime de Berck. *Presse méd* **1929**.
- Müller, J. u. H. Meyer: Diagnostik und Immunisation diphtheriegefährdeter Kinder. *Z. Kinderheilk.* **39**, 405 (1925).
- Nassau, E.: Über Erfahrungen bei der Prophylaxe der Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 1087.
- Neale, V. A.: A note en diphtheria immunisation. *Lancet* **1928**.
- Neißer, M.: Die negative Phase der Antikörperkurve in theoretischer Beleuchtung. *Z. Hyg.* **98**, 291 (1922).
- Nélis, P.: Atténuation et pouvoir antigène de la toxine diphtérique traitée par diverses substances. *Ann. Inst. Pasteur* **40**, 666 (1926).
- Nothmann, H.: Über Impfung mit Diphtherietoxin-Antitoxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 566.
- O'Brien, R. A.: Active immunisation against diphtheria. The present position. *Lancet* **1926**, 616.
- Interpretation of the Schick test. *Lancet* **1929**, 241.
- Immunisation in specific fevers, with special reference to diphtheria and scarlat fever. *W. Lond. med. J.* **1929**, 82.
- Opitz, H.: Zur Frage der paradoxen Diphtheriebouillonreaktion im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **94**, 258 (1921) u. **95**, 139 (1921).
- Über moderne Diphtherieprophylaxe. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 87.
- Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie beim Menschen. *Jb. Kinderheilk.* **97**, 47 (1922).
- Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. *Klin. Wschr.* **1925**, 2397.
- Kritische Betrachtungen zu der Propaganda für die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. *Med. Klin.* **1929**.
- u. W. Bayer: Immunisierungsversuche gegen Diphtherie mit T. A. F. *Med. Klin.* **1929**.
- u. G. Meyer: Kombinierte aktive und passive Immunisierung gegen Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **82**, 11 (1927).
- Otto, R. u. G. Blumenthal: Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1243.
- u. H. Sachs: Über Dissoziationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxin-Verbindung. *Z. exper. Path. u. Ther.* **3**, 19 (1907).
- Parish, H. J. u. C. C. Okell: The permanence of the Schick negative state. *Lancet* **1928**, 322.
- Park, W.: Toxin-Antitoxin immunisation against diphtheria. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1584 (1922).
- Human hypersensitiveness to whole horse serum or serum globulins following diphtheria toxin-antitoxin injections. *J. of Immun.* **9**, 17 (1924).
- u. M. C. Schroeder: Practical points about active immunisation against diphtheria and scarlet fever. *Amer. J. publ. Health* **18**, 1455 (1928).
- u. A. Zingher: Immunity results obtained with diphtheria toxoid (modified toxin) and one-tenth L + mixtures of toxin-antitoxin in the public schools of New York. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 464 (1924).
- — u. M. C. Schroeder: The control of diphtheria. *Amer. J. publ. Health* **13**, 23 (1923).
- Perfetti, L.: Contributo allo studio della anatossi vaccinazione antidifterica per via nasale. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **8**, 205 (1929).
- Petruschky: Erfolgreiche Versuche zur Entkeimung von Bacillenträgern durch aktive Immunisierung und die hygienischen Konsequenzen. *Dtsch. med. Wschr.* **1912**, 1319.
- Pfaundler, M. von: Über stille Feiung. *Münch. med. Wschr.* **1928**, 45.
- u. Ph. Zoelch: Schutzimpfen oder nicht? Ein Beitrag zur Frage der Diphtherieabwehr. *Klin. Wschr.* **1928**, 577.
- Pico, C. E.: Action des mélanges neutralisées d'antitoxine et d'anatoxine diphtérique sur l'infection diphtérique expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 261 (1925).

- Pieper, E.: Untersuchungen über die Ubiquität der Diphtheriebacillen und die Einwirkung der sozialen Lage auf die Erkrankunghäufigkeit an Diphtherie in Berlin. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 192.
- Pockels, W.: Diphtherieimmunisierung per os. Klin. Wschr. **1925**, 1454 u. **1927**, 2137.  
— Zur Kritik der heute meist verwandten aktiven Immunisierungsmethoden gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 564.
- Rambo, V. C.: The response of a group of indian infants and children to the Schick test. A preliminary report of 186 tests. Indian med. Gaz. **64**, 145 (1929).
- Ramon, G.: La flocculation dans les mélanges de toxine et de serum antidiphthérique. Ann. Inst. Pasteur **37**, 1001 (1923).  
— Les anatoxines. C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 1436 (1924).  
— L'anatoxin diphthérique. Ses propriétés. Ses applications. Ann. Inst. Pasteur **42**, 959 (1928).  
— Sur la production d'une toxine diphthérique très active. C. r. Acad. Sci. Paris **189**, 718 (1929).  
— Über das Diphtherie-Anatoxin. Immunität usw. **1**, 313 (1929).  
— u. E. Grasset: Sur l'immunité antitoxique active par voie buccale chez l'animal d'expérience. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1407 (1926).  
— u. Chr. Zoeller: Les „vaccins associés“ par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien. T. A. B. ou par mélanges d'anatoxine. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 106 (1926).  
— — Essais d'immunisation antitoxique active et passive par voie buccale chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1409 (1926).
- Reiche, F.: Verleiht die Diphtherie Immunität? Münch. med. Wschr. **1924**, 14.  
— Die aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Med. Klin. **1929**, 665.
- Reiter, Hans: Versuche über perorale Immunisierung. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 946.  
— Zur Bedeutung der „stummen Infektion“. Klin. Wschr. **1928**, 2181.  
— u. M. Soldin: Versuche einer prophylaktischen Immunisierung gegen Diphtherie auf peroralem Wege. Dtsch. med. Wschr. **1924**, 1337.
- Renault, J.: La vaccination antidiphthérique. Bull. méd. **1928**, Nr 28.  
— u. P. P. Lévy: L'immunisation antidiphthérique par le vaccin Toxin-Antitoxin hyperneutralisé. Bull. Acad. Méd. **91**, 255 (1924).
- Report of the royal commission. The fatalities ab Bundaberg. Med. J. Austral. **2** (1928).
- Riebold, G.: Der gegenwärtige Stand der Diphtheriefrage. Münch. med. Wschr. **1923**, 1204.
- Römer, P.: Zur Bestimmung kleinster Mengen Diphtherieantitoxins. Z. Immun.forschg **3**, 208 (1909).
- Rosling, E.: Das Verhalten der Schickschen Reaktion bei Diphtheriepatienten vor, während und nach der Krankheit. Z. Immun.forschg **60**, 269 (1929).
- Roubinovitch, J., G. Loiseau u. A. Lafaille: La vaccination antidiphthérique. Arch. Méd. Enf. **1925**.
- Rudder, B. de: Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen. Erg. inn. Med. **32** 313 (1927).  
— Diphtherie und soziales Milieu. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 385.
- Seamman, L. C. u. A. S. Pope: Schick testing in Providence. J. amer. med. Assoc. **88** (1927).
- Schanz, F.: Der „echte“ Diphtheriebacillus. Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 24.
- Schick, B.: Verhandlungen der Naturforscherversammlung Königsberg 1910.  
— Verhandlungen der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zbl. Bakter. Ref. **57** (1913).  
— Die Diphtherie-Hautreaktion des Menschen als Vorprobe der prophylaktischen Diphtherieheilseruminjektion. Münch. med. Wschr. **1913**, 2608.  
— Fr. von Groer u. K. Kassowitz: Methodik und Technik der Erforschung der normalen antitoxischen Diphtherieimmunität des Menschen. Handbuch biologischer Arbeitsmethoden. Abt. XIII, Teil 2, H. 3.
- Schmidt, H.: Die Schutzimpfung gegen Diphtherie mit einem neuen Impfstoff T.A.F. Zbl. Bakter. **97**, 63 (1926).  
— u. W. Scholz: Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemischen. Mitt. 1. Arch. f. Hyg. **95**, 308 (1925). Mitt. 2. Arch. f. Hyg. **95**, 339 (1925). Mitt. 3. Arch. f. Hyg. **96**, 172 (1925). Mitt. 4. Arch. f. Hyg. **96**, 185 (1925). Mitt. 5. Arch. f. Hyg. **96**, 251 (1925). Mitt. 6. Arch. f. Hyg. **96**, 294 (1925). Mitt. 7. Z.

- Immunforschg 48, 217 (1926). Mitt. 8. Z. Immunforschg 58, 98 (1928). Mitt. 9. Z. Immunforschg 64, 193 (1929). Mitt. 10. Z. Immunforschg 64, 226 (1929).
- Scholz, W.: Theoretische und praktische Folgerungen aus vergleichenden aktiven Immunisierungen gegen Diphtherie. Z. exper. Med. 32, 158 (1923).
- Schreiber, E.: Über den jetzigen Stand der aktiven Diphtherieimmunisierung. Ther. Gegenw. 55, 97 (1914).
- Sdrowski, P. u. H. Brenn: Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mittels Anatoxin. Zbl. Bakter. 97, 125 (1926).
- u. K. Chalapina: Studien über Diphtherieanatoxin. Zbl. Bakter. 101, 350 (1927) u. 103, 200 (1927).
- Sears, F. W.: Can Diphtheria be eliminated? Amer. J. publ. Health 15, 98 (1925).
- Seligmann, E.: Über Diphtherieimmunität. Z. Hyg. 87, 243 (1918).
- Aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Med. Welt 1928, 978.
- Diphtherie und soziale Lage. Dtsch. med. Wschr. 1928, 484.
- Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach einjähriger Durchführung in Berlin. Dtsch. med. Wschr. 1929, 1117.
- Die Diphtherieschutzimpfung in Nordamerika. Med. Welt 1929, 1783.
- Siegert, F.: Zum Problem der Diphtherieübertragung. Erg. inn. Med. 24, 160 (1923).
- Siegl, J.: Beobachtungen bei spontan geheilten Diphtherieerkrankungen. Arch. Kinderheilk. 88, 154 (1929).
- Über Diphtherieerkrankungen durch negative Antitoxinschwankungen. Münch. med. Wschr. 1929, 1632.
- Simchen u. F. Wiltschke: Diphtherieuntersuchungen an Kindern. Z. Hyg. 104, 612 (1925).
- Smith, Th.: Active immunity produced by so-called balanced or neutral mixtures of diphtheria toxin and antitoxin. J. exper. Med. 11, 241 (1909).
- Soldin, M.: Zur Beurteilung der Diphtherieschutzimpfung mit T. A. F. nach H. Schmidt. Münch. med. Wschr. 1929, 1208.
- Stöltzner, W.: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 1929, 13.
- Talliaferro, W. H.: The results of Schick tests in Tela, Honduras. J. prevent. Med. 2 (1928).
- Viereck: Dritte Mitteilung über v. Behrings neues Diphtherieschutzmittel. Dtsch. med. Wschr. 1913, 978.
- Watson u. Wallace: The concentration of diphtheria toxin by acid-precipitation. J. of Path. 27, 289 (1924).
- Weinfeld, G. F. u. M. Cooperstock: Comparative effects of diphtheria toxoid an toxin-antitoxin as immunising agents. Amer. J. Dis. Childr. 38, 35 (1929).
- Wiltschke, F.: Diphtherieuntersuchungen an Kindern. Z. Hyg. 104, 370 (1925).
- Witthe, B. u. E. Robinson: Effect of exposure to low temperatures on diphtheria toxin-antitoxin-mixture. J. amer. med. Assoc. 82, 1675 (1924).
- Zingher, A.: The Schick test performed on more than 150 000 children in public and parochial Schools in New York. Amer. J. Dis. Childr. 25, 392 (1913).
- Results of active immunisation with the new mixture ( $\frac{3}{10}$  L +) of Toxin-Antitoxin in the public schools of New York City. N. Y. State J. Med. 24, 49 (1924).
- Immunity results with diphtheria toxoid (modified toxin-anatoxin) and  $\frac{1}{10}$  L + mixtures of toxin-antitoxin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 22, 462 (1925).
- Zoeller, Chr.: La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine en milieu épidémique. Bull. Acad. Méd. 92, 1299 (1924).
- L'intradermoréaction à l'anatoxine diphthérique où anatокси-réaction. C. r. Soc. Biol. Paris 91, 165 (1924).
- De l'usage de l'anatокси-réaction au cours des vaccinations par l'anatoxine diphthérique. Presse méd. 1926, 136.
- La pratique de la vaccination par l'anatoxine diphthérique. Bull. Soc. méd. Hop. Paris. 42, 726 (1926).
- Réceptivité aux toxi-infections et réactivité antitoxique. C. r. Soc. Biol. 99 (1928).
- u. G. Ramon: La rhino-vaccination antitoxique et en particulier antidiphthérique. Bull. Acad. Méd. 26 u. 28 (1927).

# IX. Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau.

Von

Walter Schnell-Halle.

Mit 11 Abbildungen.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| A. Allgemeiner Teil . . . . .  | 701   |
| B. Spezieller Teil . . . . .   | 709   |
| 1. Baugelände und Baugestaltung . . . . .  | 709   |
| 2. Anordnung und Größe von Schulräumen, Fluren und Treppen . . . . .                 | 716   |
| 3. Beschaffenheit und Einrichtung der Klassenzimmer . . . . .                        | 722   |
| 4. Räume für Zwecke der körperlichen Erziehung und des Freiluftunterrichts . . . . . | 741   |
| 5. Spezialräume . . . . .  | 753   |
| 6. Einrichtungen zur persönlichen Schülerhygiene . . . . .                           | 758   |
| 7. Verwendung von Schulräumen zu schulfremden Zwecken . . . . .                      | 764   |
| C. Schluß . . . . .  | 767   |
| Literatur . . . . .  | 768   |

## A. Allgemeiner Teil.

Die deutschen Schulbauten, die, aus der Vorkriegszeit stammend, heute noch und wohl auf lange Jahrzehnte den ganz überwiegenden Teil unserer Schuljugend während des für das künftige gesundheitliche Lebensschicksal so wichtigen Schulalters aufzunehmen bestimmt sind, lassen sich bezüglich ihrer hygienischen Beschaffenheit in drei Hauptgruppen einteilen.

Auf dem flachen Lande, daneben aber auch in ehemals ländlichen, heute von der Großstadt aufgesogenen Vororten, finden sich vielfach Kleinsysteme von 1 bis zu 8 Klassen, die ihre Zweckbestimmung als Schule lediglich durch die Raumgröße der einzelnen Zimmer sowie die dem Unterricht dienende Einrichtung erkennen lassen, während weder Lage, noch bauliche Anordnung, noch Nebenräume, noch hygienische Ausgestaltung auf die besonderen pädagogischen und gesundheitlichen Bedürfnisse des Spezialzwecks eingestellt sind. Unter diesen primitiven Landschulen finden sich heute noch alte Wohnhäuser, deren größtes Zimmer dem Unterricht dient, während die übrigen Räume von der Lehrerfamilie bewohnt werden, finden sich Barackenbauten als Angliederung bei notwendiger Erweiterung infolge Zunahme der Bevölkerung. Auch die mehrklassigen Schulen dieser Gruppe sind oft nach einem beliebigen Wohnhausstil erbaut. Die Klassenzimmer sind demgemäß weder bezüglich Belichtung, Richtungslage, Heizung, Fußbodenbeschaffenheit, noch Größe nach ihrem Sonderzweck konstruiert. Nebenräume fehlen oft gänzlich,

der Turnunterricht ist infolge Fehlens einer Halle auf günstige Witterungsverhältnisse, die die Benützung eines meist steinigen Hofes gestatten, beschränkt. Abortanlagen in Holzbaracken nach dem Grubensystem, fehlende Waschmöglichkeit vervollständigen das Bild. Selbst die Breite der Gänge und Treppen ist nicht auf die Zusammenballung größerer Schülermengen eingestellt. Wurde in solchen alten Schulen gar noch eine Vergrößerung durch nachträgliche Aufstockung vorgenommen, so steigern sich die Übelstände erheblich. In der Mehrzahl der Fälle macht es die Finanznot auf absehbare Zeit unmöglich, derartige Schulen durch Neubauten zu ersetzen, soweit nicht starker Bevölkerungszuwachs eine erhebliche Klassenvermehrung und damit eine Neuanlage erfordert. Die Frage, inwieweit wir solche Schulen hygienisch zu beanstanden die Notwendigkeit haben, wird wesentlich von den Lebensverhältnissen der Bevölkerung mitbestimmt. Was in rein ländlicher Gegend mit weitläufiger Verteilung der Bevölkerung deshalb erträglich sein kann, weil der Aufenthalt der Kinder während der schulfreien Zeit sich im Freien, vielfach bei ländlicher Hilfsarbeit, abspielt, weil die Menschenzusammenballung und damit die Wahrscheinlichkeit zu unkontrollierbarer Einschleppung und Übertragung von Infektionskrankheiten fehlt und weil schließlich die Schulzeit eine kürzere ist, begegnet in industriellen Dörfern sowie im großstädtischen Vorortgebiet durchaus andersartiger Beurteilung. In solchen proletarischen Wohngebieten ist oft, ebenso wie in der Großstadt, die Schule der einzige Ort, der den Kindern einen hygienisch einigermaßen einwandfreien Aufenthalt zu gewähren in der Lage ist. Diese muß dann einen Ausgleich bieten für die durch Wohnungsnot und Armut ungünstigen häuslichen Verhältnisse, für das Fehlen freigelegener und von Verkehrsfahren unbedrohter Spielplätze, sie muß ferner der Tatsache Rechnung tragen, daß eine stark fluktuierende oder mit Nachbarwohngebieten eng zusammenhängende Bevölkerung häufig Infektionsherde enthält, die, im Gegensatz zum ländlichen Dorf, weder der Schulleitung noch der staatlichen oder kommunalen Gesundheitsaufsicht vor Ausbruch einer Schulepidemie bekannt geworden sind. Es wächst daher mit der Industrialisierung und mit der Annäherung wachsender Städte die Notwendigkeit zu Schulhausneubauten, unabhängig von der zahlenmäßigen Bevölkerungszunahme. Es steigen ferner die an solche Neubauten vom Hygieniker zu stellenden Ansprüche, die denen der städtischen Schulen angenähert werden müssen.

In den Städten findet sich in großer Zahl die zweite Gruppe, Großschulen aus vorhygienischer Periode, einer Bauzeit bis in die neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts hinein. Äußerlich sind diese Bauten meist kenntlich durch die gleiche Lieblosigkeit und den gleichen Mangel an Geschmack, der auch die anderen rein zweckhaft gerichteten architektonischen Produkte dieser Zeit schnellsten Emporwachsens der Großstädte charakterisiert. Backsteinbauten, düster und kasernenhaft wie die unmittelbar sie umlagernden Massenmietfhäuser, eingeeengt und mit wenig geräumigen, staubigen oder steinigen kahlen Höfen umgeben, mit einer irgendwo unorganisch angeklebten Turnhalle und in der Hofecke angebrachter Klosethäuschen bieten sie oft ein Bild erschreckender Unfreundlichkeit. Das Fehlen eines städtebaulichen Gesamtplans der in damaliger Zeit neuentstandenen Stadtteile kerkert die Schulen lichtarm und dem Verkehrslärm preisgegeben in die Umgebung hoher Häuser und behindert spätere Ausdehnung und Verbesserung. Wenn auch

durch nachträgliche Einbauten von Wasserleitung, moderner Beleuchtung, Wasserklosetts u. dgl., durch Neuanstrich der Wände, Auswechslung des Gestühls und Ausschaltung einzelner Klassenräume zum Zwecke der Schaffung notwendiger Nebenräume eine gewisse Verbesserung möglich war und hygienisch unmittelbar bedrohliche Mißstände ausgeschaltet werden konnten, so ist doch an Lage, Bauplan und Gesamtcharakter des Gebäudes nichts zu ändern. Lediglich eine Verringerung der im Gebäude untergebrachten Klassenzahl durch Belegung von Räumen einer bei Stadtvergrößerung an der Peripherie des gleichen Stadtteils entstehenden Nachbarschule vermag wesentliche Verbesserungen zu schaffen, stößt aber während der noch für die nächsten Jahre andauernden, gegenwärtigen Nachkriegswelle gesteigerter Schülerzahl auf zunächst unüberwindliche Schwierigkeiten.

Um die Jahrhundertwende begann die hygienische Befassung mit Schulfragen einen, trotz vieler Divergenzen der Anschauungen im einzelnen, doch einigermaßen einheitlichen Standard der an ein Schulhaus zu stellenden Anforderungen zu schaffen. Die Schulhygiene war lange Zeit, ehe sie zur heutigen Schülerhygiene wurde, überwiegend Schulhaushygiene. Die ältere Literatur über eine Fülle von Einzelfragen, z. B. Belichtung, Lüftung, Schulbänke, ist fast unübersehbar. Wie für ein neu in Angriff genommenes Arbeitsgebiet nahe liegend, schießen die damaligen Forderungen oft weit über das Ziel hinaus und zeigen einen zuweilen minutiösen Dogmatismus in Fragen, die uns heute teils weniger bedeutsam erscheinen, z. B. die vielumstrittene Distanzfrage der Schulbänke, teils nach den inzwischen gesammelten Erfahrungen durch einfache, billige und naheliegende Hilfsmittel eine praktischere Lösung finden, als durch komplizierte und kostspielige Konstruktion, z. B. im Gebiet des Lüftungswesens. Es darf bei der Beurteilung der älteren schulhaushygienischen Anschauungen die inzwischen eingetretene grundsätzliche Änderung des ärztlichen Standpunkts zum Schulproblem nicht übersehen werden. War doch ausschlaggebende Ursache der Einführung einer Schulgesundheitspflege die Überzeugung von der Schädlichkeit der Schule und ihres Unterrichts an sich. Zahllose Erkrankungen, die wir heute als konstitutionsbedingt oder überwiegend als Folge pathologischer Vorgänge des Kleinkindesalters und noch früherer intra- oder extrauteriner Lebensperioden anzusehen gelernt haben, z. B. Kurzsichtigkeit, Wirbelsäulenverbiegungen, Drüsentuberkulose, Neuropathie, wurden kritiklos so aufgefaßt, als ob ein bis dahin gesundes Kind unter einem unphysiologischen Zwange durch Gesetz zu leiden verpflichtet sei. Ebenso wie wir heute einen einwandfrei und kindgemäß aufgebauten Schulunterricht als für die — auch gesundheitliche — Entwicklung des Normalkinds notwendige und zweckmäßige Maßnahme ansehen, schreckt uns die Schule auch nicht mehr in dem früheren Maße als Herd von Infektionskrankheiten. Wir wissen, daß Kinderansammlungen nicht nur in der Schule, sondern auch in Straße und Haus, dort aber gänzlich unkontrollierbar, stattfinden, daß eine Schulschließung für die Verbreitung einer Seuche durch das Gesamtgebiet einer Stadt deshalb oft weit mehr Schaden als Nutzen stiftet; wir haben die in der Schule gegebene Kontrollmöglichkeit sogar als wirksamstes Mittel zu Überwachung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten nicht nur der Schüler, sondern mittelbar der Gesamtbevölkerung, auszuwerten gelernt. Das Schlagwort von der Überlastung des Schülers war das Erklärungsprinzip für die mannigfachsten nervösen

und körperlichen Prozesse. Mit besonderem Mißtrauen stand die Ärzteschaft den Einflüssen des Schulturnens gegenüber, dessen Wirksamkeit gerade bei den schwächlichsten und daher turnbedürftigsten Schülern oft durch weitestgehende ärztliche Befreiungsbereitschaft illusorisch gemacht wurde. Von seiten der Schule wurde dieser Anschauung von der Gesundheitswidrigkeit der Schuleinflüsse bis zu einem gewissen Grade Berechtigung gegeben durch eine Unterrichtsform, die weder in körperlicher noch in geistiger Beziehung auf biologischer Erkenntnis des Erziehungsobjekts, des Kindes, fußte, in stundenlanger, krampfhaft ruhiger Sitzhaltung das Kind anstrengte und im körperlich-turnerischen wie im geistigen Lernen die Spontaneität und den freien Betätigungsdrang des Kindes zugunsten schematischer Stoffaneignung unterdrückte. Aus dieser beiderseitigen geistigen Grundeinstellung will sowohl die schulhygienische Literatur der damaligen Zeit, wie ihr Ergebnis, das städtische Vorkriegsschulhaus seit der Jahrhundertwende, verstanden werden. Unter den dieser Periode angehörigen Bauten finden wir zahlreiche, die äußerlich und innerlich noch heute Schmuckstücke der Städte darstellen. Inwieweit wir, abgesehen von dem architektonischen Zeitgeschmack, bei Neubauten von ihrem Vorbild heute aus pädagogischen wie schulhygienischen Gründen abzuweichen haben, indem wir manches als entbehrlich oder einer Einschränkung zugänglich, manches dagegen als den weitergehenden Bedürfnissen gegenwärtiger Erziehungsauffassungen nicht ausreichend entsprechend bezeichnen müssen, wird Gegenstand der Prüfung dieses Aufsatzes sein.

Die Nachkriegszeit brachte eine weitgehende Umstellung der herrschenden Auffassungen über Wesen und Aufgaben von Erziehung und Unterricht, teils als Ausreifung alter, von Ärzten und Schulreformern längst vertretener Forderungen, teils als Teilerscheinung der kulturellen Gesamtneuorientierung, die unserem Zeitalter ihre Prägung verleiht. Ebenso wie die Medizin in der Konstitutionsforschung den Weg zum Individuum zurückfand und dies in seiner körperlich-seelischen Totalität zu erfassen bestrebt war, läßt sich die Richtung der Pädagogik kurz kennzeichnen als Erforschung des Kindes und seiner seelisch-körperlichen Reaktionsart als Ausgangspunkt einer von innen heraus, unter Weckung eigener Kräfte, die natürliche Individualentwicklung unterstützenden Methodik. Das Streben zum Ganzen, nicht als ein vom einzelnen aus zu erreichendes synthetisches Ziel, sondern als Ausgangspunkt der Betrachtungsweise, vielleicht das wesentlichste Merkmal der modernen wissenschaftlichen Grundgesinnung gegenüber der Vorkriegsepoche, gliedert auch das Schulwesen in den sozialen Gesamtkörper als abhängiges und mitwirkendes Glied ein und verleiht ihm engere Beziehungen zu anderen Teilgebieten des täglichen Lebens und der Verwaltung. Alles dies wirkt sich in stärkstem Maße in den an das neuzeitliche Schulhaus zu stellenden Anforderungen aus. Der Hygieniker muß sich mit dieser neuartigen Vorstellungswelt und Arbeitsweise auch als Grundlage der von ihm aufzustellenden Einzelforderungen vertraut machen. Sie ist zunächst kurz zu umreißen.

Pädagogische Grundlinien sind in einer Periode des Werdens nur in allgemeinsten Hinsicht als Allgemeingut der Anschauungen aufstellbar. In Einzelfragen sind sie heute noch so weitgehend umkämpft, daß oft selbst der tatsächlich erreichte einheitliche Ausgangsboden erst nach Abstraktion des Unwesentlichen in der Fülle der Literatur kenntlich gemacht werden kann.

Wenn die Schulerziehung vom Kinde und seiner inneren Gesetzmäßigkeit ausgehen will, so muß sie sich zunächst erinnern, daß jede Entwicklungsepoche des Menschen sowohl körperlich wie geistig sich von dem Bilde des erwachsenen Menschen durch charakteristische Wesenseigentümlichkeiten unterscheidet und das Kind keineswegs ein verkleinertes und unfertiges Abbild des Erwachsenen ist. Das Schulkind hat, wenn es aus sich heraus gefördert werden soll, Anspruch darauf, aus seiner eigenen Natur heraus zu sein und soll nicht Erwachsene kopieren. Die disziplinäre Übertragung von Forderungen, die an Erwachsene gestellt werden können und seiner Anschauungswelt entsprechen, auf den Schulbetrieb, sowie dementsprechend die volle Angleichung von Schulhäusern an Arbeitsstätten der Erwachsenen, bildete in der Schule der Vergangenheit eine wesentliche Teilursache gegenseitigen Nichtverstehens von Lehrern und Schülern, das durch die Methode des Zwangs ein für beide Teile oft unbefriedigende Überbrückung fand. Schulhaus und Erziehung sind jugendtümlich zu halten. Aus dieser Forderung ergibt sich zunächst die scharfe Unterscheidung einer erst nach Ausbildung der geistigen Gesamtpersönlichkeit zulässigen rein intellektuellen, passiv übernehmenden Lerntätigkeit, wie sie in der Berufsausbildung im Vordergrund steht, und dem aus kindlichem Spieltrieb unter Anregung spontanen, aktiv handelnden Fortschreitens sich entwickelndem, den Lehrstoff selbst erarbeitenden Arbeitsschulprinzip. Beide Extreme bilden zeitlich und methodisch den Anfangs- und Endpol der Schulerziehung. Der Stoff steht anfänglich hinter der Weckung der Lern- und Arbeitsfähigkeit, er ist zunächst nicht Ziel, sondern Mittel, bis das Kind eine breite Basis zur Aufnahme des Stofflichen sich selbst geschaffen hat. So wird das Verhältnis vom Lehrer zum Schüler aus dem Abstand des Wissenden vom Unwissenden zur Arbeitsgemeinschaft. So wird äußerlich das Symbol dieses Abstandes, das Katheder, überflüssig, um so mehr, als der Vortrag an Bedeutung gegenüber der freien Aussprache verliert; so werden ferner Schulgestühl und Raumform nicht mehr das Vorbild des Hörsaals, sondern dasjenige des frei gruppierten Familienzimmers zugrunde zu legen haben. Die gemeinsame Erarbeitung in freier Werkschule verwandelt den Klassenverband aus einem zufälligen Nebeneinander gleichzeitig lernender Einzelschüler in eine sich gegenseitig bedingende, ausgleichende und fördernde Arbeits- und Lebensgemeinschaft. Soll diese alle in ihr ruhenden Möglichkeiten wechselseitiger Bereicherung tatsächlich erschöpfen, so darf sie als soziale Gruppe nicht Halt machen an den zufälligen Grenzen der Erarbeitung des jeweiligen Klassenlehrstoffs, sondern muß die Gesamtheit des kindlichen Erlebens zu umfassen streben. Raumgestaltung und Unterricht hat dem kindlichen Gemütsleben und der Weckung und Betrachtung individueller Sonderinteressen zu dienen, aus dem kühlen und zwar zweckmäßigen, aber unerfreulichen Lehrraum wird ein Lebensraum des Kindes. Gleichzeitig wird der Schulbegriff im engsten Sinne des Wortes gesprengt. Will der Lehrer Wesen und Eigenart des Kindes aus ihm selbst entwickeln, so bedarf er nicht nur des Studiums seiner seelisch-körperlichen Konstitution, sondern auch der Kenntnis von deren außerschulischen Umweltbedingungen. Deren Erforschung führt ihn zur notwendigen laufenden Zusammenarbeit mit Jugendamt und Gesundheitsamt und deren fürsorgerischen Feststellungen, mit den Eltern, mit den Vereinen, denen das Kind einen Teil seiner Freizeit widmet und deren geistigen und körperlichen Umbildungseinflüssen es

ausgesetzt ist. Erfährt somit die Tätigkeit des Lehrers eine Erweiterung im sozialfürsorglichen Sinne, so ist andererseits die Einbeziehung von Horten, von Diensträumen für Schularzt und Fürsorge, die Aufsaugung mancher Privatbetätigungsformen der Kinder in den räumlichen Kreis und damit in die Einflußsphäre der Schule für neue Schulbauten nicht nur ein Postulat der Sparsamkeit im Sinne vielseitigster Gebäudeausnutzung, sondern auch ein Ergebnis des Schulzwecks. Die Lebensnähe des Unterrichts äußert sich nicht nur in seiner Methode, sondern auch im Stoff und in den Lehrmitteln. Die unterrichtliche Verwertung von Film und Radio liegt in der gleichen Linie wie Verkehrs- und Werkunterricht, Koch- und Säuglingslehre, sowie Bürgerkunde und Gesundheitsunterricht. Eine volle Auswertung der im Schulhaus infolge solcher Anforderungen investierten Möglichkeiten für Zwecke der Volksbelehrung führt auf Wege, die, zunächst von Elternbeirat und -versammlung ausgehend, die Bedeutung des Schulwesens über den Kreis der Schüler selbst erweitern. So kann die Schule zum regionalen kulturellen Zentrum werden und in ihrem Einfluß auch nach der Schulentlassung fortwirken.

Die Anerkennung der körperlichen Erziehung nicht nur als gesundheitliches Sonderziel, sondern als vollberechtigte Gesamterziehungsmethode auf dem Wege zur Persönlichkeit liegt im Zuge dieser auf Ganzheit gerichteten Entwicklung. Der Kampf um die tägliche Turnstunde ist theoretisch abgeschlossen, wenn auch die tatsächliche Durchführbarkeit zur Zeit noch meist durch die räumlichen Möglichkeiten in den vorhandenen Schulbauten behindert wird und daher generelle gesetzliche Bestimmungen noch eine Unmöglichkeit darstellen. Der Begriff „Turnen“ wird dabei nicht im Sinne des Spießschen Schulturnens aufgefaßt, sondern als die Gesamtheit der Leibesübungen, die dem jeweiligen Alter angepaßt ist. Was hierzu gehört, ist eine noch im Flusse befindliche Frage, zu der bei der Einzelbesprechung der hierfür vorzuziehenden Räumlichkeiten Stellung zu nehmen sein wird. Auch die Körperpflege ist Arbeitsunterricht mit dem Ziele der Schaffung hygienischer Lebensgewohnheiten durch Übung und Gewöhnung. Bei der Einrichtung von Wasch- und Badeeinrichtungen, Klosetts, Garderoben u. a. ist daher nicht nur die Zweckmäßigkeit für die unmittelbare Verwendung im Schulbetrieb zu beachten, sondern auch die große Rolle, die eine Verankerung hygienischer Lebensgewohnheiten für größere Ziele der Volksgesundheitspflege zu spielen vermag. Man mag die Ergebnisse der hygienischen Volksbelehrung bei Erwachsenen noch so optimistisch bewerten, wirklich durchgreifend im Erfolg kann nur die Erfassung des Nachwuchses sein, der allerdings auch schon während seiner Kinderzeit durch Mitgebrachtes aus der Schule schon die derzeitige Elterngeneration vielfach stärker mittelbar beeinflußt, als dies durch den Versuch unmittelbarer Lehreinwirkung auf Erwachsene möglich zu sein pflegt.

Der Schulhygieniker sieht sich im Grundzug dieses neuen Schulgeistes seiner eigenen biologischen Arbeitsweise gegenüber. Das Arbeitsschulprinzip ist identisch mit dem Aufbau etwa eines sportlichen Trainings unter ärztlicher Leitung. Die Konstitution als Ausgangspunkt für die Behandlung, die Auswertung der psycho-physischen Zusammenhänge im körperlich-seelischen Gesamtunterricht könnten als unmittelbar von biologisch-medizinischen Erfahrungen herübergenommen erscheinen, während in Wahrheit diese Konvergenz der Prinzipien den Ausdruck einer im pädagogischen wie im ärztlichen

Arbeitsgebiet gleichermaßen wirksamen geistigen Entwicklung zur Totalität von Zielsetzung und Arbeitsmethode darstellt. Da der Arzt jedoch infolge seiner Methodik allein imstande ist, wesentliche Teile des Gesamtbildes eines Kindes zu erkennen und dem Lehrer zu vermitteln, so wird seine Fachkenntnis auch — über sein unmittelbar gesundheitliches Interesse hinaus — zu einer unentbehrlichen Ergänzung für die Arbeit des Lehrers, insbesondere auf dem Gebiete der körperlichen Erziehung. Begriff und Zuständigkeit des heutigen Schularztes geht also wesentlich über diejenige seines Vorläufers um die Jahrhundertwende hinaus, zumal wenn er, wie in den Großstädten überwiegend, gleichzeitig als Beauftragter der sozialen städtischen Ämter, Träger der sozialhygienischen und gesundheitsfürsorglichen Kenntnis der Einzelfälle ist. Wie im Individuellen, gilt dies im Generellen. Auch für den Arzt ist das Schulhaus nicht lediglich der Ort unterrichtsmäßiger Ausbildung, sondern für sehr viele Kinder der einzige überhaupt vorhandene hygienisch einwandfreie Lebensraum. Auch für ihn ist seine Gestaltung zum Zentralpunkt des kindlichen Gemeinschaftslebens auch außerhalb der eigentlichen Schulzeit eine Verringerung mancher Gefahren. Wenn die Schule ausgleichend wirken soll für umweltbedingte Gesundheitsschädigungen, wenn ihr Leben und die in ihr geübte körperliche Erziehung ihre Zwecke erreichen soll, so fällt dem Arzt ein wesentlicher Teil der Verantwortung für die zu schaffenden räumlichen Voraussetzungen zu. Den Schritt vom Kind zur Volksgemeinschaft hat — lange vor der Pädagogik — die Entwicklung des Schularztwesens längst getan. Hat doch unsere gesamte sozialhygienische Erfassung der Bevölkerung zeitlich und sachlich ihren Ausgang genommen von der bewußten Verwertung der Zusammenhänge zwischen Schulkind und Familiengemeinschaft. So darf sich der heutige Schulhygieniker auch in den Schulbaufragen nicht mehr darauf beschränken, Berater und Kritiker im Technischen der Durchführung zu sein. Er hat vielmehr die Verantwortung, mit aufzubauen an der neuen Lebensgestaltung des Kindes in allen ihren Teilen und äußeren Voraussetzungen, ausgehend von einem besonderen Blickpunkt, einmündend jedoch in das gleiche Ziel, das auch dem Pädagogen vorschwebt.

Es könnte nach alle dem so scheinen, als sei die schulhygienische Fragestellung für den Schulhausbau leicht zu lösen, indem man einerseits die alten schulhaushygienischen Forderungen auf Grund der vorliegenden praktischen Erfahrungen und der Fortschritte der Wissenschaft auf einen neuen Stand zu korrigieren, andererseits zusätzlich diejenigen Forderungen anzufügen habe, die sich aus der neuen Richtung der Schultätigkeit, dem Umfang und der Art der gewünschten körperlichen Erziehung, sowie aus der Erweiterung auf allgemeinere soziale Aufgaben ergeben. Den gesteigerten Ansprüchen in pädagogischer und hygienischer Hinsicht, zwangsläufig noch vermehrt durch gesetzliche Vorschriften über Spezialunterrichtszweige, Gabelung von Schulsystemen zum Zwecke differenzierter Fachvorbildung, Höchstkinderszahl für die Klasseneinheiten, Ausbau der Fortbildungsschulen in Spezialfachschulen, steht jedoch die Beschränkung öffentlicher Mittel als unabänderliche Tatsache gegenüber. Idealforderungen aufzustellen, ohne den gegebenen Verhältnissen Rechnung zu tragen, wäre eine müßige akademische Spielerei, die die große Gefahr mit sich bringen würde, den Arzt als den Vertreter utopischer Forderungen zur praktischen Einflußlosigkeit zu verurteilen und damit Schaden statt Nutzen

den von ihm verfolgten Zielen zu bringen. Die daraus sich ergebende Selbstbesinnung ist jedoch auch auf allen anderen Gebieten für den kommunalen Hygieniker die Voraussetzung seiner gesamten Tätigkeit. Der Wesensunterschied zwischen der Arbeit des experimentellen Hygienikers und derjenigen des Vertreters des praktischen öffentlichen Gesundheitswesens kann gar nicht klar genug fixiert werden. Der erstere prüft neue Wege und fordert das als das Beste, was im Vergleich mit anderen Einrichtungen sich ihm als das hygienisch Vorteilhaftere ergibt. Der letztere dagegen, als Wahrer der Volksgesundheit, eng vertraut mit allen den vielseitigen Anforderungen des täglichen Lebens, in dem er selbst als tätiges Glied steht, muß dem jeweils Vordringlichen das nur Erwünschte preisgeben und findet in dieser Entscheidung den verantwortungsvollsten Teil seiner Tätigkeit. Er muß, um positive Arbeit leisten zu können, nicht als Anwalt eines Sondergebietes, sondern als objektiver Richter zwischen der Vordringlichkeit der vielen hygienischen Nöte und Bedürfnisse einer Volksgemeinschaft auftreten. Er muß in deren Vielheit selbst den notwendigen Ausgleich darstellen, wobei er auch von hygienischen Anforderungen an sich Berechtigtes dann opfert, wenn es die auch in seinem Sinne bestmögliche Gestaltung der Gesamtverwaltung durch unlukrativen Aufwand von Mitteln, die an anderer Stelle notwendiger gebraucht werden, beeinträchtigen würde. Nur das volle Bewußtsein der Verantwortlichkeit schützt die Vorschläge des Hygienikers davor, daß man über sie auch in ihrem notwendigsten Teile als über zu weitgehende Sonderwünsche hinweggeht. Oft genug muß und kann er selbst es sein, der in hygienischen Sonderfragen des Schulbaus auf Grund seiner kritischen Sachkenntnis gewisse Wünsche der pädagogischen und Baufachleute als entbehrlich ablehnt, so wünschenswert ihm auch ihre Erfüllung scheinen möge. Gilt diese Aufgabe des Hygienikers allgemein, so doch ganz besonders in einer Zeit ernstesten Sparzwangs, in der selbst die nötigsten Bauten den größten Schwierigkeiten begegnen und nur unter der Voraussetzung stärkster Beschränkung auf das Allernotwendigste verantwortet und finanziert werden können. In einer Notzeit, in der beispielsweise die überall ansteigende Krankbettennot nicht oder nur durch Notmaßnahmen im Krankenhausbau behoben werden kann, in der die schweren gesundheitlichen Folgen der Wohnungsnot nur langsam, oft gar nicht, durch Wohnungsneubautätigkeit abgestellt werden können, in der das Erwerbslosenproblem, auch bezüglich Vermeidung ernstester Gesundheitsgefahr für die betroffenen Familien, das öffentliche Wohlfahrtswesen vor fast unerfüllbare Aufgaben stellt — in einer solchen Zeit muß auch der Hygieniker, selbst vom engsten Fachstandpunkt aus, die Erbauung von Schulpalästen trotz ihrer hygienischen Vortrefflichkeit auf das entschiedenste als unverantwortlich ablehnen. Die Schulbautätigkeit nach dem Kriege schwankt zwischen den Extremen unbrauchbarer, auf kurze Sicht gestellter Flickbehelfe durch Baracken und Aufstockungen, wie sie in der unmittelbarsten Nachkriegszeit Ausdruck der Not waren, und Prachtbauwerken, teilweise auch kleinster Gemeinden, deren Schilderung und Abbildung in der bautechnischen Fachliteratur der Verherrlichung ihrer Erbauer bestimmt ist, die aber doch keinesfalls richtunggebend für die Deckung des Notbedarfs eines auf lange Jahrzehnte verarmten Volkes sein dürfen. Wir werden uns daher auch im folgenden, im Bewußtsein der praktischen Aufgabe unserer Untersuchungen, der Schilderung und Abbildung solcher Musterbauten enthalten. Wir glauben vielmehr,

in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen einer an Schulbauten herantretenden Gemeinde, das Ziel der hygienischen Mitwirkung bei den Einzelfragen präzisieren zu sollen als Herausarbeitung des trotz aller Finanznot Unentbehrlichen und als Auswahl des am wenigsten kostspieligen Weges zu dessen Erstellung. Bei dieser Beschränkung sind wir sicher, daß der für hygienische Gestaltung des Schulhauses getriebene Aufwand eine werbende Kapitalanlage darstellt, da sie den Eintritt gesundheitlichen Schadens mit seinen wirtschaftlichen Folgen für Volkswirtschaft und Öffentlichkeit vermeiden hilft. Wir werden uns ferner — unter Verzicht auf technische Einzelfragen aus dem Gebiete des Baufachmanns und der Schulverwaltung — auf das hygienische Fragengebiet beschränken und auch innerhalb dessen alles das übergehen, was längst anerkanntes Allgemeingut hygienischer Kenntnis und hinreichend abgehandelter Gegenstand jedes Lehrbuchs der Hygiene ist.

## B. Spezieller Teil<sup>1</sup>.

### 1. Baugelände und Baugestaltung.

Die Auswahl des Bauplatzes wird wesentlich von der Frage bestimmt, ob es sich bei dem geplanten Neubau um eine Anlage in einem völlig neuen Stadtviertel handelt, dessen städtebauliche Planung aus einem Guß, ungehemmt von bereits vorhandenen Straßenzügen, nach einheitlichen Gesichtspunkten erfolgen kann, oder ob lediglich Einwohnerzahl und Größe eines bestehenden Stadtviertels durch seine Zunahme die Schaffung einer neuen Schule erfordert. Der erstere Fall wird im allgemeinen lediglich im Rahmen großzügiger städtischer Kleinwohnungssiedlungen Gegenwartsbedeutung haben, während er bezüglich in weitere Zukunft tendierender, heute jedoch noch nicht baureifer, städtebaulicher Richtlinien und Entwürfe den Regelfall darstellen dürfte. Der letztere, ungünstigere Fall, bei dem städtebauliche Planlosigkeit vergangener Zeiten auf lange hinaus der freien Planung Hemmungen auferlegt, ist derjenige, der bei der Mehrzahl gegenwärtiger Bauaufgaben in Großstädten vorliegt.

Über das bei städtebaulich freier Planung zweckmäßigste Verfahren besteht bei allen neueren Autoren grundsätzliche Übereinstimmung der Auffassungen. Die Schule muß von Verkehrslärm und aufgewirbeltem Straßenstaub möglichst weit entfernt liegen, darf in ihrer nächsten Nachbarschaft in der freien Zufuhr von Licht und Luft nicht durch hohe Gebäude beeinträchtigt werden und soll von ausreichenden, im Grünen liegenden und mit Bäumen umstandenen Turn- und Spielflächen umgeben sein. Ferner soll durch einigermaßen zentrale Lage ein allzulanger Schulweg von einigen Teilen des Schülerrekrutierungsgebietes vermieden und der Schulweg selbst, insbesondere in seinem der Schule nächstgelegenen und daher nach Schulschluß größere Schülerkonzentrationen aufweisenden Teile, außerhalb des Hauptstraßenverkehrs mit seinen Gefahren gehalten werden.

Die Größe des Bauplatzes wird von Wolf mit 20 000 qm für eine 24klassige

<sup>1</sup> Soweit keine anderen Literaturangaben, entsprechen die Angaben den Referaten von Schnell, Stahl und Wolf auf der Jahresversammlung 1929 des Deutschen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege und der technischen Oberbeamten deutscher Städte (a. a. O.), die im Auftrage des Vereins technischer Oberbeamten zu gemeinsamen Richtlinien für Zwecke des Städtetags ausgearbeitet wurden.

Schule beziffert. Rudert verlangt 25 000 qm für 16 Klassen, die Denkschrift des Leipziger Lehrervereins 27 000 qm für 24 Klassen, Gottstein 3,5—4 qm pro Schulkind. Es ist interessant, in wie hohem Maße die Mindestforderungen eines so erfahrenen Schulhygienikers wie Gottstein hinter den Forderungen von Lehrerseite zurückbleiben. Wollen wir über die Gottsteinschen Mindestforderungen im Sinne der an sich berechtigten weitergehenden Wünsche hinausgehen — wie es seitens der Mehrzahl der Städte bei ihren Schulbauten der letzten Jahre geschah —, so muß die Freifläche, gegenüber deren Größe die Bauart des Gebäudes selbst relativ irrelevant ist, wenig kostspielig sein, sie muß auch aus anderen als rein schulbedingten, städtebaulichen Gründen ihre Ausdehnung verantworten können und sie darf nicht zu hohe Straßenanliegerkosten erfordern. In der aufgelockerten Bauweise moderner Siedlungen läßt sich dieses Ziel erreichen, wenn die Schule inmitten eines, auch anderen Zwecken dienenden Gesamtgrünflächenkomplexes eingelagert wird. Diese Grünfläche dient der Erholung der Gesamtbevölkerung, enthält Dauerkleingärten und insbesondere Sport- und Spielplätze. Diese letzteren sind in älteren Städten meist unorganisch nachträglich in den Bebauungsplan eingegliedert und dort, wo sie in großzügiger Anordnung zu größeren Komplexen vereinigt sind, stark peripher und daher für die kurze Erholungszeit der arbeitenden Bevölkerung schwer erreichbar gelegen. Bilden sie jedoch in den Neusiedlungen einen Teil der Grünanlagen, die in Gürteln oder Streifen organisch eingegliedert sind, so ergibt sich die Zweckmäßigkeit ihrer räumlichen Verbindung mit dem für den gleichen Wohnbezirk vorzusehenden Schulbauplatz. Sie schützen dadurch einerseits, zumal sie während der Schulstunden meist von der übrigen Bevölkerung nicht benutzt werden, die Schule vor Lärm und großstädtischer Luftverschlechterung, gewähren andererseits die Möglichkeit voller Ausnutzung dadurch, daß sie während der Vormittagstunden den Schulen zur Verfügung stehen. In Anlage und Unterhaltung sind sie wesentlich billiger als die meist stark abseits liegenden Stadien, die mehr der Verkehrswerbung der Städte durch Heranziehung großer Wettkämpfe dienen, als daß sie die zweckmäßigste Form der Erholungsfürsorge für eine großstädtische Bevölkerung darstellten. Durch solche Vereinigung läßt sich der für Schulzwecke tatsächlich zur Verfügung stehende Raum noch wesentlich über die Forderungen der Lehrerschaft hinaus erhöhen, ohne daß für reine Schulzwecke ein im übrigen unlukrativer und nicht voll ausgenutzter Flächenraum zur Verfügung gestellt zu werden braucht. Die Schule gewinnt damit ohne Mehrkosten der Gesamtverwaltung die Möglichkeit der Mitbenutzung auch solcher Einrichtungen, die für sie selbst als zu weitgehende Forderungen abgelehnt werden müßten, z. B. sportlich einwandfreie Aschenlaufbahnen, Fußballplätze usw. Die Umlagerung der Schule mit Grünstreifen ist auch psychologisch, infolge der experimental-psychologisch nachgewiesenen Wirkung der grünen Farbe auf seelische Vorgänge, sowie infolge der größeren Freundlichkeit des Schulkomplexes und seiner Absonderung vom Großstadtag, von nicht geringer Bedeutung. Die Befruchtung des naturwissenschaftlichen Unterrichts durch unmittelbare Beobachtung, die intensivere Ausnutzung des im Komplex liegenden Schulgartens für Zwecke der körperlichen und geistigen Erziehung, sowie die Möglichkeit der Erteilung von Freiluftunterricht ohne besondere kostspielige Einrichtungen, ja sogar das Unnötigwerden der Errichtung von Waldschulen, sind weitere erhebliche Gewinne für den Schul-

betrieb. Das Fehlen von unmittelbaren Randstraßen an den Schulen vermeidet Verkehrsgefahr und Anliegerkosten. Der in Mannheim auf Vorschlag Zislers unternommene praktische Versuch, nämlich die Errichtung des Fröbelseminars inmitten des Schloßparks, hat entgegen zahlreichen anfänglichen Befürchtungen auch die ästhetische Unbedenklichkeit einer Vereinigung von Schule und Parkanlagen ergeben. Nur in der aufgelockerten, von Grünstreifen unterbrochenen Bauart von Neusiedlungen ist ferner die Forderung auf Verminderung der Verkehrsgefahr der Schulwege selbst erfüllbar. Während in älteren Stadtteilen die Hauptverkehrsadern seitens der Schüler oft für ihre Wege benutzt werden müssen, brauchen sie in solchen Siedlungen lediglich gekreuzt zu werden, während der Weg selbst überwiegend im Grünen zurückgelegt werden kann. Die Länge des Schulwegs in solchen Idealfällen glaubt Wolf bei Beschränkung der Schulsysteme auf höchstens 24 Klassen und entsprechender Dezentralisation der Bauten inmitten der Wohnviertel auf maximal 2 km einschränken zu können.

Bei Erweiterung oder Bevölkerungszunahme bestehender Stadtviertel ist eine solche günstige und dabei doch sparsame Totallösung nur in den Ausnahmefällen möglich, in denen im Bezirk ein größerer Park zur Verfügung steht, der sich zur nachträglichen Aufnahme des Schulgebäudes eignet. Der geschilderte Mannheimer Fall erweist, daß der in der Bevölkerung meist zunächst bestehende Glaube an die Unantastbarkeit von Parks nicht immer sachlich gerechtfertigt ist, und daß insbesondere in Zeiten des Sparzwangs an der unvoreingenommenen Prüfung solcher Möglichkeiten nicht vorübergegangen werden darf. Im allgemeinen wird man jedoch vor der Entscheidung stehen, entweder zur Erreichung des Ziels einer bezirksmäßig zentralen Schullage und eines einigermaßen für alle Schulbesucher gleichmäßigen Schulwegs auf die Vorteile der Freilage zu verzichten und einen zufällig sich bietenden, einigermaßen geeigneten Bauplatz zu benutzen, oder aber die Schule als Randschule weit außerhalb des Wohnzentrums zu verlagern. Wir geben in solchen Fällen der Randschule unbedingt den Vorzug. Sie allein ermöglicht die Erfüllung der Mehrzahl der hygienischen Wünsche ohne unnötigen Kostenaufwand und vermeidet die aus den alten Schulsystemen wohlbekannten Nachteile zentraler Lage in dichtbesiedelten, eng bebauten und verkehrsreichen Vierteln. Gesundheitliche Nachteile durch weite Schulwege in dem beschränkten Rahmen, wie sie innerhalb von Großstädten überhaupt in Betracht kommen, sind zwar theoretisch denkbar und in der Literatur vielfach als Tatsache vorausgesetzt, in Wirklichkeit aber von uns nie beobachtet. In den Ausnahmefällen, in denen besonders schwächlichen Kindern ein weiter Schulweg nicht zugemutet werden kann, oder die Art des Schulsystems — z. B. bei Hilfsschulen — schon im Grundschulalter die Zurücklegung ungewöhnlich großer Entfernungen aus den verschiedenen Teilen der Stadt her bedingt, gelingt es meist relativ leicht, ohne erhebliche Gesamtkosten durch Freifahrtscheine der Straßenbahn zu helfen. In London hilft man sich bei außerhalb der Stadt liegenden Freiluftschulen, ebenso wie bei Hilfsschulen und anderen Spezialeinrichtungen, durch Abholung der Kinder mit einem Autoomnibus von gewissen regionalen Sammelstellen aus. Die zentrale Lage der Schule im Wohngebiet stellt also zwar ein Postulat dar, keinesfalls aber ein solches von solcher Dringlichkeit, daß darunter die Lage und räumliche Ausstattung der Schule selbst leiden dürfte.

In der Baugestaltung sind 3 Grundtypen zu unterscheiden, denen die modernen Schulhausbauten anzugehören pflegen, und von denen jeder gewisse Vorteile in sich vereinigt: das Pavillonssystem, die Großschule in zweistöckiger Bauweise („Flachbau“) und die Großschule in dreistöckiger Bauweise („Hochbau“). Bauten von mehr als dreistöckiger Bauhöhe, wie sie unter den älteren Schulen nicht selten anzutreffen sind, besitzen alle zu erwähnenden Nachteile des Hochbaus in so gesteigerter Form, daß sie sich für Schulzwecke nicht empfehlen. Da sie auch in der neueren Literatur keine Befürworter finden, können sie aus unseren weiteren Überlegungen ausscheiden.

Dem Pavillonssystem, das eine durch Korridore verbundene Vielheit von einstöckigen Einzelhäuschen mit je 2—4 Klassen darstellt, sind bei rein hygienischer Betrachtungsweise eine Reihe von Vorteilen zuzusprechen. Die Vermeidung von Massenzusammenballungen von Schülern in einem Hause erschwert die Ausbreitung von Infektionskrankheiten und gestattet die Schließung einzelner Schulteile. Das leichtere und schnellere Verlassen der Schulzimmer gewährt den Schülern volle Ausnutzbarkeit der Pausen, während im Gedränge auf den Treppen eines Hochhaus für Aufsuchen von Schulhof und Klassenzimmer immer insgesamt etwa 4 Minuten verloren gehen können.

Die Durchführung eines Freiluftunterrichts bzw. das gelegentliche Verlegen des Unterrichts ins Freie während des Verlaufs einer Schulstunde wird aus gleichen Gründen begünstigt, ebenso das Verlassen des Hauses bei Feuergefahr erleichtert. Geräuschstörungen der einzelnen Klassen untereinander werden vermindert. Hinzu kommt als Vorteil die Verminderung dumpfer Schulluft, das Gefühl des Einzelheims für den Klassenverband gegenüber der Kaserne, sowie die Erleichterung des Ordnungsdienstes im Hause. Betriebstechnisch ist jedoch eine Pavillonaufteilung größerer Schulsysteme ungünstig, während sie andererseits der Schulverwaltung leichter als im geschlossenen Bausystem eine Angliederung neuer Klassen gestattet. Der erste Pavillon-schulbau in Deutschland rührt von Beuthner in Ludwigshafen her, weitere solche Vorkriegsbauten wurden in Großlichterfelde, Bingen und Posen errichtet. Im allgemeinen vermochte sich jedoch das System, das der Vorkriegsbauweise im Wohnungswesen nicht entsprach und sich daher nur ausnahmsweise städtebaulich eingliedern ließ, außerdem aber erhebliche Grundstückskosten erforderte, nicht durchzusetzen. Anders liegen die Verhältnisse in neuzeitlichen Flachsiedlungen, die entsprechend ihrem Baucharakter vielfach den Pavillonbau geradezu fordern und in denen bei Eingliederung in das Grundflächensystem die Kosten des bebauten Platzanteils im Verhältnis zu der an sich vorzuziehenden Gesamtfläche nicht entscheidend ins Gewicht fallen. In neuerer Zeit hat insbesondere May unter der Bezeichnung „Freiflächenschule“ Gruppen von Klassen in Sonderbauten zusammengefaßt, die durch einen offenen oder geschlossenen Korridor miteinander und mit dem Verwaltungsbau verbunden sind. In diesem liegen Turnhallen, Festsaal, Bürozimmer, Kurszimmer und Werkräume. Die Kosten dieser beispielsweise in den Frankfurter Vororten Bornheim, Praunheim und Niederursel errichteten Schulen liegen 10—12% über denen der Hochbauschule. Ein Teil dieser Kosten beruht jedoch auf dem teuren Preis des Baugeländes, ein anderer Teil konnte nach Mays Ansicht dadurch von der Bausumme in Abzug gebracht werden, daß die verringerten Unterhaltungskosten der Grünfläche kapitalisiert wurden. Nach Goldschmidt

hat sich bei einem eingeschossigen Schulhausneubau in Magdeburg-Rothensee, bei dem jede Klasse ein 100 qm großes Gartengrundstück besitzt, sogar ergeben, daß gegenüber dem Kostenanschlag eines dreigeschossigen Hochbaus nur eine ganz unwesentliche Verteuerung eintritt, die lediglich zu Lasten des Grundstückserwerbs geht. Goldschmidt kommt demgemäß in Würdigung der Vorzüge des Flachbaus zu dessen dringender Empfehlung für baulich entsprechend gestaltete Ortsteile von Städten, sowie für ländliche Bezirke. Dem entspricht die Auffassung von Wolf, daß bei Vorhandensein eines hinreichend großen Geländes die Baukosten sich im allgemeinen eher niedriger als höher stellen, weil mancherlei Einschränkungen leichter durchzuführen sind als beim Zentralsystem.

Die Vorteile des Pavillonsystems gegenüber der mehrgeschossigen Bauweise gelten innerhalb der letzteren sinngemäß für das Verhältnis vom Flachbau zum Hochbau. Hinzu kommt, daß, abgesehen vom Zeitverlust, das häufige Treppensteigen bis zum 3. Stockwerk von manchen blutarmen oder schwächlichen Kindern schlecht vertragen werden könnte, eine Befürchtung Selters, für die wir jedoch in eigener schulärztlicher Erfahrung nie eine Bestätigung finden konnten. Dem zweifellos bestehenden Vorteil des Flachbaus stehen, auch wenn man vom Geländepreis absieht, die höheren Kosten des Baus gegenüber. Allerdings ist der Kostenunterschied nicht so groß, daß er allein den Ausschlag geben könnte. Wenn sich z. B. bei der nach gleichartigen Gesichtspunkten erfolgten Veranschlagung eines Großschulsystems in Halle die Kosten einer bei zweistöckiger Bauweise mit 43000 Mk. errechneten Klasseneinheit durch den Übergang zu dreistöckiger Bauart nur um 2000 Mk., d. h. um wenig mehr als 4% ermäßigen ließen, so glauben wir diesen Gewinn für geringer als den Verlust der Vorzüge des Flachbaus ansehen zu dürfen, zumal die relativ größere Dachfläche entweder durch Anbringung von Oberbelichtung oder durch Benutzung des Daches zu Freiluftunterrichtszwecken vorteilhafte Verwendung finden kann. Ob der Preis des Baugeländes wesentlich mitspricht, richtet sich nach örtlichen Verhältnissen und nach der Frage, ob nicht das vorgesehene Gesamtgelände so groß ist, daß die Größe des Hauses den Umfang des erforderlichen Platzes nicht beeinflusst.

Wir werden demnach in der Wahl des Bausystems vom Standpunkte der Hygiene zwar gewisse Wünsche haben, diese jedoch nicht für so entscheidend und vordringlich bezeichnen können, daß wir generell gerichtete Forderungen daraus abzuleiten berechtigt wären. Die wesentlichste Entscheidung kommt in dieser Frage dem Architekten zu, der den Bau in seine Umgebung als harmonisches Glied einzufügen und dabei den Gesamtcharakter von Landschaft und Stadtbild im Auge zu behalten hat. Nur wo städtebaulich mehrere Lösungen als gleichberechtigt erscheinen und wo die Geländepreisverhältnisse günstig sind, wird der Hygieniker seine Wünsche nach möglichst niedriger Bauform als maßgebend zu empfehlen berechtigt sein.

Ein weiterer, die Baugestaltung wesentlich bestimmender Gesichtspunkt, ist die Größe der Schulsysteme. Je kleiner dieses ist, um so eher lassen sich die Vorteile der Kleinbauweise verwirklichen, um so geringer wird die Gefahr von Schulseuchen, um so leichter gelingt eine vollkommene bezirksweise Dezentralisation des Volksschulwesens mit Eingliederung in Grünanlagen und Verringerung der Schulwege. Auch die Baukosten werden bei Kleinsystemen

erheblich niedriger, wenn — abgesehen von der selbstverständlichen Ersparung an Treppenhäusern u. dgl. — auch ein weitgehender Verzicht auf Spezialräume und so gut wie ausschließliche Beschränkung auf vielseitig brauchbare Klassenräume betriebstechnisch durchführbar ist. Gegenüber den einer solchen Möglichkeit entgegengestellten lebhaften Bedenken von Schulseite muß auf das Beispiels Hollands hingewiesen werden. Man hat dort mit gutem Erfolg Kleinstschulen auch über die Großstädte verteilt, wobei die von der einzelnen Schule nicht voll ausgenutzten unentbehrlichsten Spezialräume, z. B. Turnhallen und Verwaltungszimmer, sich gemeinsam an zentraler Stelle befinden. Die Fragen möglicher Einengung des Bedarfs an Spezialräumen werden später zu erörtern sein, insbesondere auch die Grenzen wirklicher notwendiger Turnhallenbenutzung an Stelle der Freiluftübungen. Immerhin sollte in einem zu stärkster Einschränkung gezwungenen Lande das zum mindesten ernsterer Prüfung wert sein, was in einem reichen und ebenfalls hoch kultivierten Lande nicht einmal aus Sparererwägungen, sondern aus Zweckmäßigkeitsgründen in die Tat umgesetzt worden ist. Vielleicht ergibt solche Prüfung auch bei den zuweilen im Maße ihrer Anforderungen noch nicht ganz der Not Rechnung tragenden Schulkreisen die Bejahung der Möglichkeit, manche Spezialunterrichtszweige, ebenso wie es in ländlichen Schulen geschieht und früher in weit größerem Umfange die Regel war, unter einer gewissen Bescheidung im technischen Apparat für das allgemeine Klassenzimmer vorzusehen, und die trotzdem übrigbleibenden Wege zu einer zentraleren Nachbarschule als erträgliches Übel, vielleicht sogar als unterrichtlich und gesundheitlich ausnutzbare Spaziergänge hinzunehmen und einzugliedern. Die einzelne Schule trägt davon weit mehr, als in den bisherigen Systemen, dem Gefühl des persönlichen Zuhause der klassenmäßigen Lebensgemeinschaft Rechnung und kann trotz primitivster Einfachheit und Billigkeit dem Idealzustand vom hygienischen Standpunkt nahekommen. Gewisse betriebstechnische Erschwerungen in Fachlehrerwechsel, Schulaufsicht usw. lassen sich nicht umgehen. Die Heizungsfrage dagegen ist heute nicht mehr wie in früheren Zeiten ein Gegengrund, zumal wenn Anschluß an ein großstädtisches Fernheizwerk oder gemeinsame Beheizung mit anderen benachbarten Amtsgebäuden möglich ist. Wir können uns nach vielfachen Aussprachen mit Schulfachleuten des Eindrucks nicht erwehren, als ob oft in der Ablehnung einer Auflockerung des Schulorganismus ein gewisser Konservatismus der Anschauungen herrscht, der mit der Reformfreudigkeit auf anderen unterrichtlichen Gebieten, da wo nicht Vereinfachung, sondern Vergrößerung der baulichen Anforderungen das Ergebnis ist, in einem inneren Widerspruch steht. Sehr beachtlich scheinen uns die Gedankengänge v. Drigalskis, der auf die äußerst primitiven, dabei aber vollauf ausreichenden Einrichtungen für kranke, schwächliche und erholungsbedürftige Kinder im Vergleich mit den für gesunde Kinder als nötig angesehenen Palästen hinweist. Er erinnert an die einfachen Freiluftschulen vieler Städte, an die inmitten Berlins für 300 tuberkulöse Kinder geschaffene primitive Einrichtung und kommt zu dem Vorschlage, „ein neues System, vielleicht ganz behelfsmäßig, zu konstruieren, ganz billige Pavillons, nach Osten oder Süden weithin geöffnet, in öffentlichen Anlagen stehend“. Der Wunsch, Mammutschulen von 64 oder gar 128 Klassen künftig zu vermeiden, wird von allen beteiligten Kreisen geteilt. Die Richtlinien der Vereinigung der technischen Oberbeamten deutscher Städte

(auf Grund der Referate von Schnell, Stahl und Wolf [1929]) bezeichnen als Idealsystem kleine Schulen von 10–15 Klassen unter Verteilung über die Stadtbezirke, halten diese Lösung jedoch für zur Zeit nur selten durchführbar. Mitttelgroße Schulen mit etwa 30 Klassen werden als praktisch bewährt bezeichnet, während größere Schulen zwar als wirtschaftlich anerkannt, aber doch abgelehnt werden. Gottstein fordert eine obere Grenze der Schülerzahl von 600–800. Die Denkschrift des Leipziger Lehrervereins stimmt damit überein, wenn sie die Zahl von 22–24 Klassen für die zweckmäßigste hält. Auch Selter wünscht eine Höchstbegrenzung von 24 Klassen für großstädtische Volksschulen.

Die architektonische Baugestaltung, die nach Wolf die Schulhausneubauten „wirtschaftlich, praktisch, gesund und schön“ gestalten soll, da, wie Gottfried Semper es ausdrückt, „die Baukunst nur einen Herrn kennt, nämlich das Bedürfnis“, findet im Gegensatz zu den baukünstlerischen Auffassungen früherer Zeiten im wirtschaftlichen Zwange zur Einfachheit der Formen und Flächen nicht einen Gegner, sondern einen Förderer eigener Bestrebungen. Mit einer Schule, sagt May, soll nichts anders geschaffen werden, „als ein Bauwerk schlechthin, so geeignet wie nur möglich, den Zwecken des Unterrichts zu dienen, ohne dabei die Lebensfreude und den angeborenen Natursinn der Kinder zu ersticken“. Strenge und einfache Linien- und Flächengestaltung, Ausschaltung unsachlicher Verzierungsversuche im Äußeren und Inneren, warme, lebhaftige Farbengebung und harmonische Eingliederung in die gegebene natürliche oder bauliche Umgebung bestimmen den Charakter des Baus.

Eine für den Schulhygieniker wichtige Einzelfrage des äußeren Baus ist die des flachen Dachs. Seine Vorteile liegen auf der Hand. In London konnten wir auch bei älteren Volksschulen in dichtbesiedelten Stadtvierteln feststellen, daß die Dächer nicht nur die Möglichkeit zu unterrichtlicher Verwertung boten, sondern auch im Sommer und Winter ununterbrochen volle Verwendung fanden. Teilweise spielte sich der Turnunterricht geschlossener Klassensysteme beim Fehlen ausreichender Freiplätze auf dem Dache ab. Die Hauptbenutzung geschah jedoch durch schulärztlich zusammengestellte Schwächlichenklassen, deren gesamter Unterricht ins Freie verlegt wurde, wobei an kalten Wintertagen die Schüler sich in wollene Decken hüllten. Für rein theoretische Fächer standen an Stelle von Sitzgelegenheiten den Schülern Klappliegestühle zur Verfügung. Im Klima Deutschlands wird die Benutzungsmöglichkeit des Schuldachs etwas eingengt; die Zusammenstellung von Schwächlichenklassen ist nur in Großsystemen zugänglich, wie sie unter den neu zu erbauenden Schulen wohl kaum noch anzutreffen sein werden. Es bleibt jedoch ein erheblicher Nutzen, insbesondere für Schulneubauten im Stadtinnern bei beschränktem Freigelände, indem in den Pausen der Bewegungsraum vergrößert (das Hallesche Seydlitzlyzeum überläßt den kleinen Schülerinnen den Schulhof, den älteren den Dachgarten), der Unterricht wechselnder Klassensysteme ins Freie verlegt wird, für theoretische Stunden nur bei warmer, für Gymnastikstunden auch bei kühlerer Witterung. Auch für freigelegene Schulen mittlerer Größe behält der Dachgarten die Bedeutung, die Zahl der ohne gegenseitige Störung im Freien gleichzeitig zu unterrichtenden Klassen zu erhöhen. Nur bei kleinen Schulen, sowie beim Pavillonsystem kann sich die immerhin teurere flache Dachgestaltung als unnötig ergeben. Die in den letztvergangenen Jahren gegenüber dem flachen

Schuldach geltend gemachten Bedenken einer erschwerten Feuchtigkeitsabdichtung können nach den Erfahrungen neuester Bauten (z. B. das neue Hilfsschulgebäude in Halle) als technisch überwunden gelten.

## 2. Anordnung und Größe von Schulräumen, Fluren und Treppen.

Eine viel umstrittene Frage ist seit Jahrzehnten die zweckmäßige Orientierung der Klassenräume nach der Himmelsrichtung. Die in den ministeriellen Richtlinien zum Ausdruck kommenden Meinungen der verschiedenen deutschen Staaten standen sich vielfach diametral gegenüber. Unter den neueren Stimmen findet lediglich die in der älteren schulhygienischen Literatur so außerordentlich gepriesene Nordlage keine Verfechter mehr. Die Richtlinien der technischen Oberbeamten deutscher Städte lehnen sie ausdrücklich für normale Klassenzimmer ab. Wenn auch die Frage einer unmittelbaren bakterientötenden Wirkung der außerhalb der Schulstunden den leeren Klassenraum bestrahlenden Sonne nicht endgültig gelöst ist, so bleibt doch auch dem bakteriologischen Skeptiker ein niemals von einem Sonnenstrahl berührter Raum immerhin bedenklich. Sicherlich ist zumindestens die durch zeitweilige Sonnenbestrahlung bedingte Temperaturdifferenz für gründlichen Luftwechsel und Feuchtigkeitsausgleich mit der Außenluft nicht gleichgültig. Nordklassen haben in unseren an sich relativ lichtarmen Breiten oft etwas Düsteres und unfreundliches. Für Spezialklassenzwecke zu lediglich stundenweiser Benutzung kommen diese Bedenken nicht in Betracht; für Zeichenklassen wird sogar die Nordlage infolge ihrer stets gleichmäßigen Lichtverteilung der Vorzug vor allen anderen gegeben. Bezüglich der übrigen Lagen gehen die Meinungen auseinander. Die Denkschrift des Leipziger Lehrervereins fordert Südwestlage, da hierbei während der überwiegenden Unterrichtszeit die Sonne nicht in die Klassen dringt und durch Blendwirkung stört. Auch Selter fürchtet Augenschädigungen bei Lehrern und Schülern, betont, daß die einfallende Sonne während des Unterrichts keinen Nutzen bringt, da sie durch Vorhänge abgeblendet wird, und bleibt daher auf seinem früheren Standpunkt der Forderung der Westlage stehen. Öttinger dagegen sieht einen Vorteil der Sonne nur dann als möglich an, wenn sie die Kinder bescheint, und spricht sich für Ost- und Südlage aus. Die Richtlinien der technischen Oberbeamten erklären jede Abweichung von der Nordlage, die eine Besonnung des Raums zu irgendeiner Zeit gewährleistet, für zulässig. Gottstein wünscht eine Sonnenbestrahlung möglichst außerhalb der Hauptunterrichtszeit, hält jedoch sowohl die Südost- wie die Südwestlage für günstig. So verschieden wie die Meinungen sind auch die tatsächlich durchgeführten praktischen Lösungen in den neueren Schulen. Wir selbst lehnen die Nordlage der Klassen ab, glauben aber im übrigen, daß es weder mit der gebotenen Bausparsamkeit und der Einfügung in städtebauliche Pläne vereinbar, noch überhaupt tatsächlich gerechtfertigt ist, in streng dogmatischer Form eine oder einige wenige Himmelsrichtungen allein zuzulassen und damit gleichzeitig als bauliche Folge die einbündige Anlage aller Schulräume an einer Korridorseite zu fordern. Gewiß ist es sehr angenehm, wenn die notwendige und gewünschte Raumbesonnung außerhalb der Unterrichtszeit stattfindet. Es ist aber unmöglich, einen auf weite Zukunft gerichteten Hausbau auf gegenwärtige Stundenplanprogramme hin zu fundieren und etwa

das Fehlen des Nachmittagsunterrichts in einem Schulsystem als eine für alle Zeit gültige Regel hinzunehmen. Die Nachmittagsausnutzung der Klassen für Fachschulunterricht durchbricht beispielsweise schon jetzt vielfach ein solches örtliches Prinzip. Andererseits ist es durch geeignete Abblendungs- vorrichtungen durchaus möglich, Belästigungen durch die Sonne auszuschalten, ohne die Vorhänge zu Staubfängern werden zu lassen, während mäßiger Sonnenschein je nach Jahreszeit, Richtung und Intensität oft genug von Schülern und Lehrern als anregend und fördernd, nicht aber als belästigend empfunden, die Sonne also keineswegs immer abgeblendet und dadurch unwirksam gemacht wird. Wir haben nach unserer Überzeugung in unseren sonnenarmen Breiten nicht einmal Ursache, die direkte Südlage zu fürchten, zumal die von Süden scheinende Mittagsonne im Sommer einen so großen Einfallswinkel besitzt, daß sie nur wenig in den Raum eindringt. Mögen wir noch so zurückhaltend in der Wertschätzung der gesundheitlichen Sonnenwirkung im Schulraum sein, so bleibt doch sicherlich eine psychische Komponente, die zumal beim Großstadtkind nicht unterschätzt werden darf.

Die Stellungnahme zur Grundrißanordnung der Klassen wird wesentlich von dem Standpunkt zur Frage ihrer Orientierung nach Himmelsrichtungen mitbestimmt. Bejahen wir, wie es die frühere schulhygienische Literatur allgemein tat, die ausschlaggebende Bedeutung der Himmelsrichtung, so werden wir zur Wiederaufstellung der alten Forderung nach „einbündigen“, d. h. nur nach einer Seite hin in Klassenzimmer mündenden Korridoranlagen gedrängt. Zu diesem Ergebnis kommt auch Selter. Er glaubt außerdem, daß die, insbesondere wegen der Flurbenutzung in den Pausen bei schlechtem Wetter hochwichtige, genügende Belichtung, Besonnung und Belüftung der Flure bei einer zweibündigen Anlage nicht möglich ist. Lediglich eine Einschränkung der konsequenten Einbündigkeit läßt Selter insofern zu, als an den Kopfenden oder in der Mitte des Flurs einige wenige Räume vorgelagert werden, die den hellen und luftigen Eindruck des Flurs nicht vermindern. Auch die Hamburger und die Leipziger Lehrerdenkschrift kommen zu der gleichen Forderung. Einen vermittelnden Standpunkt nimmt Gottstein ein, der unter besonderen Umständen bei nicht zu großer Länge und beiderseitiger Stirnbeleuchtung auch Mittelkorridore zuläßt. Ebenso zieht Mangel als Baufachmann die einbündige Anlage, obwohl wesentlich teurer, grundsätzlich vor, knüpft jedoch sein Einverständnis mit zweibündigen Mittelfluranlagen an die Voraussetzung besonders großer Flurbreite, ausreichender Belichtung an den Kopfenden und gute Lüftungseinrichtungen. Es besteht kein Zweifel, daß es bei der einbündigen Anlage am einwandfreisten und vollkommensten gelingt, alle bezüglich Flurbeschaffenheit, Flur- und Klassenlüftung, Lärmverminderung und Vermeidung von Gedränge in den Pausen aufzustellenden berechtigten Wünsche am besten zu erfüllen. Im Krankenhauswesen, ausgehend von der Vorsorge für die der Sonnenbehandlung am meisten bedürftigen Fälle (z. B. Tuberkulosekrankenhäuser), hat sich unter den meisten bedeutsameren Neubauten der letzten Zeit das einbündige Prinzip mit strenger Himmelsrichtungsorientierung der Säle auch allgemein durchgesetzt. Wir glauben jedoch mit Rücksicht auf die sehr erheblichen Kostenunterschiede und die bei gegebenen Bauplätzen im Stadttinnern vielfach unüberwindlichen Schwierigkeiten, die Bedeutung solchen Sonderaufwands für die Krankenbehandlung als wesentlich wichtiger ansehen

zu dürfen, als bei der unterrichtlichen Unterbringung gesunder Kinder, die die Schulpausen im Hofe verbringen. Das preußische Kultusministerium hat in seinem Sparerlaß vom 9. 4. 23 die zweibündige Anlage mit Mittelflur vorge-schrieben und in seinen neuesten Richtlinien diesen Erlaß dahingehend ergänzt, daß bei einer mittelflurigen Grundrißanlage nicht Helligkeit, Lüftung und Geräumigkeit der Flure leiden dürfe, und daß wirtschaftliche Grundrißformen bei geschickter Entwurfsarbeit auch auf andere Weise möglich sind. Wir müssen nicht nur auf Grund zahlreicher zweibündiger Nachkriegsneubauten, sondern auch aus den Erfahrungen mit ebenso errichteten Vorkriegsbauten die von dem Minister hervorgehobene Möglichkeit einer solchen einwandfreien Lösung anerkennen. Wenn wir dies aber tun, so können wir nicht eine zwar ideale, aber zur Erreichung des gewollten Zwecks nicht unbedingt notwendige teure Bauform zur bindenden hygienischen Forderung in einer Zeit erheben, die nicht die Mittel hat, den Ausgabenstandard der Vorkriegszeit fortzusetzen, geschweige denn, sie durch eine, von unterrichtlicher Neuorientierung gänzlich unabhängige, weitergehende Forderung zu erhöhen. Oberbürgermeister Rothe-Leipzig hat mit großem Ernst auf die Untragbarkeit des Zustandes hingewiesen, daß Leipziger Vorkriegsschulen von 30 Klassen, die 750 000 Mk. kosteten, heute nach dem veränderten Kaufwert des Geldes und der Verteuerung von Arbeitskräften und Material 1,3 Millionen kosten müßten, daß sie aber tatsächlich wegen der Übersteigerung der Ansprüche 2 Millionen kosten! Diese Differenz an Mehrausgaben bei jedem Schulhausbau beeinträchtigt die möglichen Aufwendungen für die Wiederherstellung der alten Schulen. Der Zustand, ideale Neubauten neben einer überwiegenden Anzahl ungepflegter und bezüglich ihres Zustands bedenklicher Schulen zu besitzen, ist auch für den Hygieniker höchst unerwünscht. Hinzu kommt, daß schon lange die Möglichkeit bei der Mehrzahl der Städte gar nicht mehr besteht, die neuen Schulen aus dem Haushaltsplan zu bauen, wie es sinngemäß geschehen müßte. Schulbauten aus Anleihemitteln bedeuten aber eine ständige finanzielle Last, die auf lange Zeit hin die Leistungsfähigkeit der Gemeinde noch weiter vermindert. Wir glauben nach alledem, die zweiseitige Behauung der Flure als wesentliche Sparmaßnahme unbedenklich zulassen zu dürfen. Hinreichende Belichtung und Lüftbarkeit läßt sich erreichen, wenn nach einer Seite hin klassenfreie Lücken mit großen Fenstern im Korridor offen bleiben, noch sich ferner an beiden Stirnseiten hohe Fenster befinden. Wolf empfiehlt außerdem die Anordnung von Stichkorridoren zwischen einzelnen Klassen und die Anbringung von hohem Seitenlicht zwischen Klasse und Flur durch Fenster oberhalb der Klassentüren. Das letztere Verfahren können wir wegen der verminderten Lärmisolation der einzelnen Klassen und wegen des durch diese Fenster hereingeführten zweiseitigen Lichtes nicht als unbedenklich ansehen. Die bei zweibündiger Anlage zu fordernde Mindestbreite des Flurs legen die Richtlinien der technischen Oberbeamten mit 3 m fest, gegenüber 2,50 (unseres Erachtens genügen auch 2,25 m) bei einbündiger Bauweise.

Einen gänzlich abweichenden Bautypus stellen die letztthin durch den eigenartigen Schulhausneubau in Celle wieder allgemeiner bekannt gewordenen Hallenschulen dar. Aus englischen und amerikanischen Beispielen übernommen, wurden sie im Deutschland der Vorkriegszeit in München, Neumünster und Hagen erbaut. Ihre wesentliche Eigenart besteht in der Gruppierung der Klassen

um eine große Halle als Zentrum, die als Aufenthaltsort der Schüler während der Pausen bei schlechtem Wetter, sowie als Festsaal Verwendung findet. Schon 1914 hebt Selter die trotz des blendenden Scheins der großen inneren Halle tatsächlich bestehenden Nachteile mit einer auch für die modernen Lösungsversuche zutreffenden Begründung hervor. Die innere Halle wird als Festhalle für Volksschulen nicht benötigt, ein überdeckter Pausenraum dagegen ist, selbst wenn man die Benutzung der Flure nicht als ausreichend betrachten will, wesentlich billiger und einfacher — außerdem wesentlich besser durchlüftbar — auf anderem Wege zu erstellen. Die Klassen sind nach allen Himmelsrichtungen, auch den ungünstigsten, orientiert. Eine kräftige Durchlüftung der Klassen während der Pausen durch Öffnen der Fenster und Türen ist unmöglich, da in der inneren Halle ein unerträglicher Zug entstehen müßte. Die Verbindung mit dem Schulhof ist durch den für einen Teil der Klassen weiten Weg erschwert, außerdem schafft die Halle eine Versuchung, bei einigermaßen zweifelhaftem Wetter das Aufsuchen des Schulhofs ganz zu unterlassen. Die neue Volksschule in Celle gruppiert unter Durchführung strengster Sparprinzipien und doch bester Materialqualität 19 Volksschulklassen um eine Turn- und Festhalle als Kernpunkt der Anlage herum. Als Mängel wurden bei Besichtigung des Hauses, durchaus entsprechend der Erwartung, schlechte Belichtung und Lüftung der Flure und Turnhalle festgestellt. Wenn dieses Gebäude heute im Vordergrund des Interesses der Fachkreise steht, so verdankt es dies weder einer grundsätzlichen Neuartigkeit der Lösung oder einer besonders bewährten Zweckmäßigkeit, sondern vielmehr seiner architektonischen, streng modernen Schönheit und seinem im Vergleich mit gleichzeitigen Bauten anderer Städte erstaunlich niedrigen Preis. Auch in Dänemark hat man in den letzten Jahren mehrfach Schulen mit Mittelhallen gebaut, um die sich die Klassen im Kreise anordnen. Auch hier ist die Halle als Festsaal und Regenaufenthaltsraum eingerichtet; nach ihr hin öffnen sich die Türen aller Klassenzimmer. Thomsen bezeichnet jedoch im Vergleich der verschiedenen dänischen Schulneubauten die zweibündige Mittelflurschule, deren geräumiger Flur als Regenaufenthaltsort dient, als wirtschaftlichste Bauweise. Ihr moderner dänischer Typus ist z. B. die a. a. O. abgebildete Staatsschule in Gjentofte.

Bei der Anlage der Treppen richtet sich die Breite nach feuerpolizeilichen Gesichtspunkten, die je nach Zahl der Klassen und Treppen verschiedenartige Anforderungen stellen. Wesentlich erscheint es uns, bei der Höhe der einzelnen Stufen der geringeren kindlichen Beinlänge Rechnung zu tragen und daher nicht über 16 cm hinauszugehen. Die Treppengeländer müssen die Möglichkeit des gefährlichen Hinabrutschens durch geeignete Vorrichtungen ausschließen.

Die notwendige Größe der Klassenzimmer schwankt in der Auffassung der älteren Autoren ebenso, wie in der tatsächlichen Verwirklichung in den Schulbauten. Rietschel geht bei ihrer Errechnung von dem stündlich pro Kopf zugeführten Luftquantum bei verschiedenen Luftkuben und verschieden oftmaligem Luftwechsel aus, wenn das Pettenkofersche Maximum von  $1\text{‰}$  Kohlensäuregehalt nicht überschritten werden soll. Er errechnet ferner, wie hoch sich der Kohlensäuregehalt, ausgehend von  $0,4\text{‰}$ , bei verschiedenen Koben und verschieden oftmaligem Luftwechsel stellen möchte. Die nachfolgende Tabelle gilt für die Verhältnisse von Schülern im gewöhnlichen Schulzimmer:

| Luft-<br>menge<br>l in cbm | Stündliche Kohlensäure-<br>produktion C                       |                      |                   | Luftkubus K pro Kopf in cbm   |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------|---|----------------------|-------------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                            | Jüngling<br>C=17,4 l  | Jungfrau<br>C=12,9 l | Knabe<br>C=10,3 l | 2   | 2,5  | 3    | 3,5  | 4    | 4,5  | 5    | 6    | 7    |
|                            | Kohlensäuregehalt p in ‰<br>$p = a + \frac{C}{L}$ (a = 0,4 ‰) |                      |                   | Stündlicher Luftwechsel $\frac{L}{K}$ ausgedrückt<br>im Vielfachen des Rauminhaltes |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 10                         | 2,14  | 1,69                 | 1,44              | 5,00  | 4,00 | 3,30 | 2,86 | 2,50 | 2,22 | 2,00 | 1,67 | 1,43 |
| 11                         | 2,00  | 1,57                 | 1,34              |   | 4,44 | 3,67 | 3,14 | 2,75 | 2,44 | 2,20 | 1,83 | 1,57 |
| 12                         | 1,85  | 1,47                 | 1,24              |   | 4,80 | 4,00 | 3,43 | 3,00 | 2,67 | 2,40 | 2,00 | 1,71 |
| 13                         | 1,74  | 1,40                 | 1,19              |   |      | 4,33 | 3,71 | 3,25 | 2,89 | 2,60 | 2,17 | 1,85 |
| 14                         | 1,64  | 1,32                 | 1,13              |   |      | 4,67 | 4,00 | 3,50 | 3,11 | 2,80 | 2,33 | 2,00 |
| 15                         | 1,56  | 1,26                 | 1,09              |   |      | 5,00 | 4,29 | 3,75 | 3,33 | 3,00 | 2,50 | 2,14 |
| 16                         | 1,49  | 1,21                 | 1,04              |   |      |      | 4,57 | 4,00 | 3,55 | 3,20 | 2,67 | 2,29 |
| 17                         | 1,42  | 1,16                 | 1,00              |   |      |      | 4,86 | 4,25 | 3,78 | 3,40 | 2,83 | 2,43 |
| 18                         | 1,37  | 1,11                 | 0,97              |   |      |      |      | 4,50 | 4,00 | 3,60 | 3,00 | 2,55 |
| 19                         | 1,32  | 1,08                 | 0,94              |   |      |      |      | 4,75 | 4,22 | 3,80 | 3,17 | 2,71 |
| 20                         | 1,27  | 1,05                 | 0,92              |   |      |      |      | 5,00 | 4,44 | 4,00 | 3,33 | 2,86 |
| 21                         | 1,23  | 1,10                 | 0,89              |   |      |      |      |      | 4,67 | 4,20 | 3,50 | 3,00 |
| 22                         | 1,19  | 0,99                 | 0,87              |   |      |      |      |      | 4,89 | 4,40 | 3,67 | 3,14 |
| 23                         | 1,16  | 0,96                 | 0,85              |   |      |      |      |      |      | 4,60 | 3,84 | 3,28 |
| 24                         | 1,13  | 0,94                 | 0,83              |   |      |      |      |      |      | 4,80 | 4,01 | 3,30 |
| 25                         | 1,10  | 0,92                 | 0,81              |   |      |      |      |      |      | 5,00 | 4,16 | 3,58 |
| 26                         | 1,07  | 0,90                 | 0,80              |   |      |      |      |      |      |      | 4,33 | 3,71 |
| 27                         | 1,04  | 0,88                 | 0,78              |   |      |      |      |      |      |      | 4,50 | 3,85 |
| 28                         | 1,02  | 0,86                 | 0,77              |   |      |      |      |      |      |      | 4,67 | 4,00 |
| 29                         | 1,00  | 0,84                 | 0,76              |   |      |      |      |      |      |      | 4,83 | 4,14 |
| 30                         | 0,98  | 0,83                 | 0,74              |   |      |      |      |      |      |      | 5,00 | 4,29 |
| 35                         | 0,90  | 0,77                 | 0,70              |   |      |      |      |      |      |      |      | 5,00 |

In der Tabelle sind die Kohlensäurewerte innerhalb der von Pettenkofer zugelassenen Grenze fett umgrenzt. Die praktische Unmöglichkeit, Zimmer im Bauvorhaben zur dauernden ausschließlichen Benutzung bestimmter Altersklassen vorzubehalten, zwingt dazu, für die Berechnung die Verhältnisse bei älteren Schülern zugrunde zu legen. Sind auch die Voraussetzungen, die zur Aufstellung der Tabelle führten, sowohl bezüglich unseren Auffassungen von der Ventilation wie bezüglich der Brauchbarkeit des Kohlensäurewerts als Indicator nach mancher Richtung überholt, so hat die Rietschelsche Tabelle doch die Bedeutung, als einzige exakt tabellarische Berechnung eine gewisse Grundlage für die relativen Luftverhältnisse unter wechselnden Umständen zu bieten und so auch heute noch als Behelf für praktische Zwecke dienen zu können. Die tatsächlichen Größen der Luftkuben liegen in amerikanischen Schulen meist oberhalb von 5 cbm, während in Deutschland zahlreiche Autoren an älteren Schulen 2 cbm, einige sogar Größen unterhalb 1 cbm fanden. Selter fordert 4 cbm Luftraum bei 1 qm Durchschnittsflächenraum und einer, mit Rücksicht auf die Heizungs- und Treppenverhältnisse, 4 m nicht übersteigenden

Raumhöhe. Nur bei ungünstigen Lichtverhältnissen läßt er im Erdgeschoß eine größere Höhe des Raums zu. Die Länge der Klasse soll nach Selter, um die Schriftzeichen der Tafel auch für die hinten sitzenden Schüler lesbar zu machen, nicht über 9 m betragen, während die Breite des Zimmers, die von den Beleuchtungsverhältnissen abhängt, auch unter günstigsten Umständen eine Größe von 6 m nicht übersteigen soll. Engling geht über diese weitgehenden Größenanforderungen noch hinaus, wenn er als Luftkubus für ältere Schüler 6—7 cbm, für kleinere 5 cbm als Mindestzahl fordert, aber ein Anstreben der Zahl auf 10 cbm! pro Kind empfiehlt. Auch die übrigen Klassenmaße, berechnet auf 40 Schüler, liegen dementsprechend höher.

Der in der Mehrzahl neuerer Schulbauten vorgesehene Übergang vom Klassenbanksystem zum freien Schulgestühl (s. unten) nimmt uns die Notwendigkeit, von der Luftkubusberechnung auszugehen, da die freie Sitzweise einen etwas größeren Flächenraum erfordert und dadurch, wenn man entsprechend den preußischen Vorschriften die Mindesthöhe von 3,50 m als gegebene Voraussetzung ansieht, ein den alten Selterschen Forderungen entsprechender Luftraum von etwa 4 cbm sich automatisch ergibt. Diese Größe dürfte nach den vorliegenden Erfahrungen voll auf genügen, falls die Lehrerschaft mit der Angst vor Zugluft und offenem Fenster bricht und den in der Mehrzahl der Städte bestehenden Lüftungsvorschriften tatsächlich Rechnung trägt. Allerdings besteht in Preußen, das eine Klassenhöchstbelegung von 60 Schülern (in Sachsen nur 36 Schülern!) gesetzlich zuläßt, die Gefahr, daß bei steigender Kinderzahl eines Bezirks entgegen dem Voranschlag die Klassenbesetzung bis zu dieser Höchstgrenze gesteigert und damit eine Luftverschlechterung bedingt wird. Es ist jedoch unmöglich, bei der Maßbestimmung eines Neubaus solchen Ausnahmefällen Rechnung zu tragen. Der Kampf des Schulhygienikers hat sich auch aus anderen Gründen gegen die Klassenüberfüllung zu richten und auf eine Verringerung der in Wirklichkeit nur sehr selten voll erreichten preußischen Höchstzahlen hinzuwirken. So sind es heute im wesentlichen pädagogisch praktische, sowie wirtschaftliche Erwägungen, die die Raumgröße bestimmen, in den neueren Bauten allerdings vorläufig noch ein sehr wechselndes Bild ergeben. Die Leipziger Denkschrift — entsprechend den Leipziger Neubauten — sieht  $9 \times 7 = 63$  qm bei 4 m Raumhöhe für 36 Kinder vor, d. h. 1,7 qm pro Klassenbenutzer, die Hamburger Denkschrift sogar 2 qm pro Kind. Daß man jedoch moderne Unterrichtsziele unter Benutzung freien Gestühls bei wirtschaftlicher Bestausnutzung des Raums auch mit geringeren Raumgrößen erreichen kann, erweist Mangel, der mit 1,2 qm auskommt, sowie der bekannte neue Schulbau (1929) in Unterteutschenthal bei Halle mit nur 1 qm Fläche pro Kind. In praktischer Hinsicht wird Tischform und Stuhlanordnung sowie Wegfall aller festen Einrichtungsgegenstände, in hygienischer Hinsicht Art der Fensterbeschaffenheit, der Wände und der Lüftung wesentlich mitbestimmend sein, ob im Einzelfalle so niedrige Raumgrößen verantwortet werden können. Immerhin dürfen wir bei Bewertung auf Erfahrung fußenden älteren Zahlen doch nicht außer acht lassen, daß wir die wichtigste Komponente der Luftverschlechterung als Quelle von Ermüdung und Übelbefinden nicht in einer Verschiebung der Sauerstoff-Kohlensäurereaktion zu sehen haben, sondern in der Zunahme der Feuchtigkeit mit ihrer Folge der Wärmestauung durch herabgesetzte Möglichkeit zur Temperaturregung durch Verdunstung. Neben den

atmenden und Wasser perspirierenden Menschen traten damals, insbesondere in der Winterzeit mit ihrem meist gänzlichen Fensterverschluß, die Petroleum- oder Gaslampen, sowie die Kohlenöfen als lebhaft Wasserproduzenten auf. Die durch elektrisches Licht und Zentralheizung geschaffene Ausschaltung dieser wesentlichen Verschlechterungsquelle gestattet uns eine entsprechende Reduzierung unserer Luftraumforderungen, so daß diese wohl niemals dasjenige Maß zu übersteigen Veranlassung haben, das der schultechnische Gesichtspunkt ohnedies ergibt.

### 3. Beschaffenheit und Einrichtung der Klassenzimmer.

Selbst die höchstgeschraubte Luftkubuszahl kann nicht eine einwandfreie Luftbeschaffenheit für die gesamte Dauer der Unterrichtszeit, ja nicht einmal für eine einzige Schulstunde gewährleisten, wenn nicht die Voraussetzungen für eine ausreichende Lufterneuerung gegeben sind. In der älteren schulhygienischen Literatur finden wir allgemein die Forderung nach künstlichen Lüftungsvorrichtungen verschiedener Art, die auch in den neueren Vorkriegsbauten meist verwirklicht ist. Von neueren Autoren empfiehlt Wolf die in Dresden allgemein eingeführte Drucklüftung, da sie eine Verminderung des Luftkubusraums gestatte und daher trotz ihrer Kosten eine wirtschaftliche Bauart ermögliche. Auch Rothfeld hält künstliche Lüftung für erforderlich wegen der Zugluft- und Erkältungsgefahr bei Fensterlüftung und wegen der nach seiner Ansicht weder durch Konvektion noch durch Diffusion bestehenden Möglichkeit, in der wärmeren Jahreszeit ohne Drucklüftung eine hinreichende Regulation von Temperatur und relativer Feuchtigkeit zu erzielen. Auch die Überlassung der Lüftung an Einsicht und Gutdünkens des Lehrers hält er für eine erhebliche Gefahr. Bezüglich der technischen Lösung der Lüftungsfrage macht er sich die amerikanischen Forderungen der „New State Commission of Ventilation“ zu eigen, nämlich Einführung der Frischluft unterhalb des Fensterbretts, Zugvermeidung durch Ablenkvorrichtung und Vorerwärmung der einströmenden Außenluft, Abluftkanal an der gegenüberliegenden Zimmerwand von etwa 0,75 qm Durchschnitt.

Wir müssen demgegenüber feststellen, daß die in älteren Schulgebäuden bestehenden Lüftungseinrichtungen ebenso wie neue Konstruktionen oft genug das Gegenteil des erwünschten Erfolges erzielen. Die Reinigung der einzelnen Schachtabsnitte ist außerordentlich schwierig, so daß sich in ihnen nach längerem Betrieb oft gewaltige Schmutz- und Staubmengen ansammeln. Der Eindruck, den man hiervon bei gelegentlich notwendig werdenden Reparaturen erhält, erweist zur Evidenz, daß die durch die Lüftungseinrichtungen, soweit sie überhaupt funktionieren, eingeführte Luft auch dann keineswegs als unbedenklich angesehen werden darf, wenn ihre Entnahmestelle zweckmäßig angelegt ist. Schon Burgerstein weist auf erstaunliche gelegentliche Beobachtungen nach dieser Richtung hin. Wir haben deshalb in unserem Dienstbereich, wo Lüftungsanlagen reparaturbedürftig wurden, sie gänzlich verschließen lassen und dabei niemals ungünstige Erfahrungen gemacht. Im Gegensatz zu Rothfeld, jedoch in Übereinstimmung mit allen übrigen auf den beiden großen Kongressen des Jahres 1929 versammelten Schulhygienikern, sehen wir einen ferneren großen Nachteil der künstlichen Lüftung gerade darin, daß die Verantwortung des Lehrers für die Lufterneuerung zugunsten eines

oft trügenden Vertrauens auf mechanische Einrichtungen ausgeschaltet wird. Dadurch unterbleibt die Fensterlüftung und mit ihr die große Reihe gesundheitlicher Vorteile, die sie auch unabhängig von der Lüftungsfrage mit sich bringt. Bei gutem Willen ist im Sommer Fensterlüftung stets in ausreichendem Maße möglich. Bei strenger Winterkälte sorgt, insbesondere dann, wenn wir auf Doppelfenster verzichten, die große Temperaturdifferenz zwischen Innen- und Außenluft auch bei geschlossenem Fenster für einen solchen Grad von Luftaustausch, daß kurze Lüftungspausen zwischen den Unterrichtsstunden völlig ausreichen. Den von Wolf angegebenen Vorteil einer Verringerung des notwendigen Luftkubus können wir nicht als solchen anerkennen, wenn gleichzeitig die Erfordernisse des modernen Unterrichts eine Vergrößerung des Grundflächenraums bedingen und dadurch die Raumverkleinerungsbestrebungen in engen Grenzen halten. Daß wir hierbei, ohne den Boden hygienischer Zweckmäßigkeitserwägungen zu verlassen, gleichzeitig zu einer recht wirksamen Sparmaßnahme gelangen, darf als ein nicht gering einzuschätzender Vorteil gewertet werden.

Richtig ist allerdings, daß eine auch aus anderen Gründen zu fordernde Umstellung weiter Kreise, insbesondere der älteren Lehrerschaft, die Voraussetzung ausreichender Fensterlüftung darstellt. Der Schularzt prallt im Winter oft beim Betreten einer Klasse — mit oder ohne künstliche Lüftung — vor der dort herrschenden Luftbeschaffenheit und Hitze förmlich zurück. Nur eine allmähliche, aber zielbewußte Erziehung durch Schulaufsichtsbehörde und Gesundheitsämter, die unterstützt sein muß von einer Reform der Auffassungen und Gewohnheiten der Gesamtbevölkerung, kann zur Erkenntnis der Bedeutung der frischen Luft, zur Abhärtung und zur Abkehr von der unseligen Zugluftangst führen, der wir oft selbst unter besten räumlichen Verhältnissen die stinkende, dumpfige Schumatmosphäre und mit ihr die gesundheitliche Anfälligkeit von Kindern und Lehrern verdanken. Wir können in dieser Beziehung außerordentlich viel von der Grundeinstellung der Bevölkerung etwa in England oder Amerika lernen, der das offene Fenster fast bei jeder Witterung eine Selbstverständlichkeit ist, und die auch an gelegentliche Zugluft in solchem Maße angepaßt ist, daß der nicht abgehärtete besuchende Fremde sich meist zunächst erkältet. Zwischen dem meist schon durchgeführten Prinzip des Freiluftturnens und Sports unter Benutzung leichtester Turnkleidung, ja sogar mit nacktem Oberkörper bei kühlem Wetter, und zwischen der ängstlichen Verhättschelung der gleichen Schüler in den dem geistigen Unterricht gewidmeten Räumen besteht ein Gegensatz, der als ein Übergangszustand zu allgemeinen natürlicheren und gesünderen Lebensformen überwunden werden muß. Die Verwirklichung des Freiluftgedankens im Unterricht, der bezüglich der Notwendigkeit von Waldschulen und Unterrichtsnischen im Hof und Garten allgemeine Anerkennung in Lehrerkreisen findet, muß Ausgangspunkt und letzte allgemeinste Vollendung finden in einer gänzlichen Umgestaltung des Unterrichts im Klassenraum, der bei richtiger Verwendung unter Ersparung teurer Sondereinrichtungen die Durchführung des Freiluftprinzips überall gestattet, wo nicht der Straßenlärm zu gewissen Tageszeiten hindernd im Wege steht.

Die baulichen Verhältnisse, die die Umwandlung der Klasse in einen Freilufttraum erleichtern, sind bezüglich der Fensterbeschaffenheit identisch mit den Belichtungsanforderungen und daher mit diesen zu besprechen. Wesentlich

erscheint uns jedoch zur Förderung von Abhärtung und Lüftung, wie auch zur Erzielung sparsamer Bauweise, der Verzicht auf Doppelfenster, wo nicht eine isolierte Lage des Hauses und eine Orientierung der Klassenräume entgegen der häufigsten Windrichtung besonders zu berücksichtigende Verhältnisse schafft. Es ist unsinnig, einerseits auf Fensteröffnen zu drängen und die Kinder gegen Temperaturdifferenzen durch Abhärtung zu wappnen, andererseits sie durch besondere Schutzmaßnahmen vor den bei geschlossenen Fenstern bestehenden geringen Wärmeunterschieden einzelner Klassenteile zu bewahren. Selbst das in alten Schulen mit Ofenheizung herrschende erhebliche Temperaturgefälle zwischen Ofen und Fenster brachte kaum jemals wirklichen Schaden. Um wieviel weniger ist ein solcher in Schulhausneubauten zu erwarten, in denen im Winter der von den Heizungskörpern unterhalb der Fenster aufsteigende warme Luftvorhang die Gleichmäßigkeit der Innentemperatur in den einzelnen Zimmerteilen hinreichend schützt.

Die Belichtung der Klasse wurde in älteren schulhygienischen Zeiten gewissen Mindestanforderungen unterworfen, die, von der Mindesthelligkeit der am weitesten vom Fenster abgelegenen Sitzplätze ausgehend, berechnet wurden. Aus unmittelbaren Helligkeitsmessungen sowohl wie aus der Berechnung der Lichteinfallswinkel wurden Forderungen abgeleitet, die die Mindesthöhe und Mindestbreite der Fenster bestimmten. Es wurde gewissermaßen auf exaktem Wege das jeweils günstigst erscheinende Kompromiß errechnet zwischen denjenigen optisch-gesundheitlichen Voraussetzungen, die eine Schädigung der Augen durch den Schulunterricht vermieden, und den bautechnischen Erfordernissen nach der Tragkraft fester Wände sowie den baukünstlerischen Wünschen nach geschlossen wirkenden Räumen und massiven Hausfronten ohne störende Wandauflösung durch übermäßig große Fenster. Die Entwicklung der hygienischen Auffassungen hat in dieser Frage den gleichen Weg genommen wie diejenige des technischen und künstlerischen Baugedankens. Das Bauen mit modernen Materialien, insbesondere die tragende Eisenkonstruktion als Grundlage, hat die massiven geschlossenen Außenwände entbehrlich gemacht, da die der Außenwand zukommende tragende Wirkung auf relativ schmale Pfeiler konzentriert werden kann. Die grundsätzliche Neigung des modernen Architekten, aus der Zweckbestimmung allein die Schönheit abzuleiten und jedes Haus allein unter diesem Gesichtswinkel zu gestalten, hat auch aus künstlerischen Gründen sowohl bei Schulen, wie etwa bei Kaufhäusern oder dgl. zu dem Streben nach einer Auflösung der Außenwand in überwiegend gläserne Fensterfronten geführt. Der Hygieniker andererseits bewertet zwar die Bedeutung des Helligkeitsfaktors für Vermeidung oder Verschlimmerung von Sehstörungen nicht mehr so hoch, wie zu der Zeit, als auf Anregung des Augenarztes C o h n das Schularztwesen seinen ersten Anstoß von dem Kurzsichtigkeitsproblem erhielt. Er ist vielmehr geneigt, die Refraktionsanomalien bezüglich ihrer Häufigkeit als anlagebedingtes Rassenmerkmal aufzufassen, bezüglich möglicher Verschlimmerung an mechanische, augendrucksteigernde Momente lang dauernder gebeugter Sitzhaltung zurückzuführen. Er wünscht aber breiten Zutritt des Tageslichts aus wesentlich allgemeineren Gründen, die mit dem gesundheitlichen Gesamtbefinden des Schülers, der günstigen Beeinflussung seiner Gemütslage und mit der Bekämpfung des in düsteren Klassen allzu leicht der Beobachtung sich entziehenden Schmutzes und Staubes zusammen-

hängen, der in einer Vielheit von Menschen dienenden Räumen höchst bedenkliche mechanische und belebte Bestandteile enthalten kann. Die Helligkeitsmessung als Indicator genügender Belichtung spielt dabei bei heutigen Neubauten nur noch in ungewöhnlich tiefen, saalartigen Räumen eine Rolle. Ferner ist sie bedeutungsvoll, wenn geprüft werden soll, ob mit Rücksicht auf die Helligkeit in den Klassen des untersten Stockwerks der Abstand von Nachbargebäuden ausreichend groß ist, ob, falls dieser eine unabänderlich gegebene Größe ist, die Höhe des Unterstockwerks die normalen Maße überschreiten muß, oder ob vorhandene Bäume beseitigt werden sollen. Sie dient aber nicht mehr der Regelung des Verhältnisses von Fenstergröße zu massiver Wandfläche. Hier gilt vielmehr die Regel, unabhängig von dem Belichtungsgrad stets das technisch erreichbare Höchstmaß von Wandverglasung zu schaffen und damit gleichzeitig den oben genannten, im baulichen Ziel gleichgerichteten Bedürfnissen der natürlichen Lüftung zu entsprechen. Das von Architekt und Schulhygieniker zu lösende Problem ist demnach zu präzisieren als tunlichste Verwandlung der Klassenaußenwand in eine reine Fensterfront, die weitgehende, dabei technisch einfache Öffnung im Sinne des Freiluftunterrichts gestattet und auch bei ungünstiger Witterung eine Zugluft vermeidende, teilweise Öffnung während des Unterrichts zu Lüftungszwecken möglich macht, leichte Reinigung gestattet, dabei aber den Kostenaufwand in erträglichen Schranken hält. Wenn in manchen der meistbesprochenen Neubauten, z. B. in Unterteutschental, zwar große Fenster gutes Licht geben, sie aber nur zu einem relativ kleinen Teil auch geöffnet werden können und die Reinigung der geschlossenen Abschnitte sehr schwer möglich ist, dann ist das Problem in durchaus ungenügender Weise gelöst.

In der konsequentesten Form, mit einem nur in einem reichen Lande unter gänzlicher Nichtansetzung der Kostenfrage möglichen Radikalismus, sind diese Gedankengänge in der Charminster-Volksschule in Bournemouth (England) in die Tat umgesetzt worden. So wenig die Art der Durchführung aus wirtschaftlichen Gründen für deutsche Neubauten als Vorbild zu dienen vermag, so wenig zweckmäßig man auch manche Einzelheiten, z. B. die gleichmäßig zweiseitige Belichtung finden mag, so verdient doch dieser zur vollen Zufriedenheit der Benutzer verlaufene Lösungsversuch (die Schule wurde im November 1928 in Betrieb genommen) vollste Beachtung als extremste Form einer Bejahung des Freiluftprinzips in geschlossenen Schulhäusern und damit als Quelle von mancherlei Anregungen für unsere Verhältnisse. Wir verdanken die Illustrationen der Liebenswürdigkeit der Unterrichtsabteilung der Stadtverwaltung von Bournemouth und glauben die sehr klar das Wesentliche aufweisenden Abbildungen deshalb beifügen zu sollen, weil eine Beschreibung dieses hygienisch besonders interessanten Schulhausneubaus — im Gegensatz zu allen bedeutungsvolleren und von uns erwähnten deutschen Bauten — bisher noch nirgends veröffentlicht worden ist. Umgeben von weiträumigen Spielplätzen liegt der im Pavillonstil erbaute Schulhauskomplex (Abb. 1), der aus zwei von Osten nach Westen sich erstreckenden Klassenzimmerflügeln und einem Zentralgebäude besteht. Jeder Klassenzimmerflügel (Abb. 2) hat an seiner Nordseite einen nach außen wie nach den Klassenzimmern zu verglasten Korridor, nach Süden einen gemeinsamen, teilweise überdachten Freiluftraum („Veranda“), der durch gänzliche Aufklappung der Fensterwände in den Klassenraum einbezogen werden kann, so daß sich der Unterricht je nach Wetterlage ganz oder

teilweise im Freien abzuspülen vermag. Die Abb. 3–5 zeigen die technische Durchführung im einzelnen, sowie die beiderseits angebrachten Oberfenster, die trotz Korridor und Verandadach eine hinreichende Helligkeit des Rauminneren sicherstellen. Zugluft wird — bis zu dem Grade, wie sie überhaupt ein Engländer als unangenehm empfindet — dadurch ausgeschaltet, daß nach Norden die Oberfenster fest eingebaut sind und die Unterfenster sich nach dem Korridor öffnen, während die Südseite im oberen Teil durch Klappfenster, im unteren durch unmittelbaren Übergang ins Freie, der Luft vollen Zutritt gewährt.

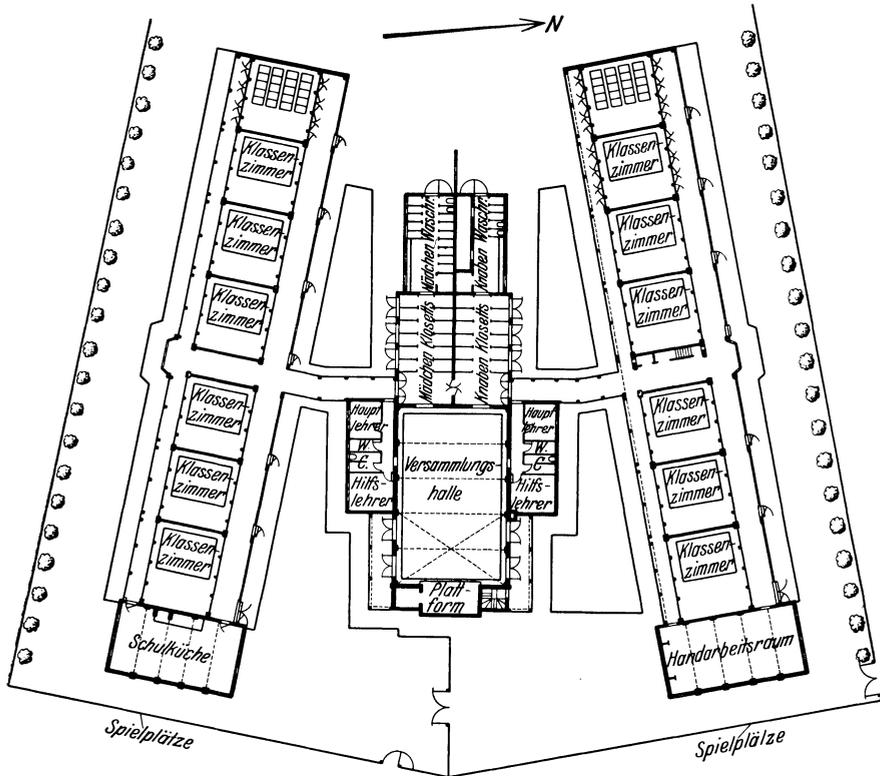


Abb. 1. Plan des gesamten Gebäudekomplexes.

Ähnlich radikale Forderungen vertritt in Deutschland Bruno Taut, der versenkbare oder harmonikaartig zusammenklappbare Fensterwände wünscht, ohne jedoch bisher Gelegenheit gehabt zu haben, solche kostspieligen Pläne durchzuführen. Ein Taut'sches Projekt, das der Dammwegschule in Neukölln, sieht vor jedem Klassenzimmer eine breite Vorhalle vor; diese kann durch Öffnung der 5 m breiten Schiebetür, in welcher sich das untere Fenster befindet, im Sommer mit der Klasse zusammen verwendet werden. Wir sind gezwungen, Kompromisse zwischen Idealformen und wirtschaftlicher Bauweise zu suchen. Als ein sehr geeignetes Mittel — auch noch nirgends praktisch versucht — erscheint uns in dieser Richtung die Anwendung des von Dosquet<sup>1</sup> in den

<sup>1</sup> Vgl. die Literatur über Tuberkulosekrankenhäuser, zusammengestellt und ausgewertet beim Gutachterausschuß für das Krankenhauswesen, Deutscher Städtetag.

Krankenhausbau eingeführten dreiteiligen Schiebefensters, das eine beliebige Zusammenschiebung nach oben und unten, sowie durch schräges Herabklappen

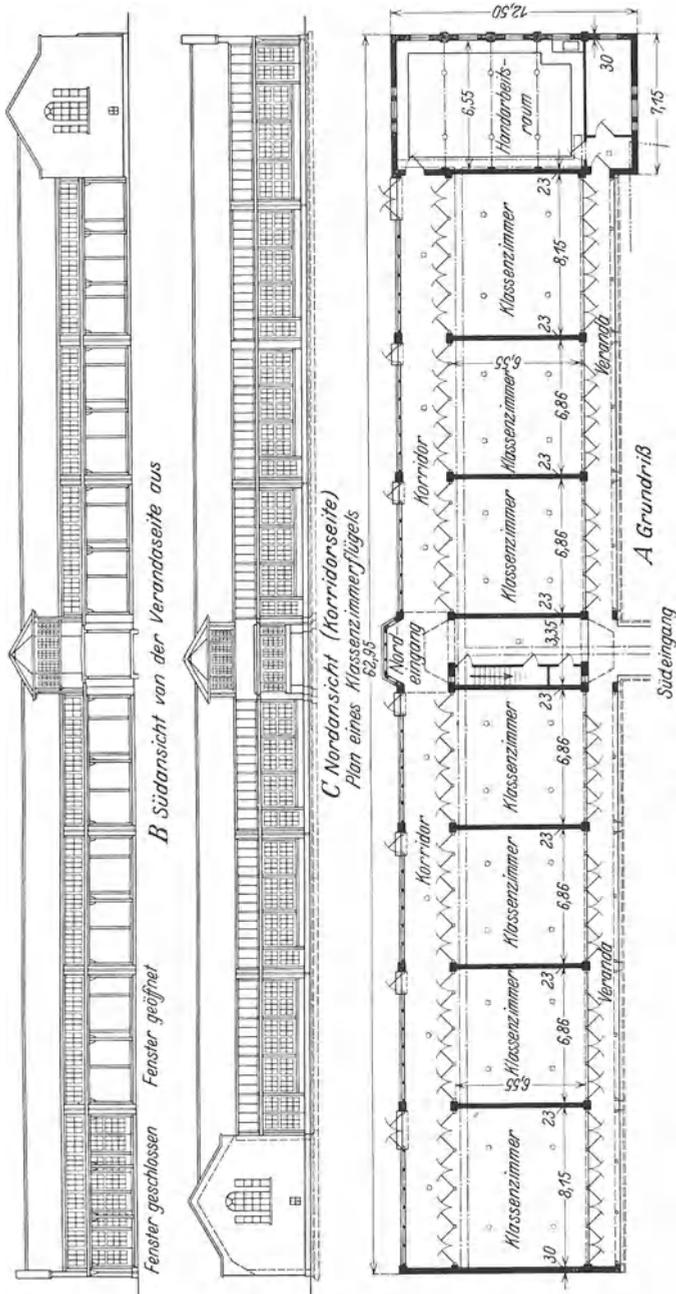


Abb. 2. Plan eines Klassenzimmerflügels, Nordeingang. A. Grundriß. Südeingang. B. Südansicht von der Verandaseite aus. C. Nordansicht (Korridorseite).

einzelner Teile gute Lüftung ohne Zugbelästigung und leichte Reinigung gestattet. Die an sich gegenüber andersartigen Fenstern gesteigerte Kostspieligkeit

wird geringer, wenn man auf die im Dosquetsystem besonders verteuerte und auch bei Krankenhausbauten keineswegs immer angewandte Anbringung von Doppelfenster verzichtet. Wir haben, in voller Übereinstimmung mit der gesamten neueren Literatur, gefordert, daß die einzelnen Fenster, durch mög-



Abb. 3. Blick aus dem Klassenraum auf den Korridor der Nordseite und die nordseitigen schrägen Oberlichtfenster.

lichst schmale Pfeiler voneinander getrennt, aus einer Höhe von 80 cm (Selter 80—100 cm) bis nahe an die Decke geführt werden, dort nur so viel Wandraum freilassend, wie zur verdeckten und daher staubfreien Anbringung von Gardinen



Abb. 4. Blick aus dem Klassenraum auf die geöffnete südliche Fensterwand und „Veranda“, darüber aufklappbare Sonnenfenster.

und Verdunkelungsvorrichtungen nötig ist, wobei die oberen Fenster als Kippfenster anzubringen sind. Auch alle anderen Fenster müssen leicht geöffnet und gereinigt werden können. Selter geht unter Hinweis auf die Bauten in Celle und Unterteutschental (vgl. die Nachteile der letzteren Schule oben) etwas weiter, wenn er auf Zwischenpfeiler ganz zu verzichten und die Fenster

erst mit der Decke abschneiden zu lassen wünscht. Damit ist, ohne die Notwendigkeit erheblich höheren Kostenaufwands, die Anforderung der neuen preußischen Richtlinien wesentlich überschritten, wenn sie vorschreiben, daß die Fensterfläche nicht weniger als  $\frac{1}{5}$  der Klassengrundfläche betragen soll.

Selter macht, in Übereinstimmung mit dem preußischen Ministerialerlaß vom 4. 9. 1923, mit Recht darauf aufmerksam, daß in den Fällen, in denen Neubauten nahe anderen Häusern errichtet werden und daher die hinreichende Belichtung des Unterstockwerks zweifelhaft wird, das Fenstergrundflächenverhältnis kein brauchbares Kriterium abgibt. Wesentlich ist vielmehr, daß jeder, auch der fensterfernste Platz selbst bei trüber Witterung durch direktes Himmelslicht hinreichend erleuchtet wird, wobei diese Lichtmenge nach den

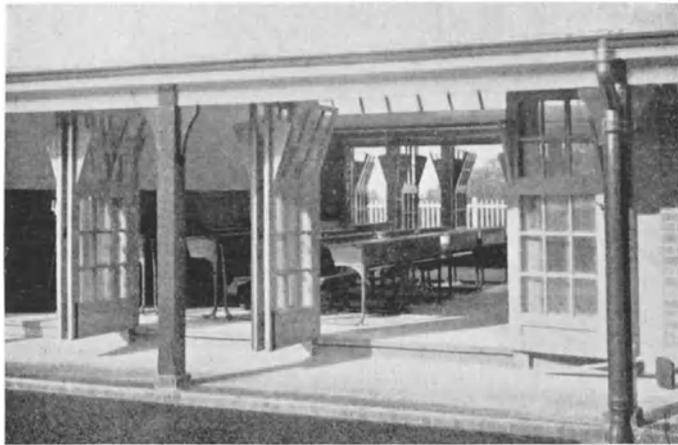


Abb. 5. Blick von außen durch das geöffnete Klassenzimmer hindurch.

Vorschlägen der Hamburger Denkschrift mit 120 Lux als ausreichend anzunehmen wäre. Entgegen der früheren hygienischen Ansicht, wonach zur Erreichung eines ausreichenden Ergebnisses ein Öffnungswinkel von  $4^\circ$  bei einem Einfallswinkel von  $27^\circ$  verlangt wurde, hatte Selter 1922 einen Öffnungswinkel von  $2^\circ$  als ausreichend bezeichnet. Auf Grund des Widerspruchs von Abel und Korff-Petersen hat er durch Geschke und Wohlfeil Untersuchungen an Königsberger Schulen veranlaßt, die seine Annahme bestätigten. Es ergab sich, daß es nicht allein auf den Öffnungswinkel ankommt, sondern daß auch das reflektierte Licht, das vom Wand- und Deckenanstrich abhängig ist, eine größere Rolle spielt, als man angenommen hatte. Beim Fehlen des Wandreflexes konnte auch ein Raumwinkel von 50 reduzierten Quadratgraden, oder ein Öffnungswinkel von  $4^\circ$  an trüben Wintertagen nicht eine Mindesthelligkeit von 25 Lux verbürgen, während andererseits ein Öffnungswinkel von  $2^\circ$  bei gutem Wandreflex eine genügende Helligkeit herbeiführte. Geschke und Wohlfeil (zit. nach Selter) kommen zu der Überzeugung, daß bei guter Reflexwirkung der Decken und Wände des Schulzimmers ein Öffnungswinkel von  $2^\circ$  bei einem Einfallswinkel von  $27^\circ$  eine vollkommen ausreichende Tagesbeleuchtung ermöglicht, ohne daß hieraus gesundheitliche Störungen für die Schüler erwachsen können. Wir möchten hinzufügen, daß es selbstverständlich gelegentlich und ausnahmsweise so trübe Tage gibt, z. B. bei stark bewölbtem

Himmel, daß künstliche Beleuchtung als Aushilfe herangezogen werden muß. Es ist unmöglich, in der Absicht einer Vermeidung auch solcher seltener Ausnahmefälle den Architekten vor undurchführbare Forderungen zu stellen, deren Kostspieligkeit in keinem ausreichenden Verhältnis zu dem erreichbaren Vorteil steht. Die von Selter und seinen Schülern gewonnenen Ergebnisse können daher als praktisch durchaus hinreichende Grenzen der hygienischerseits geltend zu machenden Wünsche genügen.

Auch in günstiger gelegenen Räumen als denjenigen, die Ausgangspunkt der Selterschen Untersuchungen waren, bleibt selbst die beste Lichtzufuhr unwirksam, wenn sie einen düsteren, durch seine Wandbeschaffenheit die Strahlen absorbierenden Raum trifft. Die Forderung nach Abkehr von dem ästhetisch, gesundheitlich und psychologisch gleich unerfreulichen stumpfen Grau, das früher vielfach das Abbild eines lebensfernen und der Seele des Kindes fremd bleibenden Unterrichts darstellte, sowie nach lebhafter, heller Gestaltung von Wänden und Decken ist daher für die moderne Schule eine Selbstverständlichkeit. v. Drigalski geht von dem Standpunkte aus, daß die Sonnenstrahlen eine wichtige biologische Wirkung besitzen, die von bunten Wänden, da diese die ultravioletten Strahlen vernichten, aufgehoben wird. Er verlangt demgemäß — ebenso wie er es im Krankenhausbau tut — die Anwendung des reinen Weiß. Er glaubt, daß eine einfache, die Eintönigkeit unterbrechende bunte Linie oder Leiste des Klassenzimmer hinreichend zu beleben vermag. Wir können uns dieser Argumentation, so sehr wir die Helligkeit der Wände wünschen, doch nicht anschließen. Über die tatsächlich geringe Rolle der Ultraviolettstrahlung in städtischen Schulgebäuden wird unten zu sprechen sein, während andererseits der stundenlange Aufenthalt in rein weißen Räumen wegen der Blendwirkung und Langweiligkeit unangenehm wird. Wenn selbst die Mehrzahl der modernen Krankenhausbauten sich vom reinen Weiß der Aufenthaltsräume entfernt, so scheint uns dies bei Schulbauten noch weit mehr berechtigt. Von pädagogischer Seite findet die weiße Farbe, die nicht konzentrierend, sondern zerstreudend wirkt und das anheimelnde Gefühl des Raums zerstört, allgemeine Ablehnung, während dem Architekt in der Farbgestaltung ein Mittel zur Verschönerung in die Hand gegeben ist, dessen er sich ohne großen Kostenaufwand und unter Ausschaltung alles zweckwidrigen dekorativen Beiwerks bedienen kann. Andererseits ist jede grelle Buntheit abzulehnen, die beunruhigend wirkt und die sich, so schön sie vielleicht dem gelegentlichen schulfremden Besucher erscheinen mag, doch der regelmäßige Klassenbenutzer schnell übersieht. Helle, aber warme Farben, wechselnd in den einzelnen Zimmern, bei Sonderräumen in Beziehung stehend zum Raumzweck, dürften die beste Mittellösung darstellen. Wir sind heute nicht mehr gezwungen, bezüglich der Farbgebung planlos zu experimentieren; ein reicher Schatz von Erfahrungen über die Wirkung der einzelnen Farben sowohl aus der Experimentalpsychologie, wie aus Versuchsschulen liegt vor. So sehr wir demnach die Übertreibung des Farbigkeitsprinzips und die Anwendung gewisser greller Farbtöne ablehnen müssen, so müssen wir es doch streng vermeiden, aus dem der lebendigen, phantasiefrohen Jugend dienenden Raum das Abbild eines kalten und nüchternen Laboratoriums zu machen. Auch die Vorhänge, von den Seiten verschiebbar, um sie als Staubfänger auszuschalten, bedürfen eines lichten freundlichen, dem Gesamtbild des Zimmers angepaßten Farbentons.

In neuerer Zeit hat die insbesondere durch die Vitaminforschung, sowie durch den mit Sonnenbädern erreichten großen therapeutischen und prophylaktischen Erfolg angeregte Hochschätzung der ultravioletten Strahlung zu dem Versuche geführt, auf den Gesundheitszustand der Schulkinder durch Anbringung ultraviolett durchlässigen Fensterglases an Stelle des Normalglases günstig einzuwirken. Da die Preisdifferenz nicht unbeträchtlich ist (sie beträgt z. B. bei der neubauten Hilfsschule in Halle etwa 800 Mk.), könnte eine allgemeine Einführung von Ultraviolettglas nur bei unbestreitbar bestehendem Vorteil gegenüber anderen Gläsern befürwortet werden. Versuche nach dieser Richtung, die wir in der genannten Schule in Halle eingeleitet haben, sind noch nicht abgeschlossen. Wir glauben jedoch nicht, von solchen Spezialgläsern einen erheblichen Gewinn erwarten zu dürfen. Nach den bisherigen Erfahrungen sinkt in den ersten Monaten die Durchlässigkeit dieser Gläser für Ultraviolettstrahlen auf 50–60% der anfänglichen Werte herab, so daß im günstigsten Falle weniger als die Hälfte der an die Fenster herantretenden Ultraviolettstrahlen tatsächlich bis zum Kinde gelangen. Diese überhaupt vorhandenen Strahlen sind aber — genauere Feststellungen sind auf Veranlassung Stahls für die Verhältnisse der Stadt Leipzig getroffen worden — infolge der Ablendung durch Staub, Ruß und Wasserdampf in einigermaßen industrialisierten Großstädten an sich geringfügig und mit irgendwie größeren Werten auf recht wenige Tage des Jahres beschränkt. Da außerdem mit Rücksicht auf Blendung und unterrichtliche Störung eine direkte Bestrahlung der Kinder stets durch Vorhänge abgeblendet zu werden pflegt und, falls solche Ablendung unterbleibt, ganz überwiegend die völlig ultraviolett undurchlässige Kleidung trifft, so würde als möglicher Vorteil lediglich die Wirkung auf den Keimgehalt der Klassenzimmer während der unterrichtsfreien Zeit übrig bleiben. Dieser ist aber viel gründlicher und zuverlässiger, dabei in einer bezüglich der Lüftung wesentlich erwünschteren Form, durch Öffnen der Fenster zu erzielen. Die an Fensterblumen gewonnenen positiven Ergebnisse können nicht auf Kinder übertragen werden, da, im Gegensatz zu den Schülern, die Pflanzen der Sonnenstrahlung während der ganzen Dauer des Sonnenscheins tatsächlich ausgesetzt bleiben. Abgeschlossene Versuche, die, wenn auch zunächst an einem Material nur weniger Klassen, die Schulärztin Brunn im Stadtgesundheitsamt Kiel durchführte, bestätigen unseren Standpunkt. Im Frühjahr 1928 wurden 2 Volksschulklassen mit dem Ultraviolettglas der Zeiß-Ikonwerke verglast. Die Kinder dieser Klassen wurden ebenso wie diejenigen gleichartig untergebrachter und gleichalteriger Kontrollklassen unter besondere schulärztliche Überwachung genommen. Blutfarbstoffbestimmungen, Gewichtsvermehrung und alle sonstigen gesundheitlichen Kriterien ergaben bis zum Herbst 1928 keinerlei Vorsprung der Versuchskinder gegenüber den Parallelklassen. Die Fortsetzung der Versuche 1929 ergab keine Änderung dieses Bildes. Auch bezüglich Längenwachstum, allgemeiner Leistungsfähigkeit und Krankheitshäufigkeit konnte kein Vorteil der Versuchskinder nachgewiesen werden. Daß durch die Fenster selbst wenigstens ein gewisser Teil physiologisch wirksamer Ultraviolettstrahlen durchgelassen wurde, machte das Verhalten eines Teils der gleichzeitig untersuchten Fensterpflanzen wahrscheinlich, die gegenüber den Kontrollklassen schnelleres Wachsen, Blühen, aber auch Welken, sowie reichere Besamung aufwiesen. Wir müssen nach alledem dem zweifellos bestehenden

Ultraviolettbedarf des Kindes durch intensive Freiluftkörperpflege, insbesondere durch Turnen im Freien mit weitmöglichst entblößtem Körper, zu entsprechen bestrebt sein, ohne durch kostspielige Maßnahmen technischer Art eine Entlastung von dieser Aufgabe erwarten zu dürfen.

Die günstigste natürliche Belichtung ist die von einer Seite kommende, soweit es sich um die Erfordernisse des Schreibunterrichts, d. h. um die Benutzung der normalen Schulklassen handelt. Fenster zum Flur bei einbündiger Bauweise bringen neben der Verringerung der Klassenisolierung gegen Lärm den Nachteil zwielichtartiger störender Doppelschatten der Hand und der schreibenden Feder. Anders liegen die Verhältnisse in Schullaboratorien, physikalischen, chemischen und biologischen Unterrichtsräumen, in Schulwerkstätten, Aulen und Singsälen, gleichartig jedoch in Zeichensälen, die ebenfalls klarer einseitiger Lichtgebung mit Rücksicht auf die Schatten körperlicher Modelle bedürfen. Sehr vorteilhaft kann Oberlicht in den Klassen des Oberstockwerks von Schulhäusern mit flachem Dach als Ergänzung des Fensterlichts sein. Erfahrungsgemäß stört es bei weitem nicht in dem Maße wie zweiseitiges Fensterlicht, ermöglicht aber die Schaffung großer Klassenräume, z. B. für die Zwecke von Kombinationsklassen in manchen, einem gemeinsamen Unterricht zugänglichen Fächern sowie zur Vertretung erkrankter Lehrkräfte, da trotz der Raumgröße ungenügend belichtete Teile an der Korridorseite der Klasse vermieden werden.

Als künstliche Lichtwelle kommt für Neubauten nur das elektrische Licht in Betracht. Die zu stellenden Anforderungen, in älteren Schulen meist nicht hinreichend erfüllt, sind genügende Lichtstärke, Blendfreiheit und Vermeidung vielfältiger und störender Schattenbildung. Unmittelbar sichtbare, auch mattierte, Glühbirnen blenden; sind sie in einem zentralen Beleuchtungskörper vereinigt, so reicht ihre Lichtintensität oft nicht in hinreichender Stärke zu den entfernter liegenden Bänken, sind sie im Raume zerstreut, so werfen sie gekreuzte Schatten. Die idealste Beleuchtungsart, die indirekte Reflexion des von verborgenen Beleuchtungskörpern ausgehenden Lichts durch die weiße Zimmerdecke ist leider so unwirtschaftlich, daß sie für Schulzwecke kaum in Betracht kommt, hat auch infolge der überwiegenden Helle der Deckenpartie den Nachteil einer Verringerung des Raumgefühls in der Klasse. Am zweckmäßigsten sind geschlossene große Mattglaskugeln, hinreichend hoch angebracht, um zu allen Plätzen ohne Abschattung durch davorsitzende Schüler gelangen zu können und mit lichtstarken Glühbirnen versehen. Stahl empfiehlt auf Grund einer in Leipzig durchgeführten größeren Versuchsserie, zwei Reihen von Lampen aufzuhängen. Die eine Reihe verläuft parallel zur Fensterfront, in einem Abstand von 0,90 m von dieser entfernt, die andere in einem weiteren Abstand zu dieser von 3 m.

Die Heizung durch Öfen hat die Nachteile starken Wärmegefälles innerhalb der Klasse, ungenügender Regulierbarkeit der Temperatur und starker Wasser- und Kohlensäureproduktion. Diese Nachteile bestehen auch dann, wenn es durch Beschickung der Öfen vom Flur aus gelingt, die Verschmutzung der Klassen durch Kohlen, Ruß und Schlacken, sowie die Unterrichtsstörungen durch die Bedienung der Heizung zu vermeiden. Da sich kleine zentrale Warmwasserheizungen auch für kleinere ländliche Schulen als wirtschaftlich bewährt haben, kommt Ofenheizung nur noch für einfachste ländliche Verhältnisse,

sowie für vorübergehende Notbehelfe, z. B. Barackenklassen in Betracht. Auch Dampfheizungen empfehlen sich für Schulzwecke nicht. Die Raumtemperatur ist weniger genau dosierbar und weniger gleichmäßig innerhalb der Klasse verteilt, als bei Warmwasserheizungen. Die starke durch Dampf erfolgende Erhitzung der Heizkörper führt zu Verbrennung des auf ihnen lagernden Staubes und dadurch zu teilweise erheblichen und außerordentlich lästigen Schleimhautreizungen, insbesondere in den Luftwegen der vortragenden Lehrer, durch brenzliche Stoffe. Die Beschwerden werden fast immer irrtümlich als Folgen trockener Luft gedeutet und veranlassen dann widersinnige Abhilfemaßnahmen, z. B. die Aufstellung von Verdunstungsschalen auf den Heizkörpern. Wir wissen durch die Untersuchungen von Schwarz (zit. nach Selter), daß die Annahme Flügges von der Bedeutung der Wärmestauung als Ursache des Erlahmens der geistigen Leistungsfähigkeit der Schüler zutrifft, und wissen ferner, daß neben der häufigen Überwärmung des Raums die Wärmestauung ihre Hauptursache in der herabgesetzten Möglichkeit der Wärmeabgabe wegen des Anstiegs der relativen Luftfeuchtigkeit hat. In einem Raum, in dem zahlreiche Menschen Wasser durch Atmung und Verdunstung abgeben, geschieht der Feuchtigkeitsanstieg während einer Unterrichtsstunde sehr schnell, so daß nie von Lufttrockenheit, sondern immer nur von einem Kampfe gegen übermäßige Feuchtigkeit die Rede sein kann. Die Überzeugung von der schädlichen, trocknenden Wirkung der Zentralheizung ist jedoch wegen der Staubverbrennungsfolgen in Lehrerkreisen trotz gegenteiliger Belehrung so stark verbreitet, daß wir alljährlich neue Anträge auf Einbau von Verdunstungsschalen erhalten und uns nunmehr eines Hygrometers zum Zwecke der Demonstration der wirklichen Verhältnisse in den Schulen bedienen. Für die Regulation, auch die der Warmwasserheizung, ist es wichtig, daß sie von zentraler Stelle aus, ohne Einflußmöglichkeit in den einzelnen Klassen erfolgt. Zur Ablesung der Temperatur dienen Fernthermometer oder, aus Ersparnisgründen, Thermometer in den Klassen, die durch die Wand von außen beobachtet werden können. Das Wärmebedürfnis der Lehrer und Schüler ist oft verschieden, noch mehr jedoch dasjenige von verschiedenen Lehrern, die nacheinander in der gleichen Klasse unterrichten. Es gilt hier, unter Ausschaltung von Einzelwünschen den Auswirkungen unberechtigter Kälteangst entgegenzuwirken. Eine Regulation in den Klassenzimmern selbst beschränkt sich auf das Fensteröffnen bei ansteigender Temperatur, eine Maßnahme, die gleichzeitig dem Ausgleich der Feuchtigkeit mit der Außenluft dienlich ist. Eine Normaltemperatur kann nicht generell vorgeschrieben werden, da das Wohlbefinden bei einer bestimmten Zimmertemperatur sehr wesentlich je nach Jahreszeit, Klima, Feuchtigkeit und Außentemperatur wechselt. Im allgemeinen dürfte die Einregulierung der Heizung auf 18° C am günstigsten sein. Durch eine Kontrolle der Zimmerthermometer ist jedoch wegen der noch bestehenden technischen Unmöglichkeit, eine Überwärmung einzelner Räume zentral mit Sicherheit auszuschließen, darauf zu achten, daß spätestens bei der Erreichung von 20° C durch Fensteröffnung der Ausgleich geschaffen wird.

Die Heizkörper, die sich unterhalb der Fenster befinden sollen, müssen glatt und der Reinigung leicht zugänglich sein. Sie zum Schutze gegen Staub durch Platten abzudecken ist unzweckmäßig, da dann der trotzdem unvermeidliche Staub sich der Tätigkeit der Reinigungsfrauen leichter entzieht. Wo

irgend zugänglich, sind die Warmwasserheizungen an Fernheizwerke anzuschließen oder mit Gas zu beheizen, da hierdurch alle Staub- und Rauchbelästigungen im Schulhaus vermieden werden. Die, je nach örtlichem Gaspreis, meist gegenüber der Kohlenheizung höheren Betriebskosten der Gaswarmwasserheizung werden durch große Ersparnisse an Raum (Wegfall der Kohlen- und Aschenkeller, des Kesselhauses und der Heizerwohnung) wie an Personal meist überwogen werden.

Der Verzicht auf Doppelfenster sowie die oben gekennzeichnete Bauweise der Fensterfronten bringt den wirtschaftlichen Nachteil mit sich, daß — im Gegensatz zu älteren Schulbauten — ein nicht unbeträchtlicher Mehrverbrauch von Brennstoff durch lebhaftere Wärmeabgabe nach außen eintritt. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, daß gerade dieser laufende Temperaturverlust es ist, der günstige Lüfterneuerungsverhältnisse in den Klassen schafft und uns die Einsparung in Anlage und Betrieb kostspieliger künstlicher Lüftungseinrichtungen gestattet. Außerdem ist der damit gewonnene gesundheitliche Vorteil, z. B. bei rauhem Winterwetter, das Fensterlüftung während der Schulstunden verbietet, ein so erheblicher, daß auch ein wirtschaftlich vielleicht nicht voll ausgeglichener Mehrverbrauch an Brennstoff mit in Kauf genommen werden müßte. Die Erfahrungen im Krankenhauswesen, insbesondere in den nach dem Dosquetsystem erbauten Anstalten, haben gezeigt, wie bedeutungsvoll der Verzicht auf strenge Sparsamkeit im Heizwesen, nämlich die gründliche Lüftung und sogar stundenlange Offenhaltung beheizter Räume im Winter, für den Gesundheitszustand der Rauminnsassen zu sein vermag.

Die Heizung muß stets so eingerichtet sein, daß ohne Inbetriebsetzung der gesamten Heizung gewisse Teile des Gebäudekomplexes ohne allzu große Kosten beheizt werden können. Es ist dies notwendig für ein Zimmer der Schulleitung, die oftmals in den Ferien bei kühler Witterung und im Winter zu arbeiten hat, für die Sammlungsräume, sofern Einfriergefahr besteht, dann unbedingt für die Turnhalle und die Räume, die sozialen Zwecken dienen. Diesen Anforderungen kann eine Zusatzheizung zur allgemeinen Warmwasserheizung Rechnung tragen.

Der Sauberkeit der Klassen dient einerseits die Vermeidung der Hereinschleppung von Schmutz und andererseits die Reinigung. Die Schmutzverhütungsmaßnahmen, so wichtig sie sind, wurden bei älteren Schulhausbauten kaum beachtet. Sie beginnen schon in der Vorhalle und vor der Türe der Schule. Die Anbringung von Kratzeisen oder Fußreinigern in der üblichen Weise geht von der Psychologie der Erwachsenen aus. Die Hoffnung, sie von Kindern in einigermaßen größerem Umfange benutzt zu sehen, wird stets enttäuscht; außerdem ist es selbst bei bestem Willen der Kinder beim gleichzeitigen Eintritt zahlreicher Schüler zu Schulbeginn technisch und räumlich ganz unmöglich, sie zu verwenden. Sie sind demnach, abgesehen von gelegentlicher Benutzung durch Lehrer und einzelne Schüler bei ungewöhnlich schmutzigem Wetter, keine geeigneten Mittel zur Sauberhaltung der Klassen. Zweckmäßig ist dagegen die auf Stahls Anregung in Leipzig mehrfach durchgeführte Einrichtung: Breite Kratzeisen, die beim Eintritt in die Schule zwangsläufig jedes Kind passieren muß, liegen außen und innen von der Schultür an jedem Eingang. Sie sind mit Durchfallöffnungen für den Schmutz nach unten versehen. Einwärts von diesen Kratzeisen liegen Kratzlatten aus

Holz, noch weiter dahinter breite Matten. So werden alle Kinder gezwungen, etwa 20 Schritte über Reinigungseinrichtungen zu laufen und bringen daher wenig Schmutz ins Haus.

Eine weitere Quelle des Klassenschmutzes sind Überkleider, Schirme und Mützen. Ihre Aufhängung im Klassenzimmer ist unbedingt zu vermeiden. Abgesehen von der Verschmutzung bedeutet die durch ihr Trocknen bei Regenwetter entstehende Luftfeuchtigkeit eine wesentliche Verschlechterung der Klassenluft. In den Schulbauten einer zur Sparsamkeit weniger gezwungenen Zeit hat man vielfach besondere Garderoberräume vorgesehen, die jedoch das Bauprogramm unnütz vergrößern und als entbehrlich abzulehnen sind. Eine Aufhängung an offenen Haken auf den Fluren ist wegen der Diebstahlsgefahr unzweckmäßig; ihre Ausrüstung mit Sicherheitsketten und Schlössern sichert nur die Mäntel, nicht die anderen mitgebrachten Garderobeteile, erfordert außerdem eine für kleinere Kinder allzu schwierige und zeitraubende Handhabung. Es ergibt sich daher als zweckmäßigster und wirtschaftlichster Weg die Anbringung von Wandschränken an oder in den Korridorwänden, die im Inneren mit einer feuchtigkeitbeständigen Schicht ausgekleidet sind und in ihrem oberen Teile Luftlöcher zur Erleichterung der Kleidertrocknung besitzen. In der neuen Halleschen Hilfsschule hat man, da die geringe Intelligenz der Kinder die regelmäßige Abschließung von Flurschränken als nicht hinreichend gesichert erscheinen ließ, einen Mittelweg eingeschlagen, indem man die in die Klassenwand eingebauten Garderobeschränke zwar zum Flur hin durch Öffnungen abtrocknen ließ, jedoch durch Türen vom Klasseninneren aus zugänglich machte. Man vermeidet damit Diebstahlsgefahr und Feuchtigkeitzunahme der Klassenluft, nimmt aber als Nachteil ein wenigstens vorübergehendes Einbringen schmutziger Mäntel, von denen Schnee und Regen abtropft, mit in Kauf.

Die Reinigung selbst hat eine zweckmäßige, in allen Teilen leicht zugängliche Gestaltung des Klasseninneren sowie eine Verwendung tauglicher und wirtschaftlicher Reinigungsmittel und Arbeitsmethoden zur Voraussetzung. Der Übergang zu freiem Schulgestühl beseitigt die ehemals bestehenden und zu komplizierten Konstruktionen zwingenden Schwierigkeiten der Herausräumung oder Aufklappung der Schulbänke zwecks Beseitigung aller Schmutzwinkel und Gewinnung einer der Reinigung zugänglichen glatten Klassen Grundfläche.

Mit dem Katheder, dem äußeren Symbol der alten Vortragsschule im Gegensatz zur modernen Arbeitsschule, kann und muß auch das Podium verschwinden, was wiederum der Reinigung zugute kommt. Ebenso können und sollen alle anderen im normalen Klassenzimmer — anders in Spezialräumen, z. B. für den Physikunterricht! — frei herumstehenden oder gar am Fußboden befestigten Gegenstände verschwinden. Die Wandtafeln bedürfen keines Gestells, sondern können in die Stirnwand der Klasse ohne Niveauunterschied gegenüber der umgebenden Wandfläche eingebaut werden. Zu ihrer Ergänzung dienen Wand-schreibflächen an der Korridorseite des Zimmers, so daß auf die schwieriger zu reinigenden und kostspieligen Wechseltafeln mit Zugvorrichtung verzichtet werden kann. Die Klassenschränke werden ebenfalls zweckmäßigerweise bereits im Bau vorgesehen und, zur Vermeidung aller unbeweglichen Möbelstücke, in die Stirnwand der Klassenzimmer eingelassen. Ebendort befinden sich auch die Wasserabnahmestellen, gleichzeitig als Platz für den nassen Schwamm,

daher zweckmäßigerweise neben der Haupttafel angebracht. Zu den durch geeignete Erziehung gänzlich entbehrlich werdenden herumstehenden Gegenständen gehören auch die Spucknapfe. In der Mehrzahl unserer Halleschen Schulen werden sie überhaupt nicht benutzt, können aber bei Balgereien im Schulraum und beim Hineinfallen des Schwammes oder irgendwelcher sonstiger Gegenstände sehr leicht zu bedenklichen Krankheitsüberträgern werden. Das Spucken ist im allgemeinen nur eine schlechte Angewohnheit, in seiner Häufigkeit weitgehend von Volkssitten bestimmt.

Die Schulbankfrage stand in der gesamten Vorkriegsperiode der Schulhygiene dermaßen im Vordergrund des Interesses, daß die ältere Literatur über dieses Thema geradezu unübersehbar answoll. Und doch ist bis heute über die Grundfragen, die von Anfang an strittig waren, noch keine Übereinstimmung der Autoren erzielt. Gewiß ist es durch moderne Konstruktionen erreicht worden, daß die anfangs einer wirklichen Reinigungsmöglichkeit des Fußbodens gegenüberstehenden größten Schwierigkeiten auch bei Schulbänken im engeren Sinne des Wortes überwindbar gemacht oder doch eingeschränkt wurden. Gegenüber den durchgehenden Banksystemen, die wir heute noch gelegentlich in den ältesten Schulhäusern finden, brachten hier sowohl die leichter verschieblichen zweisitzigen Bänke, wie insbesondere die Rettigbänke, die um ein Gelenk nach der Seite umgeklappt werden können, einen Vorteil. Auch die gegen die Lehnenlosigkeit älterer Bänke bestehenden schulhygienischen Einwände sind durch die neueren Systeme gegenstandslos geworden. Ungelöst ist dagegen heute noch die Distanz- und die Differenzfrage. Die Plusdistanz, d. h. ein positiver Horizontalabstand zwischen vorderer Sitzflächen- und hinterer Pultkante besitzt den Nachteil, bei Einnahme der hinteren Sitzhaltung (Abb. 6a) als Ruuehaltung oder beim Lesen und Schreiben eine übermäßige Vorbeugung und damit eine Verstärkung der totalkyphotischen Wirbelsäulenhaltung zu begünstigen. Die Minusdistanz, d. h. ein Überschneiden von Tisch- und Sitzflächenrand in der Horizontalebene verhindert das Aufstehen des Kindes in der Bank, bildet außerdem gelegentlich für Kinder mit größeren Brustkorbquermaßen ein Hindernis in der freien Beweglichkeit und führt dadurch ebenfalls zu Zwangshaltungen des ermüdeten und daher einen Wechsel der Haltung anstrebenden Kindes. Die Nulldistanz besitzt alle Nachteile eines Kompromisses, indem es die Fehler beider vorgenannten Formen nicht ganz auszuschalten vermag und ebenso wie die Bänke mit Minusdistanz, beim Aufstehen entweder ein seitliches Heraustreten aus der Bank oder das Aufklappen eines beweglich konstruierten Pultabschnitts mit seinen Nachteilen des Lärms und der notwendigen vorherigen Leerung der Pultplatte erfordert. Jedes dieser Systeme hat heute noch seine Verfechter; keines kann voll befriedigen. Ebenso ist die Frage der Differenz, d. h. des vertikalen Abstandes zwischen hinterem Tisch- und vorderem Sitzflächenrande, in der Praxis unlösbar. Wenn die Höhe der Schulbänke nach der Körpergröße bestimmt werden soll, so ist dazu die Gesamtkörperlänge kein in jedem Falle zutreffendes Einteilungsprinzip, es müßte vielmehr auf die, zumal in der Streckungsperiode in weitesten Grenzen schwankende, Größenrelation der einzelnen Körperabschnitte zur Herbeiführung des richtigen Differenzbetrages Rücksicht genommen werden. Wenn die Höhe des Sitzes der Unterschenkellänge, die Differenz dem Abstand des Ellenbogens vom Sitz entsprechen soll, dazu noch die Sitzbreite etwas

kleiner sein soll als die Länge des Oberschenkels, so müßte eine wirklich passende Schulbank nach anthropometrischen Individualverhältnissen konstruiert sein und müßte selbst dann im Laufe eines Jahres entsprechend den Wachstumsänderungen ausgetauscht werden. In Wirklichkeit ist dies natürlich unmöglich. In Sachsen schreiben die ministeriellen Bestimmungen das Bereithalten von 6 Bankgrößen vor, um sie den Schülern je nach Größe zuzuweisen, in den anderen Staaten pflegen ebenfalls Vorratsbänke in verschiedener Größe, wenn auch meist in bescheidener Anzahl, den Schulen zur Verfügung zu stehen. Selbst wenn — was keineswegs schon überall geschieht — die Schüler lediglich nach der Größe ihrer Bänke und nicht nach anderen Gesichtspunkten gesetzt werden, versagt die reine Längen Anpassung bei zufälligem Überwiegen bestimmter Größenkategorien oder im Verlauf der Schuljahre. Aber auch im Idealfalle besteht zwischen der Gesamtgröße einer Bank und ihrer Differenz eine schematische Relation, die keinerlei Rücksicht auf die tatsächlichen anthropometrischen Verhältnisse des einzelnen Schülers nimmt. Auch die Rückenlehnen der festen Schulbänke bieten große konstruktive Schwierigkeiten. Die ehemalige tiefe Kreuzlehne, mit der man in gänzlicher Verkennung der natürlichen Sitzhaltung nach dem Vorbild der aufrechten Haltung im Stand einer Lendenkyphosierung vorbeugen wollte, hat bei den neueren Bänken einer höheren Rückenlehne Platz gemacht. Diese kann aber nur bei der vorderen Sitzhaltung (Abb. 6c) tatsächlich zur Stütze dienen und auch nur in ganz bestimmter, auf die Dauer nicht gleichmäßig einhaltbarer Haltung. Für jede auch nur etwas vorgebeugte Haltung scheidet ihre Hilfe aus, da die als Lehnenwand dienende Vorderfläche des nach hinten folgenden Pultes der im Sitz normalerweise kyphosierten Lendenwirbelsäule keinen Platz läßt. Alle diese Schwierigkeiten lassen es als für den Hygieniker begrüßenswert erscheinen, wenn der Pädagoge aus Gründen seiner Zuständigkeit heraus auf die Schulbank älterer Form zugunsten freieren Gestühls bei Schulhausneubauten zu verzichten wünscht. Ehe jedoch hierzu Stellung genommen werden kann, ist es zweckmäßig, kurz zu prüfen, welche biologischen Fragen bei dem Stuhlproblem zu berücksichtigen sind.

Die ältere Schulgesundheitspflege sah in der Schiefhaltung und in der Krummhaltung in der Schule einen Hauptgrund für die Ausbildung von Skoliosen und Kyphosen. Wir sind im Gegensatz dazu heute geneigt, für den Krümmungsgrad der Wirbelsäule, d. h. für das Auftreten des Flachrückens sowohl wie für die Entwicklung abnormer Verbiegungen, Entstehungsursachen anzunehmen, die lange vor der Schulzeit sich auswirken. Der Flachrücken, der seitliche Verbiegungen außerordentlich begünstigt, wird meist als Entwicklungshemmung aufzufassen sein, indem die zur Anpassung an den aufrechten Gang gehörige Ausbildung der Lendenlordose ausbleibt. Neben dieser auch in anderen Organ-systemen beobachteten ungenügenden Anpassung an stammesgeschichtlich neue und noch nicht unbedingt artfest gewordene Eigenschaften des Menschen kennen wir als weitere Ursache des Flachrückens allzu frühes Aufsitzen des — meist rachitischen — Kindes. Man findet dann den typischen Sitzbuckel mit der Kuppe im oberen Lendenteil oder an der Grenze des Brustabschnitts. Für die Skoliosen zeigt schon die statistische Feststellung eines mit 80% aller Fälle überwiegenden Befunds der Linkskonvexität im Lenden-, Rechtskonvexität im Brustabschnitt, daß hier innere asymmetrische Kräfte an der Verbildung des rachitischen Kleinkindes mitgewirkt haben. Diese Asymmetrie steht im

Einklang mit der überwiegend nach links gerichteten Befestigung des das Darmgewicht tragenden Gekröses an der Lendenwirbelsäule, wie auch mit dem mechanischen Einfluß der Rechtshändigkeit auf die Brustwirbelsäule und mit anderen asymmetrischen Organverhältnissen. Dazu kommen exogene Faktoren im Kleinkindesalter während des Verlaufs der Rachitis, z. B. frühzeitiges Aufsitzen oder einseitiges Herumtragen im schiefen Sitz. Ganz außerhalb möglicher Schuleinflüsse stehen die außerordentlich häufigen statischen Kompensations skoliosen bei verschiedener Beinlänge. Für den Rundrücken, soweit er nicht als Folge übernormaler Muskelausbildung oder als erblicher Konstitutionsfaktor ganz außerhalb unserer Betrachtung bleibt, kommen psychologische Ursachen (Hilfsschulkind) oder Überanstrengungen der schwachen Rückenmuskulatur durch überlanges Sitzen in Betracht. Dieser Sitzschaden vermag auch bei bestehender Skoliose ein weiteres Absinken der Gewohnheitshaltung in der durch das Krankheitsbild bereits vorgezeichneten Richtung zu begünstigen.



Abb. 6a. Vordere Sitzhaltung.



Abb. 6b. Aufrechter Sitz.



Abb. 6c. Hintere Sitzhaltung.

Die Schäden der Schulsitzhaltung bestehen demnach in der Überdehnung der Rückenmuskulatur durch eine das individuelle Kräftemaß überschreitende Sitzdauer in gleicher Haltung, nicht aber in einer durch gewisse, dem Schüler vorzuschreibende „gute“ Haltungen zu vermeidende Verbiegung. Die Abhilfe kann also nicht durch Bänke geschehen, die bestimmte Haltungsformen erzwingen und damit eine muskelermüdende Einseitigkeit der Anstrengung künstlich herbeiführen, sondern lediglich durch einen Unterricht, der auch während der einzelnen Stunde häufiges Aufstehen und wechselnden Sitz gestattet, und durch Sitzgelegenheiten, die dem natürlichen Bestreben nach freiem Sitzwechsel am besten entgegenkommen. Von den abgebildeten Sitzhaltungen stellt das Bild b eine mit ihrer Lendenlordosierung dem aufrechten Stand nachgebildete, für den Sitz aber ganz unphysiologische Kunsthaltung dar, die in Ruhe niemand einnimmt, deren Erzielung aber den älteren Bankkonstruktionen als falsches Ziel vorschwebte. Wirkliche Ruhehaltungen sind — im Bilde übertrieben dargestellt — die vordere Sitzhaltung (a) und die hintere Sitzhaltung (c). Durch geeignete Unterstützungen der Arme und des Rückens ist zur Vermeidung

der Zusammendrängung der inneren Organe sicherzustellen, daß der Körper mit möglichst geringem Kraftaufwand so gehalten wird, daß die Organe unter möglichst günstigen Bedingungen zu arbeiten vermögen. Freier Haltungswechsel, der der Ermüdung einzelner Muskelteile am besten vorbeugt, steht im schärfsten Gegensatz zu der Forderung des aufgerichteten starren „Geradesitzens“, dessen Erreichung dem Lehrer früher als wichtiges Erziehungsziel galt. Der Hauptnachteil jeder Schulbank liegt in ihrer unnachgiebigen Starrheit, die den ermüdenden Schüler zu den krampfhaftesten und orthopädisch keineswegs günstigen Ausweichhaltungen zwingt.

Diesen Gesichtspunkten vermag am besten das, dem modernen freieren Unterrichtsprinzip entsprechende freie Schulgestühl zu entsprechen (Abb. 7).

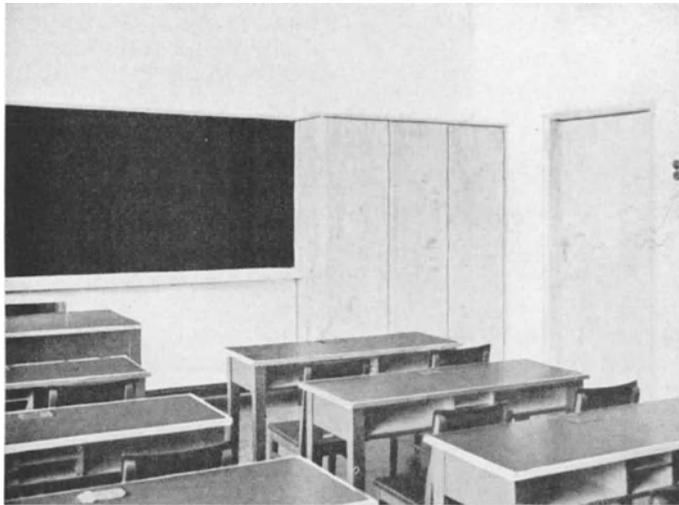


Abb. 7. Innenansicht einer Klasse mit freiem Schulgestühl (Hilfsschulneubau Halle a. S.). Die Anordnung der Tische und Stühle kann in freier Gruppierung nach Bedarf beliebig verändert werden.

Es gestattet ständige Veränderung der Distanz je nach dem Unterrichtsbedürfnis, sowie freien Haltungswechsel. Wenn heute die Meinungen der Ärzte noch auseinandergehen, so liegt dies größtenteils daran, daß einerseits dem Lehrer vielfach noch die Erfahrung für zweckmäßige Anleitung und Überwachung einer freien Sitzhaltung fehlt, andererseits die Konstruktion des Schulgestühls noch in den Kinderschuhen steckt.

Nur ein richtig konstruiertes freies Gestühl kann mit einwandfreien Schulbänken verglichen werden. Tische und Stühle verschiedener Höhe sind vorrätig zu halten, wobei — im Gegensatz zur Schulbank — jeder von beiden Teilen gesondert den Proportionen des Kindes anzupassen ist. Die Tische sind einfach, viereckig, jedoch zur Schrägstellung der Platte eingerichtet, so daß sie sowohl zum Schreib- wie zum Werkunterricht Verwendung finden können, wodurch wiederum die vielseitige Ausnützbarkeit des Klassenraums zu den verschiedensten Unterrichtsformen unter Vermeidung mancher kostspieliger Sonderräume erheblich ansteigt. Stühle, die, wie in der neuen Halleschen Hilfsschule, eine Rückwärtsneigung der Sitzfläche um insgesamt 4 cm besitzen und deren leicht gerundete Lehne etwa nur bis zum 11. Brustwirbel abwärts reicht, die Lenden-

wirbelsäule aber völlig frei läßt, gewähren einen sehr bequemen und zwanglosen Sitz. Einfache Seitenlehnen der Stühle sind sicherlich für die Erzielung ermüdungsfreier Haltung sehr erwünscht. Ob sie wegen ihres höheren Preises und wegen gewisser Nachteile bei ihrer Verwendung im frei beweglichen Werkunterricht allgemeine Einführung werden finden können, wird Gegenstand künftiger praktischer Erfahrung sein müssen. Verstellbare Stühle und Tische erfordern komplizierte und teure Konstruktionen, verringern die Reinigungsmöglichkeit durch Unterbrechung der glatten Flächen und sind entbehrlich. Stahl empfiehlt, in jeder Stadt eine Zentralaufbewahrungs- und Verteilungsstelle des Schulgestühls einzurichten, damit nicht unerkannt irgendwo Überfluß, an anderer Stelle Mangel gewisser Größen besteht. Nach Beendigung einer Versuchsperiode, die vorläufig noch nicht abgeschlossen ist, muß für das Schulgestühl sowohl wie für andere Einrichtungsgegenstände und Bauteile (z. B. Türen, Fenster usw.) eine Standardisierung der Formen und Größen angestrebt werden, um die Kosten zu verringern und der einzelnen bauenden Behörde nicht jedesmal von neuem die Auswahl und Erprobung des Passenden aufzuerlegen. Der Einwand der damit unmöglich werdenden Vielfarbigkeit der Möbel wird dadurch hinfällig, daß die Notwendigkeit häufigen Austausches des Schulgestühls zwischen den verschiedenen Klassen an sich die gleichmäßige Einfarbigkeit erfordert, außerdem bunte Möbel eine bunt gehaltene Klasse zu unruhig machen würden. Es sei erwähnt, daß die erste Einführung von freiem Schulgestühl durch die Ärztin Montessori geschah.

Von pädagogischer Seite wird vielfach (z. B. Kretschmann), insbesondere für Grundschulklassen, die Ausstattung der Klassen mit Sandkästen gefordert, die der Gestaltung von Landschaften und dem Aufbau von Spielzug dienen sollen. Wir möchten solchen Arbeitsunterricht lieber in den Schulgarten verlegen. Abgesehen von der Verringerung des Heimcharakters der Klassen bedeuten sie eine unvermeidbare Quelle von Verschmutzungen des ganzen Raums und dürften nach längerer Benutzung eher Schmutzkästen als brauchbare Unterrichtsgegenstände sein.

Für den Anstrich der Decken und Wände genügt einfacher Kalkalaun. Bis zur Reichhöhe der Kinder ist die Wand nach Möglichkeit abwaschbar zu gestalten.

Der Fußbodenbelag soll lückenlos und fest sein, außerdem der Lärmübertragung, die in modernen Eisenbetonhäusern wesentlich schwieriger als in Häusern älterer Baumethoden zu bekämpfen ist, tunlichst entgegenwirken. Hartholz ist nach Wolf am geeignetsten, da Linoleum sich schneller abnutzt. Kretschmann gibt der Rotbuche vor allen anderen Holzarten den Vorzug. Das in Turnhallen bestbewährte Korklinoleum hat dagegen den Vorzug völliger Lückenlosigkeit und besseren Lärmschutzes. Gummiboden erfüllt die beiden letztgenannten Bedingungen noch besser, ist auch haltbarer; er hat jedoch den Nachteil hohen Preises und eines Geruchs, der, ausweislich der Erfahrungen in modernen Krankenhausneubauten (z. B. Waiblingen), auch nach längerer Benutzungsdauer nur sehr langsam verschwindet.

Bezüglich der Türen macht Stahl darauf aufmerksam, daß Kinder, insbesondere kleinere, nicht daran gewöhnt werden können, sie stets nur an den Klinken zu berühren, und daß dadurch Verschmutzungen entstehen. Er empfiehlt Anbringung einer metallenen Randleiste.

Die Art der Reinigung muß bereits im Bauplan Berücksichtigung finden. Warmwasserzaphähne, für die Benutzung zur Händereinigung der Schüler unnötig, müssen in den einzelnen Stockwerken verteilt für Reinigungszwecke vorgesehen werden; es genügt daher eine geringe Zahl unter Vermeidung längerer Querleitungen im Gebäude. Staubsauger, deren Anwendung in modern eingerichteten, vollkommen entleerbaren Klassen sich überall gut bewährt hat, bedeuten eine Verbesserung der Reinigung und eine Ersparnis an Zeit und Arbeitskräften, die die Aufwendungen für den gebrauchten elektrischen Strom weit überwiegen. Kraftstromsteckkontakte sind daher in den Klassen vorzusehen, die an einer Wandstelle mit anderen notwendigen Steckkontakten, z. B. für experimentelle Zwecke, für Projektionsapparate und für das im neuzeitlichen Schulunterricht kaum entbehrliche Radio, vereinigt werden können. Zur Fußbodenölung hat sich nach den vom Deutschen Städtetag durch Umfrage gesammelten Erfahrungen der Rehmsche Schnellfußbodenöler für Holz- und Linoleumfußböden gut bewährt. Er ermöglicht eine Arbeitersparnis von rund 50% und eine Ölersparnis von 25–30% gegenüber der bisher üblichen Handölung. Am wichtigsten ist, daß das Öl unter Vermeidung von Löcherbildung genau gleichmäßig verteilt und so gut verrieben wird, daß eine länger dauernde Staubbildung und anhaltendere Konservierung des Fußbodens gewährleistet erscheint. Es empfiehlt sich daher, die Schulen mit diesem Apparat auszustatten. Besen, Schrubber, Aufnehmer u. dgl. sind in bester Beschaffenheit vorzusehen.

#### 4. Räume für Zwecke der körperlichen Erziehung und des Freiluftunterrichts.

Die an die Turnhallen zu stellenden Anforderungen schwanken je nach der Bewertung ihrer Bedeutung in weitesten Grenzen. Während die Turnlehrerschaft der Einrichtung und Ausstattung der Hallen den Wunsch zugrunde legt, möglichst zu allen Formen des Turnens in der Halle die technischen Voraussetzungen zu besitzen, und bezüglich der Hallenzahl von der Errechnung der jeweils gleichzeitig turnenden Klassen ausgeht, fordert Drigalski tunlichste Vereinfachung der Hallen und Beschränkung ihrer Zahl. Er denkt dabei an überdachte, aber nach ein oder zwei Seiten völlig wandlose Freiräume, die in offener Verbindung mit dem Turnhof auch bei Regenwetter den Unterricht gewissermaßen ins Freie verlegen und so, neben der Baukostensparnis, den Schülern die Vorteile der Abhärtung bei jeder Witterung ermöglichen. Es ist in diesem Zusammenhang nicht uninteressant, sich der geschichtlichen Entwicklung der Turnhallenfrage zu erinnern. Sie waren Jahn und seinen Schülern im Anfange der deutschen Turnerei, die sich ganz im Freien abspielte, völlig unbekannt. Ihre Entstehung verdanken sie nicht dem Bedürfnis, bei jedem Wetter turnen zu können, sondern der obrigkeitlichen Turnfeindschaft, die die als staatsgefährlich betrachtete Turnerei, nachdem ein vollkommenes Verbot sich als undurchführbar erwies, wenigstens dem Anblick des Publikums entziehen und dadurch ihrer Propagandawirkung entkleiden wollte. Wenn allmählich Schulturnen und Turnhalle zu untrennbaren Begriffen wurde, so war dies der Ausdruck einer Zeit, die unter dem Einfluß Spiesscher Systematisierung an Stelle gesundheitlicher Absichten aus dem Turnen einen Drill zu mannigfachen Kunstfertigkeiten und spielerischen Ordnungsübungen und gipfel-

turnerisch-akrobatischen Einzelleistungen am Gerät machte. Diese Entwicklung war es, die das Turnen anfänglich daran hinderte, den neu sich entwickelnden Sport- und Freiluftgedanken als eigenes Gut zu assimilieren, und die den Grund bildete für die erst durch langsame gegenseitige Durchdringung überwundene innere Gegensätzlichkeit von Turnen und Sport. Auch im Schulturnen hat sich zunächst der Spiel-, dann der Sportgedanke im Kampf gegen das herkömmliche Hallenturnen durchgesetzt und ist jetzt zum wesentlichsten Teil der körperlichen Erziehung in der Schule geworden. Die Hallen haben damit einen Teil ihres ehemaligen Wertes eingebüßt. Wenn dies in Schulbauplänen im allgemeinen nicht zum Ausdruck kommt, so ist es einerseits ein Festhalten am Überkommenen, die Auflehnung gegen Abbaumaßnahmen in einem Fachgebiet, dessen Bedeutung gerade jetzt besonders gewürdigt zu werden beginnt, andererseits die Rücksicht auf die Möglichkeit der von Ärzten und Pädagogen gleichermaßen geforderten täglichen Turnstunde. Es muß jedoch im Sinne unserer neuen Anschauungen über die Bedeutung der Bewegung im Freien und der Luft- und Sonnenbäder als wichtige Ausgleichsmaßnahme gegenüber dem theoretischen Unterricht in Klassenzimmern darauf hingewirkt werden, das Schwergewicht der körperlichen Erziehung im Winter und Sommer und bei jeder einigermaßen erträglichen Wetterlage ins Freie zu verlegen. Damit dient die Turnhalle als notwendiges Übel lediglich der Ergänzung und dem Ersatz. Durch diesen Grundsatz wird es möglich, gewisse ihrer Natur nach ins Freie gehörige Ausbildungszweige ganz den Freiluftstunden vorzubehalten und dadurch die Ausrüstung der Turnhallen auf die Zurüstung zu den wirklich hallengemäßen Übungen zu beschränken. Zu diesen letzteren gehören die Geräteübungen — die natürlich auch im Freien ausgeübt werden können —, keinesfalls aber Lauf- und Springübungen mit erheblicher Steigerung des Atembedarfs, die den Schüler zwingen, gleichzeitig Staub aufzuwirbeln und diesen in die Tiefen der angestrengt atmenden Lungen aufzunehmen. So können wir auf mancherlei hygienisch besonders unliebsame Ausrüstungsstücke in der Halle gänzlich verzichten, so insbesondere die gewaltige Staubmengen aufspeichernden Sprungmatten. Beim Absprung vom Gerät sind sie bei entsprechender Gewöhnung durchaus entbehrlich. Wo man — besonders mit Rücksicht auf Mitbenutzung der Hallen durch das Vereinsturnen — sie zu benötigen glaubt, vermeide man jedoch unbedingt die Kokosmatten und wähle gefütterte Ledermatten mit glatter Oberfläche. Voraussetzung für eine relative Verringerung der Hallenzahl ist das Vorhandensein ausreichender und gut eingerichteter Turnplätze im Freien. Ferner ist es notwendig, den Übungsstoff so einzuteilen, daß die Freiluftstunden in vollem Umfange auf dem Turnplatz stattfinden und nicht für gewisse Übungen in einem Teil der Stunde die Halle in Anspruch genommen wird. Dem geschlossenen Raum bleiben, falls nicht gute Rasenanlagen vorhanden sind, stets, jedenfalls aber bei feuchter Witterung, die Bodenübungen des orthopädischen Schulturnens, z. B. die Klappschen Kriechübungen, vorbehalten. Diese nutzen jedoch den Raum einer Turnhalle infolge der Eigenart der Übungen und wegen der meist an Zahl geringeren Klassenverbände des orthopädischen Sonderturnens nicht hinreichend aus, benötigen nicht deren Apparatur und verlangen außerdem eine besondere Fußbodenbehandlung, da sie auf geöltem Boden nicht möglich sind. Es ist deshalb praktischer und wirtschaftlicher, sie bei der Errechnung des Turnhallenbedarfs nicht mit einzubeziehen, sondern für sie einen besonderen

Gymnastikraum vorzusehen, der daneben rhythmisch-gymnastischen Übungen zu dienen vermag. Zu einem solchen Raum genügt gewöhnliche Klassengröße — wir benutzen seit Jahren zu diesem Zwecke ohne Schwierigkeit zufällig leerstehende Klassenzimmer —; als Geräteausstattung kommen lediglich niedrige schwedische Wandleitern und schwedische Bänke in Betracht. Wenn wir uns trotz dieser weitgehenden Einschränkung des Bedürfnisses zur Hallenbenutzung den Drigalskischen Vorschlag eines reinen Regen- und Windschutzes nicht ganz zu eigen zu machen vermögen, so leiten uns hierbei nicht die v. Drigalski mehrfach entgegengehaltenen Gründe der Staubgefahr — denn diese ist auf dem Turnhof die gleiche und auch in Hallen nie ganz zu vermeiden, im Freien jedoch bezüglich des möglichen Gehalts an pathogenen Bakterien immer harmloser als im geschlossenen Raum —, sondern die Rücksicht auf die notwendige Mitbenutzung der Turnhalle zu andersartigen Zwecken. Es wird auf absehbare Zeit aus wirtschaftlichen Gründen nicht möglich sein, den abends, außerhalb der Berufszeit, turnenden Vereinen andere Hallen als diejenigen der Schulen zur Verfügung zu stellen. Wenn die Denkschrift des Deutschen Reichsausschusses für Leibesübungen über Turnhallenbau solche offenen Hallen ausdrücklich wegen schlechter Erfahrungen ablehnt, so ist dies vom Standpunkt der Turnvereine aus unzweifelhaft richtig. Außerdem besteht bei Volksschulen kein zwingender Grund, für Schulfeiern, Aufführungen oder gemeinsame Vorträge und Kinovorführungen einen besonderen Saal als Aula vorzusehen. Solche gemeinsame Veranstaltungen der ganzen Schule kollidieren zeitlich niemals mit dem Turnunterricht, so daß, so unerwünscht dies aus unten zu besprechenden Gründen sein mag, eine sparsame Bauweise Turnhalle und Aula in einem Raum zu kombinieren gezwungen ist. Der — bisher noch nicht durchgeführte — Versuch dürfte sich vom wirtschaftlichen wie vom sachlichen Standpunkte aus lohnen, bei einem größeren Schulsystem neben der eigentlichen, wohlausgestatteten und als Festraum geeigneten Turnhalle den übrigen Hallenbedarf durch die halboffenen Einrichtungen billigster Bauart im Drigalskischen Sinne zu decken. Da diese zusätzlichen Hallen gewissermaßen lediglich überdeckte und seitengeschützte Schulhofteile darstellen, erfordern sie keine besondere Besprechung ihrer Beschaffenheit. Wir werden uns daher im folgenden auf die Turnhallen engeren Sinnes beschränken. Die von Zieler vorgeschlagene Kombination beider Möglichkeiten, nämlich die Auflösung einer Längswand in große Schiebetüren, ist bisher nirgends verwirklicht und dürfte an der Kostenfrage scheitern.

Bezüglich der Größe und Ausgestaltung der Turnhallen bilden die auf reicher Erfahrung beruhenden Forderungen der deutschen Turnlehrerschaft eine geeignete Grundlage. Bei einer Länge von 24 m und einer Breite von 13 m ist mit Rücksicht auf die Maße der einzubauenden Geräte eine lichte Höhe von 5 m erforderlich. Ob die Turnhallen in größeren Schulsystemen zweckmäßiger zweistöckig oder nebeneinander angeordnet werden, ist eine überwiegend wirtschaftlich zu beantwortende Frage; die Meinungen gehen, je nach den besonderen Umständen, die der Erfahrungsgewinnung jeweils zugrunde lagen, auseinander. Auch die Anbringung eines zur Ergänzung des Freiturnraums dienenden flachen Daches kann, insbesondere bei fehlendem Platz im Stadtinneren, zweckmäßig sein. Mustergültig durchgeführt ist es in Berlin-Schöneberg an der Schule in der Rubensstraße (Kretschmann). Das Turnhallengebäude wird am besten

in Verbindung mit dem eigentlichen Unterrichtsgebäude angelegt, wobei in den Verbindungsbau die Nebenräume eingebaut werden können. Bei genügend vorhandenem Raum bevorzugt Kretschmann Doppelturnhallen, die durch Schiebetüren zu einer großen Sporthalle oder einem Versammlungsraum vereinigt werden können. Recht utopisch muten die Forderungen Wegners an. Er wünscht, daß entsprechend der Differenzierung des turnerischen Lehrplans nach Lebensaltern und Geschlechtern auch die Hallen differenziert ausgebaut werden. Er glaubt, für größere Schulsysteme 6—8 Turnhallen verlangen zu müssen. Wenn er sich dabei auf den heutigen Lehrplan bezieht, so verkennt er völlig die Rolle der Freiflächen, die von ihm offenbar nur als Zusatz oder gelegentlicher Ersatz des eigentlichen, in der Halle stattfindenden, Unterrichts gewertet werden. Zu diesem „Schulforum“ gehört nach Wagner außerdem in jede Schule ein Sportplatz, eine Lehrschwimmhalle, Räume für rhythmische Gymnastik und solche für orthopädisches Turnen, Licht- und Sonnenbäder, ferner Bestrahlungsräume (!). Eine Stellungnahme zu diesen, von einer so maßgeblichen Persönlichkeit wie dem Berliner Stadtbaurat aufgestellten Wünschen erübrigt sich. Sie zeigen am besten, wie durch Überspannung an sich schöner Wünsche die tatsächliche Durchführbarkeit der wirklich hygienisch notwendigen gefährdet werden kann. Wenn er die finanziellen Bedenken damit zu überwinden glaubt, daß man in solchen Idealschulen „100%ige an Stelle von nur 60%igen Menschen“ erziehen könne, so überschätzt er die Bedeutung der Turnhallen im Gesamtbild der körperlichen Erziehung außerordentlich.

Mit den Einzelheiten des Turnhallenbaus befassen sich in neuerer Zeit zwei wichtige, für Vorbereitung und Kritik von Neubauplänen grundlegende Arbeiten, die von Hacker und die von Delius. Erstere, ein Teil des vom Deutschen Reichsausschuß für Leibesübungen herausgegebenen Werkes über Übungsstättenbau, faßt das Ergebnis der Tagung für Spielplatzbau (1928) zusammen. Sie geht daher nicht unmittelbar vom Schulturnen, sondern von demjenigen der Vereine aus und kommt dementsprechend zu etwas weitergehenden Größen-dimensionen, wie sie für den reinen Schulbetrieb erforderlich sind. Da jedoch eine gemeinsame Benutzung durch Schule und Vereine nicht nur für absehbare Zeit praktisch unerläßlich sein wird, sondern auch für Preußen durch einen Erlaß des Kultusministeriums ausdrücklich verfügt wurde, da ferner auf der genannten Tagung die Erfahrungen aller Fachleute des Hallenturnwesens zugrunde gelegt wurden, können die meisten Gesichtspunkte auch auf Schulturnhallen Anwendung finden. Delius arbeitet aus seiner Berliner Erfahrung die speziellen für Schulturnhallen geltenden Bedürfnisse heraus und kommt im wesentlichen zu einer Übereinstimmung, in gewissen Einzelfragen zu einer Abweichung von dem Programm des Reichsausschusses.

Dieses hält bezüglich der Lage der Turnhalle eine Längsachse von Nordost nach Südwest oder von Nordwest nach Südost für die günstigste. Luft und Licht müssen in reichem Maße Zutritt haben. Die Sonne soll täglich einige Stunden die Halle durchfluten. Wichtig ist zur Erreichung dieses Ziels die Höhe der Fensterbrüstungen. Delius wünscht sie nicht höher als 1,75, hält jedoch noch 1,20 für hinreichend, falls dann die unteren Scheiben undurchsichtig verglast werden. Brell stellt demgegenüber fest, daß die Gefahr der Blendung turnender Schüler am stärksten dann besteht, wenn die Fensterbrüstung gerade bis zur Augenhöhe geht, da Blendung durch die starken Licht- und Schatten-

gegensätze ausgelöst wird. Demnach müßte das einfallende Licht entweder über die Turnenden hinweggehen (D. R.-A.: Fensterbrüstung über 2,60 m) oder den ganzen Raum gleichmäßig treffen (vollkommene Fensterwandverglasung bis zum Fußboden). Wir möchten nach unseren Erfahrungen in einer mit großen Fenstern versehenen und hell gestrichenen Halle die Gefahr der Licht-Schattenblendung nicht als so bedeutend annehmen. Hohe Brüstungen nehmen viel Licht weg, ohne bei hohem Sonnenstand die Blendung auszuschließen, während bei fehlender Fensterbrüstung gegen Fensterzerstörung durch Bälle u. dgl. komplizierte und unschöne Sicherungen getroffen werden müssen. Wir halten daher die Deliusschen Vorschläge für zweckmäßig; sie entsprechen den bestehenden Verhältnissen in der Mehrzahl der neueren Turnhallen. Insgesamt soll die Fensterfläche ein Sechstel der Bodenfläche betragen. Doppel- oder dreiseitige Belichtung ist zur Schattenvermeidung im Gegensatz zu den Verhältnissen in Schulklassen erwünscht. Eine Schmalseite muß fensterfrei bleiben, um Anläufe und Sprünge nicht gegen blendende Fenster ausführen zu müssen (D. R.-A.). Klappvorrichtungen der Fenster zu Lüftungszwecken sind selbstverständliches Erfordernis. Deckenlüftung bedeutet starken Wärmeverlust. Die Turnhalle soll nach dem D. R. A. an das Schulhaus ein- oder angebaut werden. Werden sie einzelstehend errichtet, so ist ein gedeckter Verbindungsgang zum Schulhaus wünschenswert. Brell betont dazu, daß ein direkter Zugang von Hof oder Straße nicht nur wegen des eingebrachten Staubs und Schmutzes, sondern auch wegen des Zugs fehlen muß.

Bezüglich der Ausmaße geht der D. R.-A. recht weit, wenn er für den gleichzeitig Übenden 7–8 qm Bodenfläche und eine Gesamtfläche von  $30 \times 18$  m oder von  $25 \times 15$  m bei einer Höhe von mindestens 6 m fordert. Die Raumgrößen sind zweifellos für Schulverhältnisse unnötig weit bemessen, die Höhe auch mit Rücksicht auf die Heizung wenig günstig. Delius verlangt für den turnenden Schüler 4 qm, zuzüglich des Platzes für Geräte insgesamt  $5\frac{1}{4}$  qm pro Kopf; dem entspricht bei einer Schülerzahl von maximal 50 unsere oben angegebene, für Schulen brauchbarste Gesamthallengröße  $12 \times 24 = 288$  qm. Mag die Grundfläche für Schüler der älteren Jahrgänge etwas knapp bemessen sein, so pflegen doch die Oberklassen weniger schülerreich als die Grundschulklassen zu sein.

Für die Fußbodenbeschaffenheit ist die Frage entscheidend, ob die Halle auch zu anderen Zwecken als zum Turnen verwandt werden muß. In diesem Falle empfiehlt sich Hartholzboden (Parkett) aus Kiefern, Eichen-, oder Buchenholz. Asphalt oder Beton ist ungeeignet wegen fehlender Elastizität und leichter Möglichkeit zu Erkältungen. Weichholzböden sind splittergefährlich. Weichböden zur Abfederung von Sprüngen, zum Ringen u. dgl. sind für Schulturnhallen wegen des Staubes ungeeignet. Dient die Turnhalle nur ihrer eigentlichen Zweckbestimmung und wird sie nur mit Turnschuhen betreten, so ist Korklinoleum bestens bewährt, das sich vor dem Hartlinoleum durch besseren Wärmeschutz und günstigere Elastizitätsverhältnisse auszeichnet. Auch Gummifußboden (Brell) eignet sich für Turnhallen und zeichnet sich durch große Haltbarkeit aus, ist jedoch teuer.

Die Wände müssen glatt, ohne Vorsprünge und Verzierungen sein, um Staubansammlung zu vermeiden. Aus dem gleichen Grunde sind die Fensterbänke nach innen schräg geneigt anzulegen. Zum Schutze der Wände empfiehlt

sich eine Verkleidung, wie Holz, Linkrusta oder Platten, die möglichst die ganze Wand bedeckt, wenigstens aber bis zum unteren Fensterrand reicht. Der Wandanstrich ist möglichst hell zu wählen. Ölfarbe ist unbrauchbar, weil sie die Durchlässigkeit der Wände verhindert, zweckmäßig ist ein Anstrich mit Leimfarbe. Auch die Decke sei hell. Dunkle Holzdecken nehmen zu viel Licht weg. Gewölbe vermindern die Heizwirkung und stellen die Schallwirkung in Frage (D. R.-A.). Der Einbau von Wandschränken ringsum zur Verwahrung von Geräten wird vom D. R.-A. empfohlen. Wir ziehen einfache Wände für Schulzwecke vor unter Einrichtung eines besonderen Geräteunterbringungsraums. Dieser ist für die größeren Geräte im Schulturnen an sich unentbehrlich, um für Gymnastik, Spiele usw. die Halle freizumachen. Dient der Turnsaal als Aula und für andere Vortragszwecke, so empfiehlt sich seine Verbindung mit einem kleinen Bühnenausbau mit Nebenraum (Wolf). Auch Kinoeinrichtung ist dann vorzusehen.

Bei der Reinigung der Turnhallen ist zu beachten, ob sie auch für Zwecke der orthopädischen Gymnastik Verwendung finden, oder ob diese in einen besonderen Raum (s. oben) verlegt wird. In ersterem Falle ist ein Teil vorzusehen, der nicht in üblicher Weise eine Ölung erfährt. Zur Reinigung der Holzfußböden in Turnhallen hat sich in verschiedenen Städten (z. B. Breslau) das Kehrmittel „Falalin“ (Albertuswerke Hannover), bei Linoleumfußboden das Reinigungsmittel „Berolina“ (Fa. M. Gottsmann, Berlin N 58) gut bewährt.

Die Nebenräume der Turnhalle bestehen in dem etwa 30 qm großen Geräteraum mit Schränken für kleinere Sportgeräte, dem Umkleideraum, Waschraum und den Aborten. Die Denkschrift des D. R.-A. wünscht außerdem noch einen Unfallraum, der ein mit Wachstuch bezogenes Ruhebett und einen Verbandkasten enthalten soll. Bei Vereinhallen kann solche Einrichtung wegen der gleichzeitigen Verwendung als Massageraum zweckmäßig werden; in Schulen ist er überflüssig, da der Verbandkasten auch im Umkleideraum angebracht werden und die vorübergehende Lagerung eines Verletzten ohne besondere Vorrichtung an anderer Stelle behelfsmäßig erfolgen kann. Die räumliche Anlage der einzelnen Zimmer muß tunlichst der Reihenfolge ihrer Benutzung Rechnung tragen. Niemand, auch nicht der Lehrer, soll den Turnsaal auf einem anderen Wege betreten als durch den Umkleideraum, in dem Turnkleidung und Turnschuhe angelegt werden. Der Umkleideraum muß daher am Hallenzugang liegen oder unter der Halle im Kellergeschoß, durch breite Treppen (keine Wendeltreppen!) mit einem Hallenvorraum verbunden. Seine Größe soll nach der Denkschrift des D. R.-A. ein Viertel der Turnhallenfläche betragen, bei Trennung in zwei Abteilungen für männliche und weibliche Benutzer mehr, etwa ein Drittel bis ein Halb der Hallenfläche. Ein (oder zwei) kleiner Sonderumkleideraum für Lehrer bzw. Lehrerin schließt sich an. Da auch die Turnschuhe Staub erzeugen, insbesondere dann, wenn sie gleichzeitig für die Übungen im Freien dienen, hat Stahl den Vorschlag gemacht, während des Hallenturnens auf Turnschuhe und Strümpfe ganz zu verzichten und die Schüler, wie bei schwimmsportlichen Anlagen, zwischen Umkleideraum und Turnsaal durch eine Fußspülrinne zwangsläufig gehen zu lassen. Abgesehen von den vielleicht lösbaren konstruktiven Schwierigkeiten und den Kosten des laufenden Betriebs — Warmwasser im Winter! — ist jedoch die Hauptschwierigkeit, nämlich die Fußtrocknung und damit die Vermeidung von Erkältungen, die durch Feucht-

bleiben der Füße eintreten könnten, noch nicht überwunden. Bei der Bemessung der Größe und bei der Frage nach Untertrennung der Umkleideräume ist darauf Rücksicht zu nehmen, daß sie gewöhnlich auch für diejenigen Klassen bestimmt sind, deren Turnunterricht sich nicht in der Halle, sondern im Freien abspielt. Maßgebend ist demnach bei Schulen nicht nur die Größe und Anzahl der Hallen, sondern unabhängig davon die Zahl der gleichzeitig in Leibesübungen unterrichteten Klassenverbände. Wenn der Umkleideraum gleichzeitig den Bedürfnissen des Schulbadens dient, so erfordert diese wirtschaftliche und zweckmäßige Vereinheitlichung eine weitere Vergrößerung, falls Badezeiten und Turnunterricht verschiedener Klassen zusammenfallen. Sehr zweckmäßig, insbesondere in Mädchenschulen, ist eine Gliederung des Umkleideraums durch Halbwände in getrennte Nischen, die zum mindesten die Angehörigen verschiedenalteriger Klassen gegenseitig beim Umkleiden dem Blick entziehen. Es wird sonst als Folge des Schamgefühls gewissen verbreiteten Mißständen Vorschub geleistet, die oft zu Erkältungen führen, z. B. Tragen des Turnkleids unter der Kleidung während des ganzen Tages, ohne es selbst nach dem Turnen, wenn es durchgeschwitzt ist, abzulegen. Die Wascheinrichtungen der Turnhalle werden zweckmäßigerweise aus Ersparnis- und technischen Gründen mit dem der allgemeinen Sauberkeitspflege dienenden Schulbad verbunden; sie sind daher unten gemeinsam mit diesem zu besprechen. Voraussetzung einer solchen Vereinigung ist die Verlegung der Schulbadräume in die unmittelbare Nachbarschaft von Turnhalle und Umkleideraum, der damit gleichfalls eine gründlichere Ausnützung erfahren kann. Auch die Aborte sind unten gesondert zu besprechen.

Die Turngeräte verdanken ihre heutige Form einem Starrwerden ursprünglich aus dem Vergleich mit Gegenständen des praktischen Lebens entnommener und lebendig gewesener Bewegungshindernisse bei der Verlegung des Turnens aus dem Freien in die Halle. Ihre Beziehung zu den natürlichen Vorbildern veranschaulichen sie lediglich entweder durch ihren Namen (z. B. das Pferd) oder durch ihre Form, die zwar die vereinfachte Abstraktion, z. B. von liegenden Baumstämmen, Kletterbäumen, Querstangen bedeuten, aber doch keineswegs unmittelbar das Kind an solche Gegenstände erinnern. Entsprechend der gesamten Turnentwicklung seit Spieß nach dem Formalistischen, Gekünstelten hin, werden sie von der Phantasie des Kindes keineswegs als Stellvertreter natürlicher Hindernisse empfunden, die es zu überwinden gilt, sondern als reine Zweckgegenstände ohne Beziehung zur Gewohnheitsumwelt. Dem entspricht die bis in die letzte Zeit hinein üblich gewesene Art der turnerischen Auseinandersetzung mit dem Gerät, die nach starren und unnatürlichen Stilprinzipien erfolgte. Wollen wir beim Aufbau eines für das Leben zweckmäßigen Koordinationsapparats an den bereits in die Schule mitgebrachten Bewegungskoordinationen anknüpfen, diese verfeinern und vollenden und so dem Schüler einen Zuwachs an Fertigkeit für den Lebenskampf geben, so müssen wir insbesondere für Zwecke des Grundschul- und Hilfsschulturnens den Weg zur Natürlichkeit der Geräte und der Bewegungen zurückfinden. So sollte die Form der Geräte durch die Erfahrung bewußt aus abstrakter zu konkreter Form entwickelt werden, um die Phantasie und Freudigkeit des Kindes anzuregen. Nie wird beispielsweise der Hilfsschüler das turnerische Pferd irgendwie für die Nachbildung eines ihn interessierenden Tieres halten, wohl aber an einfachen Gestellen, die wohlbekannte Gegenstände oder auch

Tiere nachbilden, mit Leidenschaft herumklettern. Führer für die Neuschaffung geeigneter kindgemäßer Geräte muß die Beobachtung dessen sein, was das Kind gern treibt und oft verbotenerweise als kindlichen Unfug exerziert, wenn es unbeobachtet ist oder sich der elterlichen Aufsicht entzieht. Die Gestaltungskraft der modernen Pädagogik, die im geistigen Unterricht radikal mit überkommenem und früher für unentbehrlich gehaltenem Rüstzeug aufgeräumt hat, sollte auch vor den Turngeräten nicht Halt machen, die heute noch von den Lieferfirmen ausschließlich in ihrer konventionellen Form vorrätig gehalten werden. Entsprechende Versuche haben wir in der neuen Haleschen Hilfsschule begonnen. Wollen wir aber mit den Geräten natürlich und wahr sein, so gehören sie in ihrer großen Mehrzahl nicht in die Halle, sondern ins Freie, wo sie als natürliche Geländehindernisse imponieren, die dort anscheinend absichtslos der Natur des Geländes angepaßt sind, in Wirklichkeit aber in ihrer äußeren,

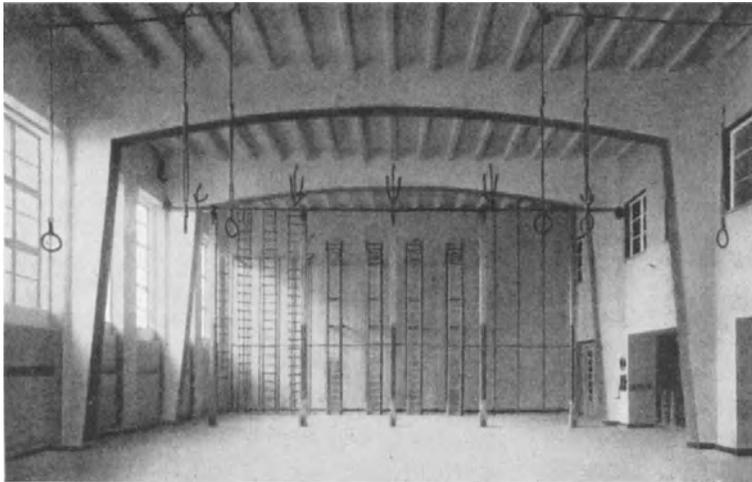


Abb. 8. Innenansicht der Turnhalle (Hilfsschulneubau Halle a. S.). Die meisten Geräte sind nur wegen der Mitbenutzung durch Vereine beschafft worden.

scheinbar zufälligen Form wohlausgewählte Klettergeräte, Sprunggräben u. dgl. enthalten. Welch Unterschiede für die Kinder, ob man an einem wirklichen Baum klettert oder an einer Stange, ob man über Holzstapel und Zäune steigt oder über Turngeräte. Der Gestaltungskraft von Lehrer und Schularzt in enger Zusammenarbeit bleibt es vorbehalten, versteckt in der Form des Naturgegenstandes tatsächlich Geräte zu finden, die zwar vertraute Umweltdinge sind, aber doch die erforderlichen Unfallsicherungen besitzen und durch ihre Gestalt auf natürlichem Wege zur Vornahme gewisser vom Lehrer als zweckmäßig erkannter Bewegungsformen zwingen. So wird die Turnhalle leerer als wir es gewohnt sind. Was wir dort an Geräten finden, dient überwiegend den aus der Mitbenutzung durch Vereine erwachsenden Bedürfnissen, sowie den Übungen der Knabenoberklassen der normalen Volksschulen (Abb. 8). Wie sich diese Verschiebung auf den nunmehr gerätereicheren Turnhof auswirkt, zeigt als Beispiel die nach unseren Plänen geschaffene Anlage an der Haleschen Hilfsschule (Abb. 8).

Der Schulhof und Turnplatz sei ein Stück Natur. Dieser Gesichtspunkt steht an Bedeutung weit über demjenigen seiner Eignung zur Erreichung sportlicher Bestleistungen. Busch und Baum als optischer Abschluß, sowie zur Schaffung schattiger Stellen, Hecken statt Mauern, Grasflächen, die im Wechsel bespielt werden können, wirken beruhigend und erfrischend. In der Abb. 9 erkennen wir die Gliederung in 3 getrennte Teile. Im oberen rechten Teile des Bildes den eigentlichen großen Turnhof, der zu Laufspielen, sowie zum Aufenthalt der Kinder in den Pausen dient. Der linke untere Teil stellt einen Spielrasen dar, der zu Bodenübungen und zur Gymnastik Verwendung findet und der gemeinsam mit seinem Nachbarabschnitt von einer als Gartenweg angelegten Laufbahn umzogen ist. Am Rande sind in der Gestalt natürlicher Abgrenzung Sprunghecken und Holzbarrieren (natürliche Reckübungen!)

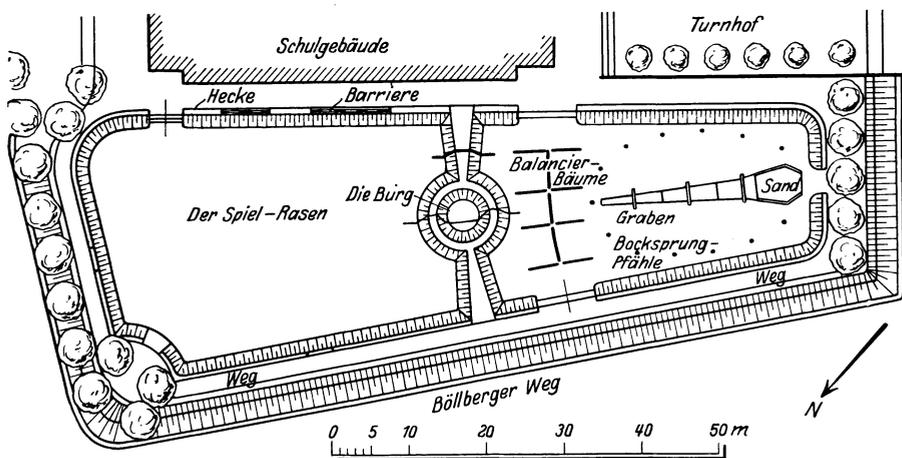


Abb. 9. Der Turnspielplatz der Hilfsschule in Halle a. S. mit den natürlichen Geräten.

angebracht. Der rechte untere Teil enthält im Gewande einer gärtnerischen Anlage eine Fülle von Geräten. Balancierbäume liegen herum, dicke Pfähle in Form von Baumstümpfen dienen dem Bockspringen, ein Graben von verschiedener Breite stellt je nach Alter verschiedene Anforderungen an das Weitsprungvermögen. Ein Sandhaufen dient den Spielen der Kleinsten und der Landschaftsnachbildung im geographischen Unterricht. Zwischen beiden unteren Teilen befindet sich als „Burg“ ein Hügel mit unterschiedlicher Geländebeschaffenheit, die einer Fülle von Bewegungsspielen als Anregung dient. Die relative Einfachheit der Hindernisse entspricht der Verwendung zum Hilfsschulturnen; für Volksschulen ist das Prinzip entsprechend auszugestalten. Versuche hierüber liegen noch nicht vor. Eine Hecke umgibt den Gesamtkomplex. Über die Einfügung solcher Anlagen in größere Grüngürtel, sowie die wirtschaftlichste Ausnutzung durch Interessengemeinschaft mit den Sportverbänden haben wir uns im 1. Abschnitt näher geäußert. Die Abb. 10 zeigt als Beispiel die Einfügung des Komplexes der neuen Halleschen Hilfsschule mit seinen Turn- und Spielplätzen in eine öffentliche Grünanlage. Sportgemäße Aschenbahnen sind, falls sie nicht durch angegliederte Vereinsplätze zur Verfügung stehen, für Schulzwecke entbehrlich.

Der dem Pausenverkehr der Kinder dienende Platz muß freies Tummeln aller Schüler in den Pausen gestatten. Nichts widerspricht dem Prinzip der Erholung und Entspannung mehr, als das wohlüberwachte sittsame Umherwandeln im Kreise, womöglich mit angefaßten Händen, wobei zumal bei größeren Schülern die Versuchung recht groß ist, an Stelle der Entspannung die Zeit der Vorbereitung für die folgende Unterrichtsstunde zu widmen. Daß die Aufsicht über eine ungehemmt durcheinanderwogende und munter spielende Kinder­schar nicht bequem ist, daß vielmehr der Lehrer hierbei gezwungen ist, seine

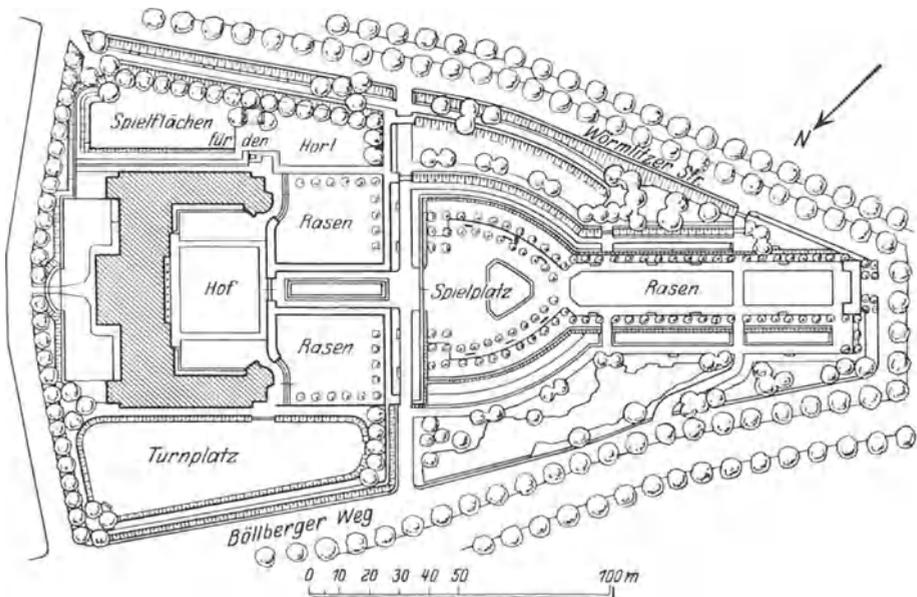


Abb. 10. Die Freiflächen der Halleschen Hilfsschule in Verbindung mit der öffentlichen Grünanlage (links unten der in Abb. 9 besonders dargestellte Turnspielplatz).

ordnende Hand in ganz anderer Weise anzulegen als durch disziplinarische Ordnungsrufe, kann kein Grund sein, das Recht der Jugend auf völlige Freiheit des Nervensystems von jedem äußeren Zwang und auf ausgleichende Bewegungsfülle zu beschneiden. In Schulen, deren Platz den gültigen preußischen Richtlinien entspricht, ist eine derartige wirklich erholende Pausegestaltung unmöglich. Es muß wenigstens bei solchen Neubauten, die ein einigermaßen freies Verfügen über den Platz gestatten, wesentlich über sie hinausgegangen werden.

Die Mindestgröße des Schulhofs ist in den alten preußischen Bestimmungen mit 3 qm pro Kind festgesetzt. Die in Vorbereitung begriffenen, noch nicht erschienenen neuen Bestimmungen werden voraussichtlich über diese zweifellos zu niedrig gegriffene Zahl hinausgehen. Schon jetzt ist nach dem beim Städte­tag gesammelten Material diese Größe in der Mehrzahl der Städte, vielfach sehr wesentlich, überschritten. Die schematische Festsetzung einer Zahl ist deshalb kaum angängig, da bei Platzmangel oder hohen Grundstückspreisen bei Schulbauten im Stadtinnern es vielfach gelingt, an benachbarter Stelle größere Grundflächen, Spielwiesen oder Sportplätze zur Mitbenutzung zu

überweisen und so einen Ausgleich zu schaffen, während für Schulen, die in Neusiedelungen inmitten von Grünanlagen angelegt werden, die für Binnenschulen zugeschnittenen Richtlinien meist weit überschritten werden. Auch in letzterem Falle ist es jedoch keineswegs nötig, daß der von den Schülern tatsächlich benutzte Freiplatz in vollem Umfange als Eigentum der Schule dieser allein zur Verfügung steht.

Von wesentlichem hygienischen Interesse ist auch die Bodenherichtung des zur Pausenbenutzung dienenden Schulhofteils. Zunächst ist genaue Regulierung nach Gefälle und Planierung erforderlich. Bei feuchten Grundstücken ist Drainage notwendig; so hat Kiel die städtischen Schulhöfe mit etwa 60—90 cm tief liegenden Drainsträngen durchzogen, die an das Entwässerungsnetz angeschlossen sind und in den Straßenkanal münden. Die schmalen Gräben der Drainstränge sind bis an die Befestigungsschicht des Schulhofes mit feingeschlagenem Ziegelschotter (bis 6 cm Korngröße) ausgefüllt. Im allgemeinen erübrigt sich die Drainage. Die Bodenbefestigung durch Teerung hat sich in der überwiegenden Mehrzahl der Städte nicht bewährt und wird allmählich verlassen. Die Undurchlässigkeit des Teers läßt das Wasser nicht einziehen. Da die Planierung niemals so glatt hergestellt werden kann, daß Vertiefungen ausgeschaltet wären, bleibt das Wasser in Pfützen stehen. Der Teer ist ferner insbesondere bei nassem Wetter und im Winter so glatt, daß spielende Kinder häufig stürzen, sich verletzen oder ihre Kleider stark beschmutzen. Der anfänglich vermutete Vorteil der Staubfreiheit wird dadurch in sein Gegenteil verwandelt, daß der aus der Nachbarschaft angewehrte Staub von dem glatten Teer nicht gebunden wird und daher leicht aufwirbelt. Die Unterhaltung der Teerdecke ist unverhältnismäßig teuer. Frankfurt a. M. nimmt dem Teer seine Glätte durch Sandbestreuung und verringert dadurch einen Teil seiner Nachteile. Auch Pflasterung nach Art der Bürgersteige sowie Erdbedeckung des Pflastergrundes haben sich wegen starker Staubbildung nicht bewährt. Am zweckmäßigsten, haltbarsten und im Betrieb billigsten ist lockere Schotterung, wobei der Unterbau aus gröberen, der Oberbau aus feineren Teilen gebildet wird. Das im einzelnen von den Städten verwandte Material wechselt nach örtlichem Vorhandensein; so wird von rheinischen Städten Rheinkies verwandt, von anderen Ziegelsteinschotter, Schlacke usw., oft unter Vermischung verschiedener Materialien. Auch die Dicke der einzelnen Lagen wechselt nach Material und Feuchtigkeitsgrad des Geländes. Für die Oberschicht ist zum Zwecke stärkerer Befestigung Beifügung von lehmigem Sand zweckmäßig; Verschmutzungen durch den Lehm treten nicht ein, da dieser von dem übrigen Material gebunden wird und der Fuß der Kinder auf den hervorstehenden Spitzchen der festen Bodenteile ruht. Auch bei längerem Platzregen hält sich solcher Boden gut, führt das Wasser schnell ab und läßt keine Rillen auswaschen. Lediglich bei Tauwetter nach starkem Frost wird gelegentlich die Porosität der tieferen Schichten durch Einfrieren aufgehoben, so daß sich Pfützen bilden können. Die früher empfohlene Besprengung mit Chlormagnesiumlauge ist von den Städten, die damit Versuche angestellt haben, als unzweckmäßig aufgegeben worden.

Der Schulgarten (Abb. 11) ist nicht nur ein wichtiges Erziehungs- und Unterrichtsmittel, sondern kann auch den speziellen gesundheitlichen Zielen wohl dosierter Körperübung und der Pflege von Luft- und Sonnenbad dienstbar

gemacht werden. Er ist deshalb nach Möglichkeit in den Baugeländekomplex einzubeziehen, statt ihn, wie es bei älteren Schulen im Stadttinnern meist der Fall ist, in größerer Entfernung vom Schulhaus, meist unter Vereinigung mit den Schulgärten anderer Schulen, anzulegen.

Der Freiluftunterricht auch bezüglich der geistigen Unterrichtsfächer wird nach alledem am wirtschaftlichsten, zweckmäßigsten und in einer der Gesamtheit der Schüler dienenden Form durchgeführt durch weitestgehende Freiluftgestaltung der normalen Volksschulen, nicht aber durch besondere Waldschulsysteme. Die letzteren behalten ihre Berechtigung im Rahmen der

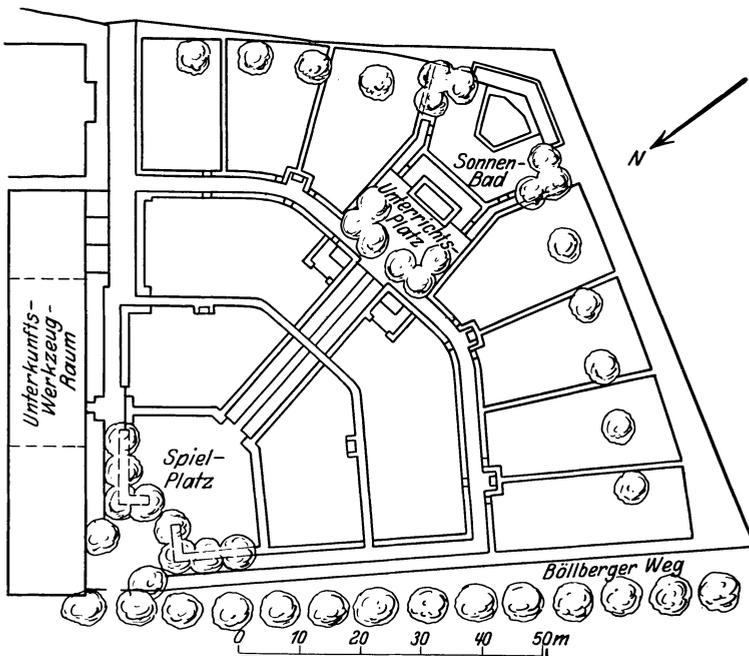


Abb. 11. Der Schulgarten der Halleschen Hilfsschule. In unmittelbarer Nachbarschaft des Schulgrundstücks gelegen. Enthält Sonnenbad, Unterrichtsnischen und einen besonderen Spielplatz.

örtlichen Erholungsfürsorge für kranke und in besonderem Maße erholungsbedürftige Kinder, nicht aber als Teil großstädtischer Volksschulbauprogramme. Erziehung und Gewöhnung sind für die Benutzung von Klassenräumen in Freiluft ebenso wichtig wie die genannten baulichen Voraussetzungen. Unterrichtsnischen in Heckenanlagen, wie etwa in der Kölner Waldschule, sowie Ausnutzung der im Dachgarten, auf dem Turnhof und in gärtnerischen Anlagen gebotenen Möglichkeiten gewähren reiche Unterrichtsmöglichkeiten bei gutem Wetter. Für ungünstige Witterung können einfachste gedeckte Hallen, Loggien oder Wandelgänge, die nach der Windanfallseite geschlossen sind, eine je nach örtlichen und Bauplatzverhältnissen verschieden auszuführende, wertvolle Ergänzung bilden (Zieler). Vorterrassen vor den einzelnen Klassen, die nur im Pavillonsystem anwendbar sind, finden in der neueren Literatur im allgemeinen Ablehnung, da gegenseitige Lärmstörungen der einzelnen Klassen

unvermeidbar sind und die Sauberhaltung der Klasse bei unmittelbarem Austritt ins Freie stark erschwert wird.

## 5. Spezialräume.

Das Ideal voller Auswertung des Schulraums in der gesamten Unterrichtszeit ist in kleinsten ländlichen Schulsystemen verwirklicht. Mit der Differenzierung des Unterrichts in mehrklassigen Systemen hat sich in immer steigendem Maße das Bedürfnis nach Spezialräumen für einzelne Unterrichtszweige geltend gemacht, die dann naturgemäß nicht immer gleichzeitig voll ausgenutzt sind. Selbst wenn es durch geschickte Stundenplanredaktion gelingt, Benutzungspausen dieser Räume fast völlig auszuschalten, so steht doch während des Spezialunterrichts einer Klasse deren eigentlicher Klassenraum unbenutzt leer. So entwickelt sich aus der Spezialisierung die Gefahr eines Leerlaufs, einer unlukrativen Belastung des Schulbauwesens mit erheblichen Kosten. War es in Volksschulen der Vorkriegszeit, wenn man von der bereits oben behandelten Aulafrage absieht, im allgemeinen nur das Zeichnen und das Singen, das eigene Räume beanspruchte, so gehen die heutigen pädagogischen Forderungen weit darüber hinaus. Den Schulhygieniker interessieren diese vorwiegend pädagogischen Fragen nicht nur bezüglich der an die Beschaffenheit der Spezialräume zu stellenden Anforderungen, sondern auch deshalb, weil bei der bestehenden Knappheit der Mittel alle unlukrativen Aufwendungen sich schädlich auswirken auf die Möglichkeit der Durchsetzung hygienisch wichtiger Wünsche. Der Schulhygieniker hat ein wesentliches Interesse daran, daß die zur Verfügung stehende Bausumme so verwandt wird, daß sie dem Wohlergehen des Schülers am besten dient, daß nicht etwa z. B. die Möglichkeit des Freiluftunterrichts durch Aufwendungen für kostspielige leerstehende Räume gefährdet wird. So fordert Linnartz neben den Normalklassen und einigen Kombinationsklassen für Zusammenfassung zweier Klassenverbände bei notwendig werdenden Vertretungen zwei naturkundliche Sonderräume, einen für Vorführungs- und einen für Schülerübungszwecke (gleichzeitig für Gesundheitslehre und den Unterricht in der Säuglingskunde), Werkräume für technischen Arbeitsunterricht, den Handarbeitssaal für Mädchen und eine Schulküche. Kretschmann differenziert die Werkräume in solche für Papp-, Holz- und Metall- und Bastelarbeiten und fordert außer den genannten Räumen und dem Zeichen- und Musiksaal und der Aula ein besonderes Eßzimmer. Jede Verfeinerung des Unterrichts, jede weitere Annäherung an Gebiete des praktischen Lebens macht neue Spezialräume zweckmäßig. Wagner glaubt der dadurch sich immer mehr steigernden Baukostenerhöhung gegenüber der Vorkriegszeit am besten dadurch steuern zu können, daß er empfiehlt, vom Klassenraumsystem gänzlich zum Spezialraumsystem überzugehen. Es würde dann nicht mehr der einzelne Fachlehrer zur Klasse, sondern die Klasse jedesmal zum Lehrer in den für seinen Unterrichtszweck vorbereiteten Spezialraum zu gehen haben. Es würde somit als Folge der unvermeidbaren Arbeitsdifferenzierung im Bauplan eine Raumdifferenzierung eintreten. Dem stehen alle die Bedenken gegenüber, die von Schularzt und Lehrer gegenüber den fliegenden heimatlosen Wanderklassen geltend gemacht werden. Es fehlt Heimatgefühl im Raum und damit die Verantwortung für dessen Zustand. In zahlreichen und langen

Wegen muß nicht nur der Schüler das Haus von Stunde zu Stunde durchqueren, sondern auch Schulgepäck und Garderobe (letztere beim Fehlen der im übrigen entbehrlichen abgesonderten Garderobezimmer) müssen durch alle Gänge getragen werden. Die Ersparnis an Räumen wird außerdem durch den vermehrten Kostenaufwand für hochentwickelte Differenzierung der Spezialklassen teilweise illusorisch gemacht. Endlich sind alle Anpassungen von Tischen und Stühlen an individuelle Körperverhältnisse unmöglich, ebenso die durch Stockwerkauswahl sonst übliche Rücksicht auf das geringere Treppensteigvermögen kleinster Schüler. Wir glauben, daß diese Bedenken, die durch eine große Reihe betriebstechnischer Gesichtspunkte noch vergrößert werden, so bedeutsam sind, daß nach einer anderen Form der Lösung des Problems gesucht werden muß. Eine solche sieht Keller auf Grund seiner Frankfurter Erfahrungen in einer konsequenten Rückkehr zum Einheitsraum. Die Ausstattung der Klassen mit beweglichen Tischen und Stühlen sowie die Verwendung von Tischen an sich macht den Schulraum zu Handfertigkeitsrichtung weit geeigneter, als dies beim Schulbanksystem der Fall war. Erlernung der Kunst, sich im gegebenen Raume vielseitig zu behelfen — wie dies ja auch im häuslichen Raum geschieht —, steht nicht ohne weiteres im Gegensatz zu derjenigen Höhe von Unterrichtsdifferenzierung, wie sie für Volksschulen überhaupt in Betracht kommt. In welchen Grenzen auf diesem Wege zu einem Abbau der Spezialräume gelangt werden kann, und welche Gebiete nach wie vor Sonderräume erfordern (z. B. Schulküche!), wird die unterrichtliche Erfahrung der nächsten Jahre zu ergeben haben; zunächst ist die Frage völlig im Fluß. Wolf hält Spezialräume für unerläßlich in den Unterrichtsfächern: Zeichnen, Nadelarbeit, Singen, Kochen, Naturkunde, Kinoverführung und Werkunterricht, wobei er jeweils Nebengelasse für Aufbewahrung von Arbeitsmaterial vorsieht, und die Werkunterrichtsräume und Lehrküchen zusammen mit Schulbad, Speiseraum, Milchausgabe und Fahrradraum in das Untergeschoß verlegt. Stahl differenziert die naturkundlichen Unterrichtsräume in solche für Physik, Chemie und Biologie, wobei er die von Lehrerseite meist gewünschte Dreiheit von Zimmern — Arbeits-, Vortrags- und Vorbereitungsraum — nach Frankfurter Muster auf eine Zweiheit zurückzuführen vorschlägt, nämlich den Einheitsunterrichtsraum und ein der Apparateaufbewahrung und Vorbereitung dienendes Zimmer. Der Arzt hat Veranlassung, bei Schulhausneubauten besonders darauf zu achten, daß in irgendeiner geeigneten Form die technische Durchführbarkeit des Koch- und Säuglingspflegeunterrichts in Mädchenschulen sichergestellt ist. Beide sind von großem volksgesundheitlichem Wert. Mindestens für den letzteren aber gilt im Regelfalle die Feststellung, daß die entsprechende ministerielle Verfügung nur auf dem Papier steht, da der Mehrzahl der Schulen entweder hinreichende Lehrkräfte mit Spezialausbildung oder die Einrichtungen zum Unterricht fehlen.

Wenn in der Frage nach den Unterrichtsspezialräumen zwischen pädagogischer Zweckmäßigkeit und finanzieller Möglichkeit ein Ausgleich nach einer der beiden genannten Entwicklungsmöglichkeiten erstrebt werden muß, so liegt sie doch, so sehr er an der Entwicklung und Raumgestaltung interessiert ist, außerhalb der Einflußsphäre des Schulhygienikers. Noch viel mehr gilt dies für solche Spezialräume, die nicht dem Aufenthalt von Schülern dienen, sondern rein organisatorischen und verwaltungsmäßigen Schulbedürfnissen.

Von einer Besprechung der Sammlungs-, Bibliothek-, Lehrer-, Rektorzimmer, Fahrradräumen u. dgl. kann daher in diesem Zusammenhange abgesehen werden.

Die Forderung nach einem besonderen Schularztzimmer ist den Schul- und Baufachleuten in Erkenntnis der Wichtigkeit schulärztlicher Überwachung fast allgemein zu einer Selbstverständlichkeit geworden; in zahlreichen Bauplänen der neueren Zeit findet sich außerdem noch ein zugehöriger Warteraum und ein Raum für den Schulzahnarzt. Letztere beiden Zimmer sind entbehrlich, da durch den ja nur periodisch erfolgenden schulärztlichen Besuch die Wartezimmer nicht hinreichend ausgenutzt werden und für die relativ kurze Sprechstundenzeit und die bei einer einzelnen Schule nicht hohe Zahl gleichzeitig wartender Kinder die gelegentliche Mitbenutzung von Lehrer-, Sammlungs-, Rektorzimmer, geheiztem Flur o. dgl. vollauf genügt. Die schulzahnärztliche Tätigkeit, soweit eine Behandlung leichter Fälle in der Schule selbst stattfindet, kann bei entsprechender Zeiteinteilung mitsamt ihrer zugehörigen Apparatur im Schularztzimmer Platz finden. Handelt es sich lediglich um die Durchuntersuchung der Klassen auf behandlungsbedürftige Kinder, so erfolgt diese am schnellsten und bequemsten und mit geringster Unterrichtsstörung in den Klassenräumen selbst, wobei kleine tragbare Leuchtlampen für diesen Zweck in vollkommen hinreichender Weise die feste Beleuchtungsvorrichtung am Untersuchungsstuhl ersetzen. Das Schularztzimmer selbst findet sich auch in der Mehrzahl neuerer Vorkriegsschulen. Inwieweit es in Neubauschulen als Sonderraum vorgesehen werden muß und welcher Größenverhältnisse und Einrichtung es bedarf, hängt von der Art der in der einzelnen Stadt bestehenden schulärztlichen Organisationsform ab. Wir können hierbei 3 Grundformen unterscheiden:

1. Die völlig dezentralisierte Schularztorganisation. Bei dieser ursprünglichsten und früher allgemein üblichen Form des Schularztwesens besucht in bestimmten Abständen, gewöhnlich alle 2—3 Wochen, der Arzt die Schule, hält dort Sprechstunde für die ihm von Lehrern oder Eltern vorgeführten Einzelfälle ab und verbindet damit gewöhnlich Reihenuntersuchungen einer oder mehrerer Klassen, sowie in größeren Abständen die Besichtigung des ganzen Hauses. Dieses System ist in kleinen Gemeinden meist das allein mögliche, in Großstädten besteht es nur mehr vereinzelt, z. B. in Leipzig. Es hat den Vorteil eines besonders engen und regelmäßigen Konnexes zwischen Schularzt und Lehrerkollegium. Seine Nachteile in Großstädten bestehen darin, daß die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Abständen verhältnismäßig groß sind, so daß beispielsweise die zur Bekämpfung ansteckender Krankheiten wesentliche Nachuntersuchung aller Rekonvaleszenten vor Wiederzulassung zum Unterricht unmöglich wird. Ferner wird die schulärztliche Arbeitskraft nicht voll ausgenutzt, da ein großer Teil der Zeit zu Wegen zwischen den Schulen verwandt werden muß und die Besucherzahl von Sprechstunden, die nur für eine einzige Schule bestimmt sind, oft recht gering bleibt. Außerdem bedeutet die volle Dezentralisierung entweder die Notwendigkeit der Bereitstellung komplizierter und teurer Untersuchungsgeräte in allen Schulen, oder aber, da dies wenigstens bezüglich vieler feinerer Methoden nicht möglich ist, den Verzicht auf diese und damit eine Verringerung von Leistungsgrad und Qualität der schulärztlichen Arbeit. Endlich verfügt auch in besteingerichteten Schularztzimmern der Arzt

lediglich über sein eigenes Kartenblatt- oder Gesundheitsbogenmaterial; es fehlt ihm die bei zentralen Einrichtungen jederzeit heranziehbare Karthothek der übrigen sozialen Ämter, insbesondere des Jugendamts, so daß ihm bei seiner sozialärztlichen Tätigkeit wichtige Unterlagen von Fürsorgebedürfnis, Familienumwelt und Wohnung des Kindes fehlen, die er zu Maßnahmen der Erholungsfürsorge usw., sowie zur richtigen Gesamtbeurteilung des Falles benötigt. Es empfiehlt sich daher vor der Einrichtung kostspieliger Sprechstundeneinrichtungen in den Schulen bei Gelegenheit eines Neubaus die Frage zu prüfen, ob nicht aus wirtschaftlichen und sachlichen Gründen der Übergang zu einem der unten gekennzeichneten zentralisierten Schularztsystemen organisatorisch möglich ist. Muß diese Frage aus örtlichen Gründen verneint werden, so ist an baulicher Einrichtung und Möbelausstattung folgendes erforderlich: Die Zimmergröße muß Hörprüfungen gestatten, die in einem Abstand von 8 m, als Normalgrenze der Flüstersprachenhörbarkeit, ausgeführt werden. Auch die Sehprüfungen erfolgen in der gleichen Zimmerichtung, wenn auch auf kürzeren Abstand. Demnach müssen zwecks Anbringung von Sehtafeln usw. schrankfreie Flächen an den Schmalwänden des Zimmers vorhanden sein. Da jedoch die Querrichtung des Raums nicht in gleichem Maße für schulärztliche Zwecke voll benutzt zu werden braucht, bleibt an den entsprechenden Wänden Platz für dichtstehende tiefe Schränke, d. h. es besteht, falls nur eine hinreichende Längsdimension und genügend Wandplatz für die Sprechstundemöbel freigelassen wird, kein Grund, der gegen eine Mitbenutzung des Raums für Sammlungszwecke spräche. Jedoch kann es sich hierbei nur um geschlossene glatte Schränke handeln, nicht um frei aufbewahrte Karten und Geräte, um die Desinfizierbarkeit des Raums nicht zu beeinträchtigen. Alle Möbel, auch die nicht ärztlichen Zwecken dienenden, werden deshalb und aus Belichtungsgründen nach Art ärztlicher Laboratorien weiß gestrichen bzw. lackiert, desgleichen die im unteren Teil abwaschbar einzurichtenden Wände. Aus diesen Gründen empfiehlt sich eine Kombination mit anderen Schulräumen, z. B. Lehrerzimmern, nicht. Die Fenster bedürfen einer Verdunkelungseinrichtung für die Zwecke der Augenuntersuchungen. An Möbeln werden benötigt: Glatter einfacher Schreibtisch und Schreibtischstuhl, einige weitere Stühle sowie eine Bank für die zu untersuchenden Schüler, Kleiderhaken, ein wachstuchbezogener einfacher Untersuchungstisch, ein Instrumententisch mit Glasplatte, ein großer verschließbarer Schrank für die Aufbewahrung von Instrumenten und Kartothek (die aus Gründen des ärztlichen Berufsgeheimnisses nie in Kästen frei herumstehen darf), sowie eine verstellbare Stativlampe mit großer Tageslichtbirne. Auch die Deckenbeleuchtung ist mit Tageslichtbirnen auszustatten. Hinzu kommt gegebenenfalls der zahnärztliche Untersuchungstuhl nebst Sonderbeleuchtung und Kraftstromanschluß, sowie ein Schrank für zahnärztliche Instrumente und Kartenblätter unter besonderem Verschluß. Zweckmäßig ist noch ein weiterer großer Tisch mit Stuhl, der während der Sprechstunde der Aufstellung der Kartothek und der Arbeit der Sprechstundenschwester dient. An der Wand ist ein Kasten mit Sehtafeln nebst Beleuchtung anzubringen, ferner ein Transparentkasten zur Besichtigung von Röntgenbildern. Weiterhin ist Wage und Laufgewicht sowie Meßlatte erforderlich. Das ärztliche Instrumentarium umfaßt außer dem üblichen Untersuchungsgerät (auch für Sinnesorgane!) anthropometrische Geräte, ein Spirometer, ein Dynamometer, Ein-

richtungen für Blutentnahmen nach Wassermann, Meinicke und Vidal, für cutane Tuberkulinreaktionen, für Seruminjektionen (Tetanus- und aktive Diphtherieschutzimpfung), für Urinuntersuchungen auf Eiweiß und Zucker, endlich für Hämoglobin- und Blutsenkungsuntersuchungen. Außerhalb des Instrumentenschanks in einem auch der Lehrerschaft zugänglichen Kasten befindet sich das Unfallgerät mit Verbandstoff, elastischen Binden, Schienen u. dgl. Telephonanlage ist deshalb notwendig, damit die erforderlich werdenden Auskünfte über einzelne Fälle bei den sozialen Ämtern sofort eingezogen werden können. Ferner Wascheinrichtung mit fließendem Wasser. Nicht dagegen empfiehlt sich eine Herrichtung des Raums für die Reihenuntersuchungen ganzer Klassen, die den Raumbedarf unnötig steigern würden. Diese finden (s. unten) in den Klassen selbst statt.

2. Das zentralisierte Schularztsystem. Bei diesem verbleiben lediglich die regelmäßigen Reihenuntersuchungen und Aussprachen mit dem Lehrkörper in der Anstalt selbst, während die Sprechstunden für alle Schulen (z. B. Halle) oder für eine bezirksweise zusammengefaßte Schulgruppe (z. B. Frankfurt a. M.) in zentral gelegenen Sprechstundengebäuden stattfinden. In mittleren oder enger angelegten großen Städten ist dies das Stadtgesundheitsamt, in größten oder weitläufig angelegten mittelgroßen Städten je eine Beratungsstelle pro Stadtbezirk. Neben der besseren Ausnutzung von Arbeitszeit, Räumen und Instrumentarium in mehrmals wöchentlichen, stets reich besuchten Sprechstunden ist hierdurch eine kurzfristigere regelmäßige Erreichbarkeit des Schularztes für alle Schulen sichergestellt. Der Hauptvorteil ist jedoch die Eingliederung des Schularztwesens in den Gesamtkomplex der Familienfürsorge und die damit zu erreichende Verbilligung, Vereinfachung und wirksamere Gestaltung der Fürsorge. In der zentralen Beratungsstelle geht die Säuglings- und Kleinkinderfürsorge laufend über die Schülerfürsorge bis zur Schulentlassenenfürsorge weiter. Jeder Gesundheitsfürsorgezweig verfügt über die Gesamtheit der kartenmäßig festgelegten gesundheitlichen Vorgeschichte und bildet mit den anderen Zweigen ein untrennbares Ganzes. In Bezirksberatungsstellen — zum ersten Male in dieser Form vom Verfasser in Frankfurt a. M. durchgeführt — gewährleistet die für das gleiche Gebiet im gleichen Gebäude geleistete Bezirksarbeit des Jugend- und Fürsorgeamtes die Einheit der Gesamtfürsorge, die auch meist in gemeinsamen Außenfürsorgeorganen zum Ausdruck kommt, während bei völliger Zentralisation für die gesamte Stadt das gleiche Ziel durch die Hand- in Hand-Arbeit des Stadtgesundheitsamts mit Schulverwaltung und sozialen Ämtern sichergestellt wird. Wo dieses System besteht, sind besondere Schularzträume in den Schulen entbehrlich. Alle komplizierteren Untersuchungen, deren Notwendigkeit sich gelegentlich der Reihenuntersuchungen ergibt, werden den Sprechstundenstellen zugewiesen. Es genügt, in irgendeinem Raum, der Wascheinrichtung besitzt und sonst beliebigen Zwecken dient (z. B. auch Rektorzimmer od. dgl.) einen verschlossenen Schrank mit dem notwendigsten Gerät und den Kartenblättern aufzustellen. Die Raumgröße ist gleichgültig, auch besondere Rücksicht auf eine über das gewöhnliche Maß hinausgehende Desinfizierbarkeit erübrigt sich. Hör- und Sehprüfungen finden im Klassenraum selbst, letztere mit aufhängbaren Sehprobentafeln, statt. An umfänglicheren Einrichtungsgegenständen bleibt lediglich Wage, Meßlatte und Unfallkasten übrig. Wird die zahnärztliche Behandlung nicht ebenfalls

zentralisiert, so findet in einem Sammlungsraum ein beweglicher, bei Nichtbenutzung zur Seite geräumter Behandlungsstuhl Aufstellung. Für Kraftstromsteckkontakt ist jedoch in jedem Falle Sorge zu tragen.

3. Zentralisierte Schularzteinrichtungen in Schulgebäuden. Dieser Sonderfall wird sich bei bezirkswisei Zentralisation innerhalb der einzelnen Stadtteile sehr häufig als wirtschaftlich und zweckmäßig erweisen, da die Schule das natürliche Zentrum eines neuen Stadtviertels darstellt und deshalb neben anderen nicht dem eigentlichen Schulbetrieb dienenden Einrichtungen auch die Jugendberatungsstellen beim Fehlen anderer geeigneter kommunaler Gebäude aufnehmen muß. Auch bei nachträglicher Einrichtung dieses Systems hatten vielfach ältere Schulen (z. B. in Frankfurt a. M.) derartige Einrichtungen aufzunehmen. Der Raumbedarf ist, da er sich auf das gesamte Wohnviertel bezieht und auch außerschulischen Fürsorgeaufgaben dient, nicht ein solcher der Schule selbst und steht deshalb in seinen Einzelheiten außerhalb des Rahmens unseres Themas. Mitbenutzung eigentlicher Schulräume kann auch bezüglich der Warteräume nicht in Betracht kommen aus Gründen, die bei Besprechung der schulfremden Zwecken dienenden Räume zu erörtern sein werden. Für Bauplan und Herrichtung gelten die gleichen Grundsätze wie für die anderen, außerhalb der Schulgebäude eingerichteten Beratungsstellen.

Die Reihenuntersuchungen können ohne Schwierigkeiten in den Klassen selbst stattfinden. Hierdurch verringert sich der Zeitverlust und erleichtert sich die Aufsicht und der Ordnungsdienst. Für den Arzt ist es sehr wertvoll, die Klasse in der Gesamtheit ihres Schülermaterials gleichzeitig überschauen und dadurch als Grundlage seines Urteils den Vergleichsstandard gewinnen zu können. Von pädagogischer Seite, kürzlich auch in einem Anraten des preußischen Ministeriums für Wissenschaft, Kunst und Volksbildung, ist vielfach der Wunsch zum Ausdruck gekommen, besondere wandschirmartige Vorrichtungen vorzusehen, hinter denen sich zur Schonung des Schamgefühls der größeren Schüler die Untersuchung abspielt. Die schulärztlichen Erfahrungen sprechen gegen solche Komplikation. Bei richtiger Behandlung durch den Arzt und bei Abwesenheit von Lehrkräften anderen Geschlechts beeinträchtigt eine Entblößung des Oberkörpers nicht das Schamgefühl, zumal wenn das jeweils zur Untersuchung an den Stuhl des Arztes vortretende und sich dort entblößende Kind der Klasse den Rücken zuwendet. Nur so jedoch gelingt es dem Schularzt, die ganze Klasse im Auge zu behalten und Lärm oder Unfug der übrigen Schüler zu vermeiden, sowie an Hand der zur Untersuchung kommenden Einzelfälle die Gelegenheit zu gesundheitlichen Belehrungen der Klasse zu benutzen. Auch sonstige Spezialeinrichtungen für die Reihenuntersuchungen außer dem ärztlichen Besteck sind entbehrlich.

## 6. Einrichtungen zur persönlichen Schülerhygiene.

Die persönliche Sauberkeitspflege des Kindes in der Schule ist nicht nur Selbstzweck, sie ist vielmehr ein höchst bedeutsames Volkserziehungsmittel durch Verankerung hygienisch zweckmäßiger Sitten.

Handwaschbecken mit fließendem kaltem Wasser werden zweckmäßiger in den Klassen selbst an deren Stirnwand angebracht, wo sie neben der Reinigung auch der Wasserentnahme zu unterrichtlichen Zwecken sowie der

Anfeuchtung des Schwamms zu dienen vermögen. Weniger günstig, aber auch weniger kostspielig ist die Anlage auf den Korridoren, die dann jeweils für mehrere benachbarte Klassen gemeinsam bestimmt ist. Nur bei Einrichtung im Klassenzimmer selbst vermag jedoch der Lehrer die regelmäßige und richtige Benutzung zu überwachen. Der Wasserzulauf zum Waschbecken ist derartig anzubringen, daß die Benutzung zu Trinkzwecken, insbesondere das Heranbringen des Mundes an die Hahnöffnung, unmöglich wird. Hohe Wasserhähne in größerem Abstand über dem Becken sind daher ungeeignet. Noch heute fehlt selbst in modernen Schulen sehr oft Seife und Handtuch, so daß die vorhandenen Wascheinrichtungen unbenutzbar werden. Der als Grund für diesen Mangel meist angegebenen Diebstahlgefahr ist durch einfache Vorrichtungen leicht vorzubeugen. Seife in Stücken ist schon deshalb unzuverlässig, weil sie bei größerem Andrang leicht verloren geht. Sehr zweckmäßig ist dagegen, auch bezüglich der Reinigungswirkung und Wirtschaftlichkeit, die Benutzung von flüssiger Seife in Spritzflaschen, die über dem Waschbecken an der Wand befestigt sind. Daneben kommt Seife an Ketten, wie sie in Restaurants vielfach üblich ist, in Betracht. Da sie jedoch weniger leicht schäumt und intensivere Reinigungsarbeit erfordert, ist bei der meist flüchtigen Händewaschung durch kleinere Kinder ihr Reinigungswert im allgemeinen geringer als bei der flüssigen Seife. Zur Abtrocknung empfiehlt sich das ebenfalls an der Wand befestigte Rollhandtuch. Gegen die neuerdings empfohlenen Fönhandtrockner, die auf elektrischem Wege einen heißen Luftstrom erzeugen, haben wir das Bedenken einer verminderten gründlichen Reinigung. Erfahrungsgemäß werden von den Kindern die Hände ungenügend abgespült. Ein erheblicher Teil des Schmutzes wandert beim Trocknen an die Handtücher, die oft praktisch den Hauptteil der Reinigung übernehmen. Man mag das tadeln und die Kinder zu besserem Waschen zu erziehen versuchen — es bleibt die Tatsache, daß uns der Schmutz am Handtuch immer noch lieber ist als auf den Händen der Kinder. Auch die Zeitdauer der Föntrocknung ist eine zu lange. Wir haben mit einem für Schulzwecke empfohlenen solchen Gerät mehrwöchige Versuche in unserem Stadtgesundheitsamt vorgenommen und konnten feststellen, daß beim Beginn der Benutzung eine allzulange Zeit verstreicht, bis die ausströmende Luft eine zur Trocknung genügend hohe Temperatur besitzt; wir haben daher von einer weiteren Verwendung Abstand genommen.

Das Wassertrinken der Kinder völlig hygienisch einwandfrei zu gestalten, ist eine von der Technik noch nicht endgültig gelöste Aufgabe. Das alte System der an Ketten aufgehängten Blechtrinkbecher ist mit Recht allgemein verlassen worden, in den neueren Schulen meist, ohne etwas anderes an seine Stelle zu setzen. Die Unappetitlichkeit der Gemeinschaftsbecher, die nach relativ kurzem Gebrauch durch das Anschlagen an die Wand große Teile ihres Emailüberzugs eingebüßt haben und statt dessen große Roststellen aufweisen, empfinden die Kinder selbst sehr wohl und helfen sich, vom Standpunkte des Arztes höchst unerwünschtermaßen, indem sie ihren Mund unmittelbar an den Ausflußhahn legen. Eine rein betriebsmäßige Abhilfe ohne Vorrichtung in der Schulbauanlage hat man in doppelter Weise versucht. Die eine Methode ist das Mitbringenlassen von Trinkbechern durch die einzelnen Kinder. Da jedoch das Schulmilchtrinken in neuerer Zeit allgemein durch Strohhalme aus der Flasche

ohne Verwendung eines Trinkbeckers erfolgt, ist es kaum zu erreichen, daß lediglich für das ganz gelegentliche Wassertrinken die Kinder stets einen Becher bei sich haben. Wenn dies aber der Fall ist, so treibt er sich im Tornister zusammen mit Frühstücksbrot, Büchern und allerlei Spielsachen herum und ist keineswegs sauber. Immerhin handelt es sich dann um eine weniger bedenkliche Verschmutzung, da die Krankheitsübertragung zwischen den einzelnen Kindern — falls nicht ein von einem Kind zufällig mitgebrachter Becher an alle Klassengenossen ausgeliehen wird! — ausgeschlossen ist. Die andere gelegentlich versuchte Methode ist die Bereithaltung von Papierbechern, nach Art der für Milch- und Bierverkauf auf Bahnhöfen üblichen, die vom Lehrer zu einmaligem Gebrauch und nachfolgender Vernichtung auf Anfordern ausgegeben werden. Hygienisch ist dieser Weg sicherlich der beste, jedoch ist vorläufig noch der Preis der Papierbecher relativ so hoch, daß bei Massenbenutzung recht erhebliche laufende Kosten entstehen müßten. Mit einer allgemeinen Einführung solcher Becher ist also zunächst wenigstens nicht zu rechnen. Es bleibt der Ausweg besonderer Trinkvorrichtungen, die im Bauplan vorzusehen sind, während die Waschwasserzapfstellen für Trinkzwecke ausgeschaltet werden (vgl. oben). Früher allgemein empfohlen und auch in zahlreichen neueren Schulen eingeführt sind die Trinkwasserspringbrunnen, über die sich das Kind derart beugt, daß das Wasser unmittelbar von unten in den Mund fließt. Man muß solche Apparate im Betrieb bei Kindern gesehen haben, um zu einem Urteil über ihre Zweckmäßigkeit zu gelangen. Man beobachtet dann, daß sehr viel Flüssigkeit — Wasser gemischt mit Speichel — aus dem Munde wieder herausfließt und auf die Spritzdüse zurückfällt, ohne daß die Gewähr vollkommener Abspülung und Vermeidung von Infektionsgefahr für den nächsten Trinker gegeben wäre. In Leipzig hat man in einer neueren Schule versucht, durch Neigung des Wasserstrahls und durch Anbringung eines gitterartigen Schutzes zu verhindern, daß sich der Mund des Kindes über der Trinköffnung befindet. Bei Besichtigung im Betrieb ergab sich jedoch, daß die Kinder ihren Mund eng auf die Metallteile — jedes Kind nacheinander auf dieselbe Stelle — aufpreßten. Trotzdem erscheint uns die Methode des schrägen Strahls als die richtige. Die Konstruktion der schützenden Metallbogen oder Gitter muß jedoch eine solche sein, daß ihre Teile nicht in ungefährer Richtung des Wasserstrahls liegen, so daß die Kinder höchstens etwa die Stirn, nicht aber den Mund mit ihnen beim Trinken in Berührung bringen können. Entsprechende Konstruktionen bestehen noch nicht, dürften aber unschwer herzustellen sein. Trinkgelegenheiten sind in größeren Abständen auf den Korridoren und im Schulhof anzubringen.

Die Klosettanlagen waren früher in besonderen Häuschen in einer Ecke des Schulhofs untergebracht. Es war dies vor allgemeiner Einführung der Wasserspülung und Kanalisation — und ist es noch heute in kleinsten Orten ohne Kanalisation — eine Notwendigkeit, um die entstehenden außerordentlich starken Gerüche vom Schulhaus fernzuhalten. Der Nachteil besteht in dem insbesondere bei mehrgeschossigen Schulen sehr weiten Weg, der bei kleinen Kindern zuweilen üble Folgen hat, in der Notwendigkeit, auch bei schlechtem Wetter, womöglich gar in durchschwitztem Turnanzug den Hof zu passieren, und in der Betriebsverteuerung durch den Anschluß dieser Häuschen an die Zentralheizung. Ein solcher ist aber bei Wasserspülung unbedingt notwendig,

um ein Einfrieren der Zuleitungsrohre zu verhindern. Aus diesen Gründen ist man in der Mehrzahl der neueren Schulen nach Einführung der Wasserspülung dazu übergegangen, die Klosetts in das Schulhaus selbst hineinzulegen oder sie derart an sie anzuschließen, daß der für sie bestimmte Anbau von den Korridoren des Hauptgebäudes aus direkt zugänglich ist. Wir vermögen uns daher auch dem Vorschlag Kretschmanns nicht anzuschließen, die Aborte von dem Schulgebäude selbst zu entfernen, sie jedoch durch lediglich gedeckte Kolonnaden mit dem Hause zu verbinden. Umstritten ist die Frage, ob sie zu einer gemeinsamen großen Anlage, wenn auch mit getrennten Zugängen und Räumen für Schüler, Schülerinnen, Lehrer und Lehrerinnen, im Erdgeschoß vereinigt oder in die einzelnen Stockwerke verteilt werden sollen. Der Vorteil der vereinigten Anlage besteht in der erheblichen Kostenersparnis und in einer leichteren und wirksameren Fernhaltung der auch bei Wasserspülung nie ganz vermeidbaren Gerüche vom Schulhaus durch besondere Anbauten, die durch beiderseits im Durchzug lüftbare Gänge zugänglich sind. Ihr Nachteil ist nicht nur die schwerere Erreichbarkeit der Klosetts von den entfernter liegenden Klassenräumen, sondern auch die hygienisch wie pädagogisch gleich bedenkliche Massensammlung von Schülern während der Pausen auf den Klosetts. Man hat daher, wohl mit Recht, bei mehr als zweistöckigen Schulen den letzteren Weg der Verteilung auf mehrere Stockwerke vorgezogen; auch die Referenten der letztjährigen großen Kongresse fordern ihn übereinstimmend. Die Anlagemehrkosten können dadurch in erträglichen Grenzen gehalten werden, daß die Klosetts der einzelnen Stockwerke unmittelbar übereinander angeordnet werden, während eine Unterteilung innerhalb jeder Etage erheblich verteuern wirkt. Zweckmäßig ist es, die Klosettanlagen bzw. den ihnen dienenden Anbau in die Nähe des Zugangs des Turnhallenumkleideraums vom Hauptgebäude her zu verlegen, um so die Anlage eigener Klosetts für den Turnhallenkomplex zu vermeiden. Entscheidender Wert muß jedoch darauf gelegt werden, daß Kinderklosetts nur von Kindern, und zwar nur von den Angehörigen der betreffenden Schule, benutzt werden. Abgesehen von unkontrollierbarer Verschmutzungsmöglichkeit ist die Einschleppung von Krankheiten durch Erwachsene, insbesondere der hochansteckenden gonorrhöischen Vulvovaginitis in Mädchenschulen, recht erheblich. Aber auch fremde Kinder bilden eine Gefahr. Die Ausrottung gonorrhöischer Infektionen, die zuweilen sehr zahlreiche Kinder betreffen, gelingt nur dann, wenn durch schulärztliche Kontrolle die Quelle ermittelt und ausgeschaltet wird; dies ist jedoch nur bei Schulangehörigen, nicht bei Fremden, möglich. Die Langwierigkeit und Ansteckungskraft der Gonorrhöe ist eine so erhebliche, daß zu ihrer Vermeidung auch gewisse bauliche Komplikationen in Kauf genommen werden müssen, nämlich die Einrichtung gesonderter Aborte für die die Turnhallen mitbenutzenden Vereine.

Der Geruchsisolierung und gleichzeitig der Händereinigung, auf deren regelmäßige Durchführung nach jeder Klosettbenutzung als wichtiges Kampfmittel gegen Typhus und Ruhr der Lehrer auch in Hinblick auf die erzieherische Schaffung hygienischer Gewohnheiten dringen muß und deren bauliche Voraussetzungen daher nicht fehlen dürfen, dient ein Vorraum, der mit hinreichenden Wascheinrichtungen, sowie mit Rollhandtüchern und Seife zu versehen ist. Dieser muß, um seinen Zweck der Entlüftung zu erreichen, direkt belüftet und auch belichtet sein. Wolf empfiehlt Eck- und möglichst Nordlage

für Aborte und Vorräume, um eine Querdurchlüftung zu erzielen. Bergmann weist darauf hin, daß Vorräume, die über den Klosettraum weg belüftet und belichtet werden und sich zwischen Klosett und Korridor einschieben, als Luftsäcke wirken, die ihre Gerüche an den Korridor abgeben müssen. Er empfiehlt den Vorraum als offene, möglichst zweiseitig freigelegene Loggia zu entwickeln, in die nur während der kältesten Wintermonate Fenster eingesetzt werden können. Wenn dann außerdem die Anlage an die Giebelseite verlegt wird, so daß sich der Vorraum unmittelbar neben dem großen Gangfenster in den Korridor öffnet, so werden auch die den Vorraum trotzdem passierenden Geruchsreste schnell abgesaugt. In den Vorraum gehört ein für Schulreinigungszwecke bestimmter Ausguß (Wolf).

Die Zahl der Aborte ist nach Wolf so zu bemessen, daß für jede Knabenklasse 1 Sitz, für jede Mädchenklasse 2 Sitze verfügbar sind. Für jede Knabenklasse ist außerdem 1,50 m laufende Urinierrinne zu rechnen. Als Fußboden dient am besten ein Belag aus Hartsteinplatten, für den Anstrich der Wände hellfarbiger Kalkalaun. Die Sitzbrillen sind zweckmäßigerweise so zu gestalten, daß sie nur in den seitlichen Partien eine unmittelbare Berührung mit dem Körper des Benutzenden gestattet. Es wird dies erreicht, indem der Porzellantel des Beckens nur seitlich eine dem Sitzen dienende Auflagerung von weißlackiertem Holz od. dgl. erhält und das Mittelstück freibleibt. Der Aufsicht muß auch dann, wenn man außer den Zwischenwänden auch Türen mit Rücksicht auf das Schamgefühl der Kinder an den Einzelaborts anzubringen wünscht, die Möglichkeit der Einblicknahme gewährleistet werden, z. B. durch halbhohe Ausführung der Türen. Für die Spülung hat sich die vor dem Kriege für Schulzwecke meist empfohlene Sammelspülung nicht bewährt. Wenn in den Pausen mehrere Benutzungen zwischen zwei Spülungen stattfinden, veranlaßt die Abneigung gegen das Sitzen auf dem bereits benutzten Klosett erfahrungsgemäß viele Schüler, ihre Bedürfnisse stehend oder in Hockstellung auf den Sitzbrillen zu erledigen und dabei die Brille und ihre Umgebung zu beschmutzen. Die Nachteile der Einzelspülung lassen sich vermeiden, indem außerdem eine Möglichkeit für den Hausmeister besteht, gelegentlich während der Pausen durch Sammelspülung etwaigen Versäumnissen der Schüler nachzuhelfen. Auch das Abreißen und Zerstören der Zugschnüre der Einzelspülungen läßt sich durch Anbringung solider Druckknöpfe an Stelle von Zugvorrichtungen verhindern. Unter den Spülsystemen kommt nur die Kastenspülung in Betracht, da nur sie es außerhalb des Ermessens des einzelnen Schülers stellt, wie ausgiebig die Spülung erfolgt. Bei der kurzen in den Pausen zur Verfügung stehenden Zeit und der Unachtsamkeit kleinerer Kinder führen Spülvorrichtungen, die nur für die Dauer des Niederdrückens des Spülknopfs wirksam sind, nicht zum Ziel. Wenn auch in modernsten Schulen trotz besten Vorhandenseins aller dieser Einrichtungen oft schon nach kurzer Benutzungsdauer vielfach eine geradezu unvorstellbare Fäkalbeschmutzung der Sitzbrillen und Wände beobachtet wird, so liegt dies neben erzieherischen Faktoren in erster Linie an dem in der Mehrzahl der Schulen festzustellenden Fehlen des Klosettpapiers. Den Kindern das Mitbringen dieses Papiers zuzumuten, ist aussichtslos; gänzlich unverständlich und vom hygienischen Standpunkt unbedingt zu verwerfen ist der in der Literatur gelegentlich zu findende Vorschlag, die Papierkörbe neben dem Klosetteingang anzubringen, damit die Kinder das — meist reichlich

fettbeschmierte und zur Reinigung gänzlich ungeeignete — Frühstücksbrot-papier dort entnehmen können. Die Kosten für Klosettpapier sind nicht so hoch, daß sie nicht in Anbetracht der gesundheitserzieherisch so wichtigen Frage der persönlichen Sauberkeit aufgewandt werden müßten. Feste Kästen für seine Entnahme sind an der Wand jedes Aborts anzubringen.

Daß ein Schulbad zum mindesten in der Volksschule zu den auf Grund bester Erfahrungen unentbehrlich gewordenen Schuleinrichtungen gehört, bedarf heute keiner Begründung mehr. Wenn der Schularzt auch bei Kindern aus verwahrlosteren häuslichen Verhältnissen meist relativ saubere oder doch nur oberflächlich beschmutzte Körper vorfindet, wenn es in der seit der in dieser Hinsicht besonders üblen unmittelbaren Nachkriegsperiode verflossenen relativ kurzen Zeit mit erstaunlichem Erfolg gelungen ist, der Verkräftung, Verlausung und der Hautkrankheiten unter den Kindern Herr zu werden, so ist dies nur einer intensiven regelmäßigen Sauberkeitspflege zu verdanken, zu deren Durchführung für viele Kinder eben nur die Schule in der Lage ist. Selbst bei bestehender elterlicher Sorgfalt fehlt die äußere Möglichkeit zu Reinigungsbädern, besonders im Winter, in zahlreichen Familien. Auch vorübergehende, notbedingte Sparmaßnahmen auf diesem Gebiete sind nicht angebracht, da es gerade die Notlage weitester Schichten und der Wohnungsmangel ist, der die ausgleichende Bedeutung des Schulbades besonders begründet. Das Schulbad hat jedoch nur der Reinigung zu dienen. Wenn Wagner eine Lehrschwimmhalle fordert, so liegt dies außerhalb des hygienischen Programms und verlegt einen an sich notwendigen, aber völlig ausreichend und sehr viel billiger in den vormittags vom übrigen Badepublikum schwach besuchten öffentlichen Hallenschwimbädern durchzuführenden Ausbildungszweig in das Schulhaus, ohne daß der Kostspieligkeit einer solchen Anlage, die niemals so mustergültig ausgestattet sein kann, wie ein öffentliches Bad, ein entsprechend großer Vorteil gegenüberstände. Wenn in kleineren Städten, z. B. kürzlich in Lübbecke (Westfalen), das öffentliche Badegebäude mit dem Schulhaus vereinigt wird, so mag dies bei entsprechender scharfer Trennung der Zugänge zweckmäßig sein, hat aber mit der eigentlichen Schulbadfrage nichts zu tun. Auch die kleineren, nicht zum Schwimmen bestimmten gemeinsamen Badebecken verteuern den Betrieb im Vergleich mit Brausebädern und sind hygienisch keineswegs unbedenklich. Einerseits verschmutzt das Wasser sehr schnell, wenn nicht außerdem vorher zu benutzende Brausebäder vorhanden sind, andererseits sind unabhängig davon beim engen Beisammensein von Mädchenklassen in einem kleinen Becken Massenübertragungen von kindlicher Gonorrhöe möglich. Wannenbäder sind wegen ihrer Kostspieligkeit mit Recht für Schulzwecke niemals angewandt worden. Das Brausebad ist daher das allein empfehlenswerte System. In der Mehrzahl der vorhandenen Schulgebäude ist dies so eingerichtet, daß die Kinder sich gemeinsam auf ein in der Mitte des Raums angebrachtes Postament stellen, über dem sich die Duschvorrichtungen befinden. Ringsherum läuft vielfach eine Fußreinigungsrinne. Die Folge dieser Anordnung ist, daß insbesondere die größeren Mädchen, die sich gegenseitig genieren, das Brausebad mit Badeanzug benutzen. Dies ist natürlich gänzlich sinnwidrig, da die Schmutzschicht zwischen Badeanzug und Körper nicht beseitigt, ein Abseifen unmöglich wird und außerdem, wenn nicht straffe Aufsicht für sofortiges Ankleiden nach dem Bade sorgt, die von dem nassen Badeanzug ausgehende

Verdunstungskälte Erkältungskrankheiten Vorschub leistet. Die Erziehung der Kinder zu natürlicherer Auffassung kann diese zwar dazu bringen, sich nicht zu genieren, wenn sie sich lediglich beim Auskleiden und Aufsuchen des Bades kurze Zeit sehen, dagegen gelingt es meist nicht, das länger dauernde, eng gedrängte Zusammenstehen unter der Dusche bei fehlender Badekleidung zu erzielen. Selbst wenn die Kinder selbst keine Schwierigkeiten machen, tun es die Eltern, Lehrerinnen oder andere Kreise. Wir empfehlen daher, die Wand des Baderaums durch kurze Zwischenwände in kleine, zur Mitte offene Einzelduschzellen umzugestalten, die ohne Vorhänge bleiben. So tritt eine gegenseitige Isolierung der Kinder ein, während vom Zentrum des Raumes aus eine vollständige Aufsicht durch Lehrer bzw. Lehrerin möglich bleibt. Auf die Fußrinnen wird der gern verzichteten, der gesehen hat, wie kleinere Kinder, vor der Aufsicht einigermaßen durch Wasserdampf und Nässe geschützt, sich in dem schmutzigen Wasser herumwälzen und bespritzen. Die Regulierung des Temperaturverhältnisses des Wassers durch Mischung des warmen und kalten Zuflusses darf ausschließlich zentral durch die aufsichtsführende Lehrkraft möglich sein, da übermäßige Wärme — seltener Kälte — des Duschwassers im Kontrast zu niedriger Außentemperatur die häufigste Erkältungsursache im Schulbad darstellt. Es empfiehlt sich, das Schulbad in die Umgebung der Turnhalle zu verlegen, etwa in den Untergeschoß, falls sich dort auch die übrigen Turnhallennebenräume befinden, um besondere Einrichtungen für das Abwaschen nach dem Turnen zu ersparen und um die Auskleideräume der Turnhalle mit verwenden zu können. In diesem Falle müssen jedoch außerdem besondere Handwaschbecken für die Fälle, in denen ein Brausebad nach dem Turnen unterbleibt, vorgesehen werden. Nahe dem Schulbad müssen sich Klosetts befinden. Diese müssen regelmäßig vor dem Baden aufgesucht werden, da ein warmes Bad harntreibend wirkt und die Kinder dann während des Abbrausens urinieren. Auch hier sind eigene Einrichtungen dann vermeidbar, wenn die allgemeine Klosettanlage der Schule, die Turnhalle und das Schulbad nahe aneinander gelegen sind.

## **7. Verwendung von Schulräumen zu schulfremden Zwecken.**

Bezüglich der hygienischen Bewertung der Schulraumbenutzung außerhalb des eigentlichen Schulzwecks sind drei Fälle zu unterscheiden: 1. eine Verwendung außerhalb der Schulzeit durch die Schüler der Anstalt selbst, 2. die Benutzung von Unterrichtsräumen durch schulfremde Personen, 3. die Unterbringung von Räumen mit schulfremder Zweckbestimmung innerhalb des Schulgebäudes.

Zu 1. gehört zunächst die Einrichtung von Horten, die Schülern der Anstalt mit ungünstigen häuslichen Verhältnissen die Möglichkeit geben, in einwandfreien, gut belichteten und beheizten Räumen unter Aufsicht ihre Schularbeiten zu erledigen und sich zu beschäftigen. So notwendig diese Einrichtung insbesondere unter dem Einfluß der Wohnungsnot ist, so stellt sie doch an und für sich keineswegs ein Ideal dar. Linnartz betont mit Recht, daß das Kind nicht lediglich zum Schlafen ins Elternhaus und im übrigen den ganzen Tag in die Schulräume gehöre, mögen sie auch noch so wohnlich sein. Er hält es als Zukunftsaufgabe für viel wichtiger, bei dem überall bestehenden Mangel an

Spielplätzen und der wachsenden Verkehrsgefahr der Straßen die Schulhöfe für die Schuljugend außerhalb der Schulzeit freizugeben. Wenn wir demnach in der heute notwendigen Ausdehnung des Hortwesens eine späterer Verringerung sehr wohl zugängliche Notstandsmaßnahme erblicken dürfen, so wäre es fehlerhaft, in einem in weite Zukunft blickenden Bau kostspielige Sonderanlagen für überwiegend zeitbedingte Aufgaben zu schaffen. Es kommt hinzu, daß die mit Tisch und Stuhl ausgestatteten, aber kathedersfreien, farbenfreudigen, modernen Klassenräume durchaus geeignet sind, dasjenige Heimgefühl und Behagen zu spenden, das auch für Hortzwecke erforderlich ist. Wenn in besonderen Schränken das Hortmaterial an Spielzeug u. dgl. aufbewahrt ist, gelingt es in wenigen Minuten durch Umstellung der Sitzmöbel die Klasse für Hortzwecke aufnahmebereit zu machen. Wenn man in den mit besonderem Hort ausgestatteten Schulräumen immer wieder feststellen muß, wie die ungünstigst, vielfach im Untergeschoß, gelegenen Räume sich in ihrer hygienischen Qualität von den lichtdurchfluteten Schulräumen zu ihrem Nachteil unterscheiden, dann ist man geneigt, in der durch Vereinigung geschehenden Sparsamkeits-einschränkung eher einen Vorteil als einen Nachteil für die Hortkinder zu erblicken. Klassenräume stehen in genügender Zahl nachmittags zur Verfügung, um auch die erforderliche Differenzierung der Kindergruppen durchzuführen. Wenn nicht alle von der Hortleiterin für ihren Betrieb gehegten Wünsche erfüllt werden, so sind es doch erträgliche und der Wirtschaftlichkeit dienende Opfer, die gebracht werden. Für alte Schulen mit festem Banksystem usw. gilt allerdings diese Möglichkeit der Vereinigung nicht in gleichem Maße. Voraussetzung ist jedoch, daß die hortbesuchenden Kinder der gleichen Anstalt angehören, in der der Hort sich befindet, da dann die Möglichkeit der Einschleppung von Infektionskrankheiten fremder Herkunft nicht größer ist als in dem Schulbetrieb selbst. Diese Voraussetzung wird im allgemeinen in Neubauten, die streng regional dem Schulbedarf neuer Stadtteile oder Siedlungen dienen, gegeben sein. Trifft sie nicht zu, so fällt der Hort unter die bei 3. zu besprechende Gruppe. Vorsorge besonderer Art ist lediglich für die Reinigung nach der Benutzung als Hort zu treffen. Hierher gehört auch der Aufenthalt entfernt wohnender Kinder oder Fahrschüler in der Schule während der Mittagspause od. dgl. Auch die Zurverfügungstellung von Schulräumen für fortbildende oder gesellige Vereinszwecke der Schüler oder als Leseräume, d. h. für solche allgemeine kulturelle Zwecke, die die Anstaltsschüler selbst betreffen, fallen unter die gleiche Beurteilung und sind als unbedenklich zuzulassen, ohne daß dadurch eine Vermehrung des Raumbedarfs einzutreten braucht.

Zu 2. Die Mitbenutzung von Unterrichtsräumen durch schulfremde Personen ist, auch wenn sie nur gelegentlich stattfindet, stets als hygienisch bedenklich zu bezeichnen. Erwachsene, die beispielsweise an offener Tuberkulose erkrankt sein können, ohne daß dies für die Schule feststellbar ist, bringen an sich ein höheres Maß von Infektionsgefahr und können beispielsweise durch Husten den Staub mit Tuberkelbacillen infizieren. Vielfach spucken sie aus, rauchen, haben schmutzige Stiefel und schädigen sowohl den Erhaltungszustand wie die gesundheitliche Unbedenklichkeit der Klasse. Aber auch für schulärztlich nicht überwachte Kinder, z. B. die noch nicht schulpflichtigen jüngeren Geschwister oder Lehrlingsvereine u. dgl. gilt das gleiche Bedenken, da sie Kinderkrankheiten einschleppen können. Sollen Klassenräume außerhalb der

Schulzeit zu besonderen Unterrichtsarten benutzt werden, z. B. als Fortbildungsschulen, so ist dies unbedenklich, wenn die betreffenden Klassen in den schulärztlichen Aufsichtsdienst einbezogen und damit gewissermaßen zu Gliedern des Schulsystems gemacht werden. Anders dagegen ist es mit Vereinsversammlungen (Stenographen, Sängern, naturwissenschaftliche Liebhabervereine u. dgl.), Elternabende und anderem. Diese gehören nicht in Klassenräume, sondern, falls Aula oder Festsaal nicht vorhanden ist, in besondere, für schulfremde Zwecke eigens vorzusehende Räume, über die unten zu sprechen sein wird. Hierher gehört auch die Einrichtung von Beratungsstellen usw. in der Schule. Leider hat sich in den letzten Jahren der Brauch entwickelt, die Klassenräume für politische Wahlhandlungen zur Verfügung zu stellen. Neben der gesundheitlichen Gefährdung durch tausende, zum Teil kranke, die Schule aufsuchende Personen, ist die Möglichkeit der Beschädigung und die Abnutzung neuer Schulräume so groß, daß die durch anderweitige vorübergehende Raumbeschaffung, z. B. in Sälen von Gastwirtschaften, entstehenden Kosten von den Gemeinden nicht gescheut werden sollten. Wenn solche anderweitige Regelung jedoch ganz unmöglich ist, dann sollte die Verwendung wenigstens vor den zum ständigen Aufenthalt der Kinder dienenden Klassen Halt machen und sich auf die leider nun einmal zu ständiger fremder Mitbenutzung verurteilte Turnhalle beschränken.

Daß die Turnhalle den Vereinen dient, ist vom allgemeineren Standpunkt aus eine Notwendigkeit, vom Standpunkt der Schulgesundheitspflege bleibt es ein Übel. Noch schlimmer ist, daß sie infolge Mitbenutzung als Festsaal, in dem auch größere Elternversammlungen und Vortragsabende abgehalten zu werden pflegen, nicht nur von wahrscheinlich doch gesunden und außerdem Turnschuhe tragenden Turnern, sondern auch von einer Fülle anderer Personen benutzt werden. Trotzdem bleibt es meist unvermeidlich. In der Art der Herstellung der Fußböden (s. oben) und in besonderen Reinigungsvorschriften muß versucht werden, unmittelbaren Gefahren entgegenzuwirken und die gute Beschaffenheit des Raums zu bewahren. Auch die Badeeinrichtungen können den Vereinen unter den entsprechenden Vorsichtsmaßregeln zur Mitbenutzung überlassen werden, keinesfalls aber die Aborte (s. oben), die für diesen Zweck gesondert vorzusehen sind.

Zu 3. Die Entwicklung der Schulen zum regionalen Kulturzentrum als eine der Aufgaben modernen Schulgeistes, sowie die Verwaltungssparsamkeit, die alle für einen Bezirk raumfordernden Kommunalaufgaben in einem einzigen Hause nach Möglichkeit unterbringen bestrebt ist, bringt es mit sich, daß sich in den Projekten moderner Schulhausneubauten meist eine ganze Reihe von Räumen findet, die mit dem unmittelbaren Schulzweck in keiner oder nur in lockerer Verbindung stehen. Hierher gehören Kindergärten, Krippen, Jugendheime, Jugendherbergen, Horte für größere Bezirke, als sie die Schule umfaßt, Jugendberatungsstellen, allgemeine Bezirksverwaltungsräume, Volksbibliotheken, Volksbäder, Vereinsräume, Vortragsräume u. dgl. mehr. Es sollte eine Selbstverständlichkeit sein, daß für alle diese Zwecke diejenigen ministeriellen Bestimmungen sinngemäße Anwendung finden, die schon seit langem für Dienstwohnungen in der Anstalt — nämlich die bei Erlaß der Bestimmungen allein üblichen schulfremden Räume! — gelten, nämlich eine vollkommene Separierung nicht nur der Räume, sondern auch der Korridore und Zugänge. Der Sinn

dieser Bestimmung ist der, daß etwaige Krankheiten in der Familie der Dienstwohnungsinhaber, sowie solche ihrer Privatbesucher von der Schule fern gehalten werden, letztere also vor unmittelbarer Berührung mit einer irgendwie bedrohlichen Umwelt unbedingt geschützt bleibt. Überlegt man, wieviel größer solche Gefahren bei der großen und gesundheitlich unkontrollierbaren Benutzerzahl der aufgezählten modernen Einrichtungen sein kann, so ergibt sich ohne weiteres die dringende Notwendigkeit, die gleichen Vorsichtsmaßregeln im Bauplan anzuwenden, wie für die sehr viel harmloseren Dienstwohnungen. Fehlt diese gänzliche Separierung, so wird bei jeder bestehenden Seuche die Schule zum Gefahrenherd, auch dann, wenn bis dahin unter den Schülern selbst Erkrankungen noch nicht aufgetreten sein sollten. Daß auch umgekehrt etwa für Kindergärten u. dgl. die Schüler selbst eine Gefahrenquelle darstellen können, sei nur erwähnt. Inwieweit auch in diesen schulfremden Räumen durch gemeinsame abwechselnde Benutzung zu verschiedenartigen Zwecken der Wirtschaftlichkeit gedient werden kann, liegt außerhalb des Schulbauprogramms. Keinesfalls darf jedoch beides, trotz Vereinigung unter dem gleichen Dach, ineinander übergreifen.

### C. Schluß.

Aufgabe unserer Prüfung war es, in einem Querschnitt durch den derzeitigen Stand der einschlägigen Probleme die Frage zu untersuchen, welche hygienische Forderungen an einen modernen Volksschulhausneubau berechtigtermaßen gestellt werden müssen, und in welchen Beziehungen hygienisch unbedenkliche Ersparnismaßnahmen verantwortet oder gar empfohlen werden können, die den Gemeinden die Erbauung der nötigen Neubauten tatsächlich ermöglichen. Daß von strengster Beschränkung auf das wirklich Notwendige die Leistungsfähigkeit der Gemeinden zur Erfüllung der qualitativen und quantitativen Mindestforderungen, also gleichzeitig die Möglichkeit zur Verwirklichung der lebenswichtigen hygienischen Ziele abhängt, wird durch die Feststellungen Meyer-Lülmanns beleuchtet, nach denen ein Viertel des gesamten Zuschußbedarfs aller preußischen Gemeinden auf das Schulwesen entfällt und daß die Aufwendungen von Staat und Gemeinden für das Volksschulwesen von 1913 bis 1928 um 100% (für das höhere Schulwesen sogar um 135%!) gestiegen sind. Wir konnten in einer ganzen Reihe von Fragen wirtschaftlichere Bauweisen, als sie bisher üblich waren oder den von mancher Seite geäußerten Wünschen entsprechen, empfehlen oder hygienisch rechtfertigen. Die wirkliche große Ersparnis aber liegt nicht auf dem Gebiete des Gesundheitswesens. Auch hier konnten wir auf eine Reihe lösungsbedürftiger Fragen von eminenter wirtschaftlicher Tragweite hinweisen, z. B. die der Spezialräume oder der Standardisierung von Bauteilen und Geräten. Das Wichtigste aber bleibt die Rückkehr von dem Wege zunehmender Volksverschulung durch die unheilvolle Überspannung des Berechtigungswesens, die ohne Wert für den einzelnen oder für das Volksganze unzählige junge Menschen auch in der Ausbildung zu einfachsten Berufen dazu zwingt, nicht selten unter Überspannung ihrer körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, die Schulzeit auf Jahre hinaus zu verlängern, die die Volkswirtschaft zur Erhaltung arbeitsfähiger und arbeitsfreudiger, aber unproduktiv Examina erarbeitender Menschen, die Gemeinden zur Erbauung immer neuer Schulhäuser zwingt. Gegenüber diesen großen Aufwendungen und Ersparnis-

möglichkeiten — und dies muß immer wieder betont werden — bleibt der Aufwand gering für Erfüllung derjenigen Mindestforderungen gesundheitlicher Art, von denen auch bei stärkster Einschränkung im Interesse der Jugend und ihrer Entwicklung der Schulhygieniker nicht abzugehen vermag.

#### Literatur.

Abgesehen von Lehrbüchern, in denen die ältere Literatur zusammengefaßt ist, ist im folgenden Verzeichnis lediglich die neue Literatur berücksichtigt.

##### a) Bücher und Zeitschriftaufsätze.

- Bäumer: Die Volksschule im Zusammenhange des wirtschaftlichen und sozialen Lebens.  
 Bergmann (1): Über Klosettanlagen im Schulhause. Das Schulhaus **1929**, H. 1/2, 24.  
 — (2): Die Korridore im Schulhause. Das Schulhaus **1929**, H. 1/2, 26.  
 Blencke, A. (1): Skoliose-Statistik auf Grund der Untersuchungen der Magdeburger Schulkinder. Verh. 21. Kongr. dtsh. orthop. Ges. Stuttgart: Ferdinand Enke.  
 — (2): Schule und Skoliose. Med. Welt **1927**, Nr 5.  
 Bräuning: Doppelschulgebäude in Berlin-Tempelhof. Mh. Baukunst **1928**, H. 9, 397.  
 Brell: Über den Bau neuzeitlicher Turnhallen. Das Schulhaus H. 1/2, 28.  
 Brunn: Ein Beitrag zur Frage der Zweckmäßigkeit ultraviolettstrahlendurchlässigen Fensterglases in Schulzimmern. Z. Gesdh.verw. u. Fürs. **1930**. Im Erscheinen.  
 Brunn, v.: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. (Verh.ber. Beih.) **1929**.  
 Bürgerstein u. Netolitzky: Handbuch der Schulhygiene im Handbuch der Hygiene von Weyl. 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1912.  
 Caesar: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. (Verh.ber. Beih.) **1929**.  
 Delius (1): Bau und Einrichtung der staatlichen höheren Lehranstalten in Preußen. Berlin: Wilhelm Ernst & Sohn **1928**.  
 — (2): Schulturnhallen. Berlin: Wilhelm Ernst & Sohn **1928**.  
 Dosquet: Der Siedlungs- und der Schulbau. Gesdh.ing. **1928**, 1.  
 Dresel: Lehrbuch der Hygiene. Berlin: Urban & Schwarzenberg **1928**.  
 Dreyfuß: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. (Verh.ber. Beih.) **1929**.  
 Drigalski, v. (1): Die hygienische Forderung an das Schulhaus. Z. Schulgesdh.pfl. **42**, Nr 15 (1929).  
 — (2): Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. u. techn. Oberbeamte Mainz **1929**. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.  
 — (3): Schulgesundheitspflege.  
 Eugling: Grundzüge der Hygiene. 2. Aufl. Berlin: Urban & Schwarzenberg **1929**.  
 Gaulhofer u. Streicher: Grundzüge des österreichischen Schulturnens. Wien: Deutscher Verlag für Jugend und Volk **1924**.  
 Gerweck: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Mannheim **1929**. (Verhandlungsbericht in der Zeitschrift des Vereins, Beiheft **1929**.)  
 Geschke u. Wohlfeil: Über die Bedeutung des Öffnungswinkels für die Beleuchtung von Schulplätzen. Arch. f. Hyg. **97**.  
 Gläser: Schulbank oder freies Schulgestühl. Ref. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Mannheim **1929**. (Verhandlungsbericht in dessen Zeitschrift, Beiheft **1929**.)  
 Goldschmidt: Ein eingeschossiger Schulneubau in der Vorstadt einer Großstadt. Z. Schulgesdh.pfl. u. soz. Hyg. **41**, Nr 4, 98 (1928).  
 Gottstein: Handbuch für höhere Schulen. Leipzig: Quelle & Meyer **1926**.  
 Grünwald (1): Schule und Körperhaltung. Z. gemeindl. Schulverw. **1929**, H. 5, 179.  
 — (2): Hygiene in der Turnhalle. Z. gemeindl. Schulverw. **1929**, H. 4, 146.  
 Hacker (1) Anleitung für den Bau von Turnhallen. Ergebnis der Tagung für Spielplatzbau **1928**. Das Schulhaus **1929**, H. 1/2, 24.  
 — (2): Anleitung für den Bau von Turnhallen. In der Schrift „Übungsstättenbau“, herausgegeben vom Deutschen Reichsausschuß für Leibesübungen. Berlin **1928**.  
 Jost: Der Neubau der Hilfsschule. Erschienen in der Denkschrift der Pestalozzischule Halle a. S.  
 Karsen (1): Deutsche Versuchsschulen. Erschienen im Kongreßber. Berlin **1928**: Die neuzeitliche Volksschule. Berlin: Comenius-Verlag.  
 — (2): Die Dammwegschule in Neukölln. Z. Schulgesdh.pfl. **42**, H. 15, 442 (1929).

- Karsen-Taut: Die Dammwegschule in Neukölln. Berlin: Comenius-Verlag 1928.
- Keller: Disk.vortr. Freiburg. Tagg Schulver.igg dtsh. Städte. Z. gemeindl. Schulverw. 1928, H. 8/9, 317.
- Kleemann: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ges. öffentl. Gesdh.pfl. Ber. in Z. öffentl. Gesdh.pfl. 5, H. 5/12 (1929).
- Kramer: Die Neubauten der Landesschule Dresden in Klotzsche. Dtsch. Bauztg 61, Nr 100/101, 817 u. 825.
- Krauledat: Entwicklungslinien des deutschen Landschulwesens. Erschienen im Kongreßber. Berlin 1928: Die neuzeitliche deutsche Volksschule. Berlin: Comenius-Verlag.
- Kretschmann: Das moderne Schulhaus. Erschienen im Ber. Kongr. Berlin 1928: Die neuzeitliche deutsche Volksschule. Berlin: Comenius-Verlag.
- Leubert u. Lehr: Zentralschulhaus für Forchheim. Das Schulhaus 1929, H. 1/2, 17.
- Linnartz: Betrachtungen über die künftige Gestaltung des Schulhauses vom Standpunkte der Schule und Schulverwaltung. Z. gemeindl. Schulverw. 1928, H. 8/9, 298.
- Mangel: Gesundheitliche Forderungen beim Volksschulbau. Gesdh.ing. 52, H. 24, 417 (1929).
- May: Die neue Schule, aus Das neue Frankfurt. Mschr. für die Probleme moderner Gestaltung 2, Nov.-Dez.-H. Frankfurt a. M.: Englert & Schlosser 1928.
- Meyer-Lülmann: Wie kann man durch gesunde Schulpolitik zu einer zeitgemäßen Begrenzung des Kostenaufwandes kommen? Z. gemeindl. Schulverw. 1928, H. 8/9, 319.
- Moses: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Mannheim 1929. Verhandlungsbericht in der Zeitschrift des Vereins, Beiheft 1929.
- Nydahl (1): Das Berliner Schulwesen. Erschienen im Ber. Kongr. Berlin 1928: Die neuzeitliche deutsche Volksschule.
- (2): Die Schulbaupläne der Stadt Berlin. Ber. in Z. Schulgesdh.pfl. 42, H. 15, 442.
- Oettinger: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- Peters: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Verhandlungsbericht in der Zeitschrift des Vereins, Beiheft 1929.
- Richter: Zentralschule Ostritz i. Sa. aus einem Ideenwettbewerb. Erschienen in Das Schulhaus 1929, H. 1/2.
- Rieger: Zur Individualisierung des Schulgestühls. Z. Schulgesdh.pfl. Beih. Nr 1 (1930).
- Rothe: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- Rothfeldt (1): Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- (2): Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Bericht erschienen in der Zeitschrift des Vereins, Beiheft 1929.
- Rudert: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Bericht in der Zeitschrift des Vereins, Beiheft 1929.
- Selter (1): Wichtige Fragen des neuzeitlichen Schulbaus. Ref. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Mannheim 1929. Verh.ber. Mitt.bl. dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. 1929, Beih.
- (2): Handbuch der deutschen Schulhygiene. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1914.
- Spitta: Grundriß der Hygiene. Berlin: Julius Springer 1920.
- Spitzky: Die körperliche Erziehung des Kindes. 2. Aufl. Wien: Julius Springer 1926.
- Süpfle: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. 1929. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- Schäfer: Die deutsche Schule in der dänischen Stadt Apenrade. Dtsch. Bauztg 61, Nr 43, 361 (1927).
- Scharfe: Schulreformversuche in Leipzig. Erschienen im Ber. Kongr. Berlin 1928: Die neuzeitliche deutsche Volksschule. Berlin: Comenius-Verlag.
- Schilling: Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. Mainz 1929. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- Schneider: Die schulärztliche Betreuung der Hilfsschulkinder. Erschienen in der Denkschrift der Pestalozzischule Halle 1930.
- Schnell (1): Turnen in der Hilfsschule. Erschienen in der Denkschrift der Pestalozzischule Halle 1930.
- (2): Förderung hygienischer Freizeiten für den Körper. Deutscher Kommunkalender (Behördenjahrbuch 1930). Berlin: Deutscher Kommunalverlag.

- Schnell (3): *Biologie und Hygiene der Leibesübungen*. 2. Aufl. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1929.
- (4) *Die körperliche Erziehung in der Hilfsschule*. Vortrag gehalten auf dem 12. Verbandstage der Hilfsschulen Deutschlands in Breslau 1928, erschienen im offiziellen Verbandstagungsbericht. Halle a. S.: Carl Marhold.
- (5): *Neuzeitlicher Schulbau*. Ref. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. u. techn. Oberbeamte Mainz 1929. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- (6): *Ertüchtigung der Jugend durch das Volksbadewesen*. Erschienen in Veröff. dtsh. Ges. Volksbäder 8, H. 3.
- (7): *Der ärztliche Jugendfürsorgedienst in Frankfurt a. M.* Erschienen in der Denkschrift zum 25jährigen Bestehen der schulärztlichen Einrichtung in Frankfurt a. M. Schuhmacher: *Neue Schulbauten in Hamburg*. Mh. Baukunst, April 1929, H. 4, 140. Schwarz: *Der Geist der neuen Schule und seine Forderung an den Schulraum*. Vortrag in der Tagung „Schulbau“ im Zentralinstitut für Erziehung und Unterricht 1929. Z. Schulgesdh.pfl. 42, Nr 15 (1929).
- Stahl (1): *Neuzeitlicher Schulbau*. Ref. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. Mainz 1929. Bericht in der Zeitschrift des Vereins 5. Jg., H. 5/12. 1929.
- (2): *Grundsätzliches zum Berufsschulbau vom Standpunkte des Schulmannes*. Bl. Berufserzieh 1929, H. 6.
- (3): *Disk.vortr. Freiburg. Tagg Schulver.igg dtsh. Städte 1928*. Z. gemeindl. Schulverw. 1928, H. 8/9, 316.
- Steuer: *Bau und Einrichtung von Turn- und Sporthallen*. Ref. Jtagg Verb. leitenden Gemeindebaubeamten Hildesheim 1925. Z. Bauamt u. Gemeindebau 1925, Nr 26, 329.
- Taut: *Neuköllner Gesamtschule*. Z. Bauwelt 19, H. 46. Berlin: Ullstein 1928.
- Thomsen: *Dänische Schulbauten*. Mh. Baukunst 1929, H. 4, 151.
- Völker: *Die neue Volksschule in Zelle*. Ein Beitrag zum Problem des neuzeitlichen Schulhauses. Erschienen in der Stein-Holz-Eisenreihe 3. Heft. Frankfurt a. M.: Englert & Schlosser 1929.
- Wätzig (1): *Die baulichen Bedürfnisse der Volksschule*. Vortrag auf der Tagung „Schulbau“ im Zentralinstitut der Erziehung und Unterricht 1929. Ber. Z. Schulgesdh.pfl. 42, Nr 15 (1929).
- (2): *Disk.vortr. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Mannheim 1929*. Verhandlungsbericht in der Zeitschrift des Vereins, Beiheft 1929.
- Wagner: *Die Rationalisierung des Schulbaues*. Z. gemeindl. Schulverw. 1928, H. 8/9.
- Weise: *Die Grundschule*. Erschienen im Ber. Kongr. Berlin 1928: *Die neuzeitliche deutsche Volksschule*.
- Wolf (1): *Die städtische Waldschule am Fischhaus in Dresden*. Das Schulhaus 24, H. 1/2, 4 (1929).
- (2): *Neuzeitlicher Schulbau*. Ref. Jverslg dtsh. Ver. öffentl. Gesdh.pfl. u. techn. Oberbeamte Mainz 1929. Ber. dtsh. Z. öffentl. Gesdh.pfl. 5, H. 5/12 (1929).
- Zechlin: *Flachbauschule in der Siedlung Mauenheim*. Mh. Kunst 1925, H. 4, 127.
- Zizler: *Freiluftklassen*. Ref. Jverslg dtsh. Ver. Schulgesdh.pfl. Mannheim 1929. Bericht in der Zeitschrift des Vereins Beiheft.
- b) *Kongreßberichte, Denkschriften u. dgl., die ohne Angabe des Verfassers von Körperschaften herausgegeben wurden, sowie Zeitschriftnotizen ohne Verfasserangabe.*
- Bauten der Gemeinschaft*. Leipzig: Langewiesche 1929. Die blauen Bücher.
- Das neue Schulhaus*. Vorschläge zur baulichen Gestaltung und Innenausstattung. Denkschrift des Leipziger Lehrervereins. Verlag der Leipziger Lehrerzeitung in Kommission bei Gräßner & Schramm, Leipzig.
- Die Pestalozzische in Halle a. S.* Denkschrift 1930. Selbstverlag Magistrat Halle a. S. Ergebnis des Preisausschreibens für eine Schule mit Turnhalle und Badeanstalt in Lübbecke, Westfalen. Das Schulhaus 1929, H. 1/2, 42.
- Festschrift zur Einweihung der Albrecht-Dürer-Schule zu Merseburg a. S. 1929*, herausgegeben vom Magistrat Merseburg. Im Buchhandel.
- Opening of Charminster Council School*. Denkschrift der Schulbehörde der Stadt Bourne-mouth über Einrichtung einer neuen Volksschule 1928. Nicht veröffentlicht.

# Nachtrag zum Beitrage: Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder.

Von

M. Klimmer und H. Haupt-Leipzig.

## Zu Reaktionsbestimmung in der Milch S. 410.

In neuester Zeit haben Pesch und Simmert ebenfalls Bromkresolpurpur als Indikator empfohlen, das der nicht entrahmten Milch in einer 2<sup>0</sup>/<sub>00</sub>igen Lösung in 96<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igem Alkohol (4 Tropfen auf 5 cem Milch) zugesetzt wird; durch einen Vergleich mit einer Farbskala, die nach potentiometrisch bestimmten Standardproben bestimmter  $p_H$  geeicht ist, wird das  $p_H$  bestimmt. Gegen diese Methode ist der Einwand zu machen, daß der Fettgehalt der Milch unberücksichtigt bleibt. Bromkresolpurpur, das unseres Wissens zuerst von Clark und Lubs als Indikator für Milchsäuerung empfohlen worden ist, haben wir im Kursus für die Studenten seit Jahren nach der Methode von L. Sheather angewendet und haben dabei die von Sheather gemachte Angabe bestätigt gefunden, daß der Fettgehalt bei solchen kolorimetrischen Bestimmungen ausgeschaltet werden muß, da dieser die Farbtönung weitgehend beeinflußt. Die günstigen Ergebnisse des Vergleiches der potentiometrischen und der Farbskalenwerte von Pesch und Simmert beruhen wahrscheinlich — Fettgehalt der untersuchten Milchproben ist nicht angegeben — darauf, daß sie Milchproben von nahezu gleichem Fettgehalt zufällig vor sich gehabt haben, was bei der Marktmilch von Großstädten nicht selten der Fall zu sein pflegt.

## Zu Immunisierungsversuchen gegen gelben Galt S. 421.

In einer Habilitationsschrift hat Diernhofer die bisherigen Versuche einer Immunbehandlung des gelben Galtess einer kritischen Betrachtung unterzogen und eigene Versuchsergebnisse angegeben. In Heilversuchen erwiesen sich tiereigene, d. h. mit dem aus dem Streptokokkus des betreffenden Tieres hergestellte (mit Rivanol abgetötet) und stallspezifische Impfstoffe, die Scharr hergestellt hatte, als völlig wertlos; in keinem Falle konnte eine Besserung des Leidens oder eine Heilung erzielt werden. Diernhofer hatte diesen Impfstoff auf Grund der glänzenden von Lentz (s. oben S. 423) mitgeteilten Erfolge verwendet. Die Schutzimpfungen Diernhofers verliefen ebenso ungünstig. U. a. erwies sich eine viermal mit Rivanol-Impfstoff geimpfte Kuh gegen eine 1, 2, 3 und 4 Wochen nach der letzten Impfung erfolgte Infektion (auf jeweils 1 Viertel) als nicht geschützt. Ein seit langer Zeit auf drei Strichen galtkrankes Tier wurde mit tiereigener Vaccine dreimal geimpft und dann auf dem 4. gesunden Viertel infiziert; das Erstgemelk enthielt sehr viele Streptokokken, das Endgemelk keine, eine Beobachtung, die wir bei frischen Infektionen ebenfalls gemacht haben. Bei weiteren Tieren wurde durch die Infektion eine schleichende zum Galt führende Galactophoritis oder nur der Zustand des Dauerausscheiders ohne klinische Erscheinungen hervorgerufen. Heilimpfungen während der Trockenperiode hatten keinen Erfolg. Das Sekret war bei einigen Tieren nach

dem Kalben normal, enthielt aber Streptokokken; ungeimpft gelassene verhielten sich ebenso. Eine Kuh wies kurz nach der Geburt abweichendes Sekret und viel Streptokokken auf; später erreichte die Milch normale Beschaffenheit und es waren weder erhöhte Leukocytenzahl (Trommsdorf) noch Streptokokken nachweisbar; im weiteren Verlaufe jedoch traten erneut Streptokokken auf, die bald von flockigem Anfangsgemelk gefolgt waren. Abgesehen von der individuell verschiedenen Empfänglichkeit war ein Heilerfolg durch die Impfung während des Trockenstehens also nicht erreicht worden.

In drei ausgedehnten und genau kontrollierten Versuchen an großen Beständen hat endlich Diernhofer noch die relative Mitwirkung der Immunität bei einer Kombination von Impfungen mit dem Ausmelkverfahren untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche steht in vollem Einklang mit unseren eigenen Erfahrungen. In einem Bestande, in dem nur die Impfungen durchgeführt wurden, war gar kein Erfolg festzustellen. Es wurde weder die Milchleistung in ihrer Abwärtsbewegung irgendwie gehemmt, noch wurden irgend welche klinische Besserungen (Beschaffenheit des Sekretes, Streptokokkenmenge usw.) erreicht. In den beiden anderen Beständen, in denen die üblichen hygienischen Maßnahmen, bei allen kranken Tieren überdies die Ausmelkmethode verwendet wurde, wurden jeweils ein Teil der Tiere geimpft und ungeimpft gelassen. Die ungeimpften Kontrolltiere zeigten in gleicher Weise wie die geimpften eine deutliche Steigerung der Melkleistung und Besserung des Sekretes, während bei geimpften und ungeimpften in gleicher Weise (mit je einer Ausnahme bei den geimpften und ungeimpften) die Streptokokken aus der Milch nicht verschwanden und ihr Streptokokkengehalt unregelmäßig schwankte. Die hygienischen Maßnahmen bewirkten, daß eine Weiterverbreitung des Galts auf geimpfte oder nicht geimpfte gesunde Tiere verhindert wurde. Als Impfstoff wurde im erstgenannten Falle ein Impfstoff, der von Scharr hergestellt war, verwendet; in den beiden anderen Beständen wurden selbst hergestellte Yatren-Impfstoffe verwendet. Diernhofer kommt zu dem Schlusse, daß die künstliche Immunisierung beim gelben Galte soweit versagt, daß sie für eine Bekämpfung nicht in Frage kommt. Mit dieser Arbeit beschließt Diernhofer seine Reihe von Veröffentlichungen über die Therapie des gelben Galtes, die alle heute gebräuchlichen Methoden umfaßt. Als Endergebnis dieser ausgedehnten kritischen Betrachtungen über die vorliegenden Angaben der Literatur und seiner eigenen zahlreichen und genau kontrollierten Versuche kommt Diernhofer zu dem Ergebnisse, daß hygienische Vorbeugemaßnahmen verbunden mit der Ausmelkmethode bei klinisch kranken Tieren das einzige sichere Mittel der Bekämpfung dieser Seuche darstellen. Insbesondere hält er die Chemotherapie, wenn auch theoretisch eine Reihe von Präparaten den Anforderungen entsprechen, für praktisch nicht empfehlenswert (Infusionstherapie) oder nicht in Betracht kommend (intravenös) oder endlich als überhaupt unmöglich (intraparenchymatös).

#### **Zu Übertragbarkeit der Euterstreptokokken auf den Menschen S. 432.**

Wheeler berichtet über zwei weitere kleinere Milchendemien von Angina, über die bereits in Health News (New York State Department of Health) 1929, 6, 46 und 49 Angaben veröffentlicht sind. Uns sind nur die Angaben Wheelers zugänglich. In einem Dorfe des Bezirkes Steuben, Wayland, kamen

über 100 Fälle von Angina vor. Es wurde ermittelt, daß 14 Tage vorher in der Familie des Molkereibesitzers, der das Dorf mit Milch versorgte, ein Fall von Angina vorgekommen war und daß ein älteres Mitglied der Familie, der hauptsächlich Melker, kurze Zeit vor Ausbruch der Epidemie ebenfalls von Angina befallen wurde. Etwa 2 Tage vor Ausbruch der Epidemie erkrankte eine Kuh an Mastitis; die Milch wurde an 2 Tagen angeblich nicht beigemolken, später jedoch wurde sie der als Grade A Rohmilch in den Handel gebrachten Milch beigemischt. Die Milch der fraglichen Kuh wurde erst vier Wochen nach der Erkrankung untersucht. Sie stand bereits trocken. Es konnten hämolytische Streptokokken nicht nachgewiesen werden. Die aus den Anginafällen gezüchteten Kulturen gehörten zum *Streptococcus epidemicus*. Der zweite Fall betraf eine Ortschaft im Bezirke Wayne, Savannah, wo 75 Fälle von Angina auftraten. Der *Str. epidemicus* wurde von 18 Patienten, von zwei Männern der Molkerei, die nicht erkrankt waren, und von zwei Milchproben einer Kuh gewonnen, die 10 Tage vor Ausbruch der Epidemie eine Verletzung am Euter gezeigt hatte, die sich bis kurz vor Ausbruch der Anginaepidemie zu einer Mastitis entwickelt hatte. „Die Untersuchung der Toxinbildung und der Agglutination von Streptokokken, die von diesen beiden Epidemien und von zwei anderen Ausbrüchen von Angina stammten, sowie die Darstellung von Kapseln bei Streptokokken, die von typischen Fällen von Scharlach und Erysipel gewonnen sind, weisen darauf hin, daß die Streptokokken, die bei Angina, Scharlach und Erysipel vorkommen, durch keine jetzt verfügbare Methode, in spezifische Gruppen geschieden werden können.“

Seelemann hat in neuester Zeit die Frage der Beurteilung der Milch von streptokokkenkranken Kühen im Rahmen der sanitätspolizeilichen Lebensmittelkontrolle aufgeworfen. In Übereinstimmung mit uns ist auch Seelemann der Ansicht, daß der *Str. agalactiae* für den Menschen nicht pathogen ist. Diese Ansicht belegt er mit der allgemeinen Erfahrung, daß Galtstreptokokken beim Menschen (Angina) bisher noch nicht gefunden worden sind, und mit Versuchen an Ferkeln und Kälbern, denen Galtmilch gefüttert wurde. Darüber hinaus hat er in Verlaß auf eine Angabe von Ostertags zum Ausdruck gebracht, daß der Galtstreptokokkus und der *Str. epidemicus* synonyme Begriffe sind. Später hat er diese Angabe berichtigt; er hält aber an der Ansicht fest, „daß eine wesentliche Gefahr oder Gesundheitsschädigung des Menschen durch Streptokokken-Mastitismilch so gut wie überhaupt nicht in Deutschland besteht“ und daß derartige Milch „nicht als gesundheitsschädliches Lebensmittel zu betrachten ist“. Hieran hat sich dann eine polemische Erörterung zwischen Seelemann und dem einen von uns (Haupt) angeschlossen. Hierbei haben wir entgegen der Ansicht von Seelemann unseren am Schlusse unserer obigen Arbeit zum Ausdruck gebrachten Standpunkt aufrecht erhalten, daß die Freigabe von Milch mit „tierischen“ Streptokokken (im Sinne Ernsts) zum menschlichen Genusse die Gefahr einschließt, daß auch Milch mit *Str. epidemicus* freigegeben wird. Der Einwand Seelemanns, daß bisher in Deutschland derartige Übertragungen von Angina durch die Milch noch nicht erwiesen seien, ist unseres Erachtens nicht stichhaltig. Es sind nach v. Lingelsheim<sup>1</sup> mit Sicherheit Anginaepidemien, die ganze Stadtteile betroffen haben, in Deutschland nachgewiesen

<sup>1</sup> Handbuch der pathologischen Mikroorganismen Bd. IV<sub>2</sub>, S. 823 (1929).

worden. Über erfolglose, namentlich die Milch als Keimträger sicher ausschließende epidemiologische Untersuchungen, haben wir Angaben nicht gefunden; scheinbar sind solche Versuche einer epidemiologischen Klärung noch nicht unternommen worden. Einwandfreien Erfolg hatten solche Untersuchungen in Amerika auch nur, wenn noch im Anfang der Epidemie die Untersuchungen mit allen verfügbaren Kräften einsetzten. Es wäre noch die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß der *Str. epidemicus* in Deutschland überhaupt nicht vorhanden wäre, daß es sich vielmehr bei ihm um einen spezifisch amerikanischen Streptokokkus handele. Uns erscheint eine solche Annahme sehr unwahrscheinlich (siehe unter Wheeler), da die Erreger menschlicher Krankheiten, soweit sie nicht als Zwischenwirt ein an ein anderes Klima gebundenes Tier benötigen, der ganzen Kulturwelt gemeinsam zu sein pflegen. Daß epidemiologische Untersuchungen von solchen Anginaepidemien von epizootiologischen Untersuchungen begleitet sein müssen, erscheint bei der Bedeutung der Frage für die Milchhygiene selbstverständlich. Erwähnt sei nur, daß gerade in den englisch sprechenden Ländern die bakteriologischen Ansichten bereits früher zu einer Trennung des Genus Streptokokkus in verschiedene Spezies gelangt waren, als dies auf dem europäischen Kontinent der Fall war; es mag also auch die bis heute noch vielfach in Deutschland vertretene Ansicht der Einheit des Streptokokkus eine Hemmung für die epidemiologische Klärung der auch in Deutschland vorgekommenen Anginaendemien gewesen sein. Wir glauben annehmen zu sollen, daß Epidemicus-Angina-Epidemien in Deutschland ebenso möglich sind, wie sie in Amerika erwiesen sind.

#### Literatur.

- Clark, Wm. Mansfield, and Herbert E. Lubs: A substitute for litmus in milk cultures. *J. agricult. Res.* **10**, 105 (1917).
- Diernhofer, Karl: Die Immunbehandlung des gelben Galtens. *Habil.schr. Tierärztl. Rdsch.* **1929**, Nr 45—47, 833, 852 u. 865.
- Filipović, St.: Über die sogenannte zweite Phase der Milchsekretion. *Milchwirtsch. Forschn* **6**, 4 (1928).
- Die Konstruktion des Kuheuters und das Verhältnis der ausgeschiedenen Milch in den Vorder- und Hintervierteln. *Ebenda* **9**, 409 (1930).
- Haupt, H.: Zur Beurteilung der Milch von streptokokkenkranken Kühen im Rahmen der sanitätspolizeilichen Lebensmittelkontrolle. Eine ergänzende Bemerkung zum gleichnamigen Artikel von M. Seelemann (*Arch. Tierheilk.* **60**, 534) und zu einer Angabe v. Ostertags (*Z. Fleisch- u. Milchhyg.* **39**, 262). *Arch. Tierheilk.* **61**, 173 (1930).
- Grundsätzliches zur Beurteilung der Milch von streptokokkenkranken Kühen im Rahmen der sanitätspolizeilichen Lebensmittelkontrolle. Bemerkungen zur gleichnamigen Erwiderung von M. Seelemann, *Arch. Tierheilk.* **61**, 177). *Arch. Tierheilk.* **61**, 267.
- Krzywanek, Fr. W.: Die Bildung der Milch im Euter. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1929**, 829.
- Pesch, K. L. u. U. Simmert: Untersuchungen über den Frischheitszustand der Milch. Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration und der Reduktionszeit. *Milchwirtsch. Forschn* **8**, 551 (1929).
- Seelemann, M.: Zur Beurteilung der Milch von streptokokkenkranken Kühen im Rahmen der sanitätspolizeilichen Lebensmittelkontrolle. *Arch. Tierheilk* **60**, 534 (1929).
- Grundsätzliches zur Beurteilung der Milch von streptokokkenkranken Kühen im Rahmen der sanitätspolizeilichen Lebensmittelkontrolle. Eine Erwiderung auf vorstehende Ausführungen von H. Haupt. *Arch. Tierheilk.* **61**, 177 (1930).
- Sheather, Leslie: The diagnosis of bovine mastitis by milk examination. *J. comp. Path. a. Ther.* **37**, Nr 4, 227 (1924).
- Wheeler, Mary W.: Streptococci from cases of epidemic septic sore throat, scarlet fever and erysipelas. *J. prevent. Med.* **4**, 1 (1930).

# X. Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin.

Ergebnisse der in Österreich in den Jahren 1925—1930 vorgenommenen Versuche im Laboratorium und in der Veterinärpraxis<sup>1</sup>.

Von

F. Gerlach-Wien/Mödling.

Mit 46 Abbildungen.

## Inhalt.

|  | Seite |
|--|-------|
| Einleitung . . . . .   | 775   |
| Experimentelle Prüfung der Unschädlichkeit des B.C.G. . . . .  | 779   |
| Über das Verhalten von Versuchstieren nach verschiedenartiger Einverleibung des B.C.G. . . . .   | 779   |
| Rückübertragungsversuche. Beeinflussen Tierpassagen die Virulenz des B.C.G.? . . . . .   | 803   |
| Sind die dem B.C.G. als charakteristisch zugesprochenen Eigenschaften als fix zu bezeichnen? . . . . .   | 807   |
| Variabilität und Dissoziationsmöglichkeiten des B.C.G. . . . .   | 808   |
| Histologische Untersuchung der durch B.C.G. im tierischen Organismus hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen . . . . .   | 824   |
| Soll die gesamte Manipulation mit dem B.C.G. — Züchtung der Kulturen, Herstellung der Emulsionen und Verteilung der Vaccine — an wissenschaftliche Institute gebunden und autoritativer Leitung unterstellt bleiben? . . . . . | 828   |
| Immunitätsstudien . . . . .  | 829   |
| Experimentelle Prüfung der Immunität nach Vorbehandlung mit B.C.G. . . . .   | 829   |
| Bisherige Ergebnisse der B.C.G.-Impfungen in der Veterinärpraxis in Österreich . . . . .   | 851   |
| Zusammenfassung der bisherigen Versuchsergebnisse und vorläufige Beurteilung des Verfahrens der Tuberkuloseschutzimpfung nach Calmette-Guérin bei Rindern. Schlußsätze . . . . .   | 865   |
| Literatur . . . . .  | 871   |

## Einleitung.

Aus der Literatur der letzten Jahre ist zu entnehmen, in welchem hohem Maße das von Calmette-Guérin angegebene Verfahren der Tuberkuloseschutzimpfung mit B.C.G. das Interesse weiterer wissenschaftlicher Kreise in der ganzen Welt wachhält. In lebhafter Diskussion geraten die für und wider diese Methode der Tuberkuloseprophylaxe geltend gemachten Meinungen aneinander, die großen Schwierigkeiten kennzeichnend, die sich dem Ringen nach richtiger Erkenntnis über Unschädlichkeit und Wirksamkeit dieses Verfahrens entgegenstellen. Es kann keinesfalls erwünscht sein, daß das Laienpublikum, zumeist noch dazu vorzeitig und oft unzutreffend, immer wieder,

<sup>1</sup> Aus der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling bei Wien. (Direktor: Hofrat Dr. F. Gerlach.)

heute mehr denn je, über die verschiedensten Probleme medizinischer Wissensgebiete durch die Tagespresse informiert wird. Da hier auch die B.C.G.-Frage, nicht immer mit der gebotenen Mäßigung, ihren Niederschlag gefunden hat, ist nun auch in der breiten Öffentlichkeit zu unsachgemäßen Erörterungen über dieses Thema Anlaß geboten.

Es liegt in der Natur der Sache, daß eine vorurteilsfreie Entscheidung über Unschädlichkeit und praktischen Wert dieser Tuberkuloseschutzimpfungsmethode aber nur von dem Ergebnisse umfangreicher und langwieriger Versuche abhängig gemacht werden kann. Demgemäß sind auch die vielen (s. die 466 Literaturangaben) vorläufig zur Veröffentlichung gelangenden Versuchsergebnisse lediglich als wichtige Hinweise für eine künftige endgültige Beurteilung des Verfahrens zu werten. Die Einhaltung einer möglichst einheitlichen Versuchsanordnung seitens der Überprüfer der zur Diskussion stehenden Fragen würde der Erreichung dieses Zieles sehr zum Vorteile gereichen.

Es war daher äußerst begrüßenswert, daß die Hygienesektion des Völkerbundes im Oktober 1928 eine Konferenz von Sachverständigen nach Paris einberufen hat, die nach eingehender Prüfung der bis zu diesem Zeitpunkte vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Richtlinien für die am meisten wünschenswert erscheinenden künftigen Versuchsanordnungen aufzustellen hatte, welche gegenwärtig 23 besonders namhaft gemachten Forschungsinstituten in 14 Staaten als gemeinsame Basis für die weitere Nachprüfung der B.C.G.-Impfungen dienen sollen und die so streng gehalten sind, daß bei der Beurteilung deren Ergebnisse die Möglichkeit einer definitiven Entscheidung über die allgemeine praktische Anwendbarkeit dieses Verfahrens anzunehmen ist.

Das Experiment an kleinen Laboratoriumstieren, dessen man sich beim B.C.G. bisher in einem außergewöhnlich ausgedehnten Maße in den mannigfaltigsten Versuchsanordnungen bedient hat und das auch weiterhin gerne den Erörterungen über den Wert oder Unwert der B.C.G.-Impfungen zugrunde gelegt wird, ist bedauerlicherweise nur allzu oft der einzige Gesichtswinkel, von dem aus manche Überprüfer die Beantwortung der über dieses Problem aufgeworfenen Fragen erwarten. Wer immer aber Gelegenheit hat, sich eingehend mit Immunitätsstudien und Vaccinationen zu befassen, wird zugeben müssen, daß der praktische Wert eines Immunisierungsverfahrens im allgemeinen, ganz speziell aber bei der Tuberkulose, letzten Endes immer erst unter natürlichen Verhältnissen, also in der Praxis selbst, entschieden werden kann, da die im Experiment im Laboratorium künstlich geschaffenen Bedingungen den natürlichen auch nicht annähernd gleichkommen. So sagt u. a. Eber, „daß über den Wert eines Schutzimpfungsverfahrens für die Bekämpfung der Rindertuberkulose nur eine Prüfung in der Praxis entscheiden kann, da es keine Methode der künstlichen Infektion gibt, die einen sicheren Rückschluß auf das Verhalten der Impflinge gegenüber der natürlichen enzootischen Tuberkuloseansteckung (Stallinfektion) gestattet“. Hinsichtlich des B.C.G. kann heute schon vorausgesagt werden, daß uns künftige Untersuchungen an kleinen Versuchstieren kaum mehr neue Erkenntnisse von besonderer Tragweite vermitteln können. Dieser Prüfungsmodus dürfte in bezug auf den B.C.G. in seinen verschiedensten Varianten erschöpft sein. Es erscheint daher das Bestreben begreiflich, sich diesbezüglich vom Laboratoriumsversuch zu emanzipieren und den Schritt in die Praxis zu wagen. Die Veterinärmedizin kann

sich hierfür Bedingungen wählen, gegen die selbst jene keine Gegenargumente ins Treffen zu führen vermögen, die den B.C.G.-Impfungen eine derartige Gefährlichkeit zuerkennen, daß sie schon vor deren Erprobung warnen. Wir verfügen leider trotz Tuberkulosestillungsverfahren noch immer ausreichend über Rinderbestände, in denen die Tuberkuloseverseuchung bis an die 100% heranreicht und in denen sich eine hohe Tuberkulosemortalität geltend macht. Ein derartig tuberkulös verseuchtes Milieu erscheint fraglos einzigartig geeignet, den wahren Wert prophylaktischer Impfungen mit B.C.G. bei den neugeborenen Kälbern zu ermessen, der dann in dem Verhältnis der Zahlen der tuberkulös infizierten und der tuberkulosefreien Tiere der Nachzucht zum Ausdruck kommen muß. Nur jahrelange klinische und epidemiologische Beobachtungen im Zusammenhalte mit der Gesamtheit aller im Laboratorium festgestellten Ergebnisse experimenteller Forschung werden das Zustandekommen unzulänglicher einseitiger Schlußfolgerungen zu verhüten vermögen und uns zu einer richtigen Einschätzung des Verfahrens führen. Der Schwerpunkt liegt unzweifelhaft bei dem Ausgange der im großen in der Praxis vorgenommenen Vaccinationen.

Über hunderttausende solcher Impfungen mit dem Verfahren von Calmette-Guérin, die in verschiedenen Ländern sowohl bei Säuglingen als auch bei Kälbern zur Durchführung gelangt sind, verlautete bis in die allerletzte Zeit eigentlich nur Günstiges und die Ergebnisse der Nachprüfung des Verfahrens berechtigten zu den schönsten Hoffnungen, bis zu dem Augenblick, in dem in letzter Zeit aus Lübeck durch die Tageszeitungen Berichte über katastrophale Folgen der Calmette-Impfungen bei Säuglingen verbreitet wurden. Erkrankungs- und Todesfälle in erschreckender Zahl, deren Ursache bis zur Drucklegung dieses Berichtes noch nicht sichergestellt ist, erregen begreiflicherweise das größte Interesse aller wissenschaftlichen Kreise, beunruhigen aber auch in hohem Maße die breite Öffentlichkeit. Eine nach jeder Richtung hin schonungslos durchgeführte Untersuchung müßte bestrebt sein, eine rasche und eindeutige Klärung dieser Vorkommnisse herbeizuführen. Ob und inwieweit diese traurigen Vorfälle mit der B.C.G.-Impfung in einem direkten Zusammenhang stehen, bleibt abzuwarten. Es versteht sich von selbst, daß jede, auch nur die mindeste Gefahr, die einem derartigen Verfahren anhaftet, allerdings unter der Voraussetzung einer einwandfreien sachgemäßen Manipulation, dieses von jeder praktischen Verwertung unbedingt ausschließen müßte.

Im nachstehenden soll über die Ergebnisse meiner eigenen im Laufe von 5 Jahren in ununterbrochener Folge durchgeführten experimentellen Arbeiten mit B.C.G., sowie auch über die bisher in tuberkuloseverseuchten Rinderherden in Österreich mit dieser Schutzimpfung gegen Tuberkulose gemachten Erfahrungen berichtet werden. In den von mir im Gegenstande während des letzten Jahres vorgenommenen Versuchen wurde bereits das von der Pariser Konferenz aufgestellte Arbeitsprogramm eingehalten.

Es versteht sich von selbst, daß in derartig großem Maßstabe und auf so lange Dauer zur Durchführung gelangende Versuche mit einem bedeutenden Kostenaufwand verbunden sind. Ich möchte daher nicht verfehlen, auch an dieser Stelle den gebührenden Dank für die Bewilligung der für die Versuche erforderlichen Mittel und die diesen Arbeiten zuteil gewordene Förderung an das Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft in Wien zu richten, ganz besonders aber an den Chef der österreichischen Veterinärverwaltung,

Herrn Ministerialrat Karl Kasper, der in oftmals rühmlichst bewährter Art auch der Nachprüfung dieses neuen Tuberkulosebekämpfungsverfahrens sein besonderes Interesse und die tatkräftigste Unterstützung jederzeit angedeihen ließ.

Um nochmals kurz das Prinzip des von Calmette-Guérin inaugurierten Verfahrens der B.C.G.-Impfungen zu streifen, sei daran erinnert, daß diese Autoren von der Annahme ausgehen, es sei die Immunität gegen Tuberkulose durch die Gegenwart spärlicher oder wenig virulenter, lebender Tuberkelbacillen im Organismus bedingt. Sie nehmen also das Zustandekommen einer sog. Infektionsimmunität als jene Bedingung an, unter welcher Schutzstoffe im Körper gebildet werden können, die aber nur solange zur Auswirkung gelangen, als Tuberkelbacillen im lymphatischen System zugegen sind, während mit der Ausscheidung der Bacillen auch die Resistenz gegen tuberkulöse Infektionen schwindet. Eine hinlängliche künstliche Immunisierung des Organismus gegen Tuberkulose müßte daher künstlich auf dem Wege der Verabfolgung besonders hierfür geeigneter Tuberkelbacillen möglich sein. In langjährigen Versuchen gelangten Calmette und Guérin dazu, einen Tuberkulosestamm vom bovinen Typus durch Fortzucht in 230 Passagen auf Rindergalle-Glycerinkartoffeln derart zu mitigieren, daß sie denselben für sämtliche tuberkuloseempfindlichen Tierarten als vollkommen apathogen und avirulent bezeichnen zu können vermeinten, ohne daß er aber dabei an seinen antigenen und immunisierenden Fähigkeiten Einbuße erlitten hätte. Die in dieser Weise bleibend veränderten Tuberkelbacillen sollen im tierischen Körper ungefähr auf die Dauer eines Jahres als Saprophyten lebend verweilen und ohne jede krankmachende Wirkung den erforderlichen Grad von Tuberkuloseimmunität bewirken. Mehrmalige, in entsprechenden Zeitabständen wiederholte Einverleibung dieser als Bacillus Calmette-Guérin (B.C.G.) bezeichneten Vaccine soll Tuberkuloseimmunität für die weitere Lebensdauer nach sich ziehen. Nach umfangreichen, mühevollen Vorversuchen, die von Calmette gemeinsam mit Guérin, Boquet und Nègre ausgeführt wurden, ist Calmette daran gegangen, dieses Verfahren der Schutzimpfung in die Praxis einzuführen, so zwar, daß die Einverleibung des B.C.G. beim Menschen auf dem Fütterungswege, bei Tieren durch subcutane Injektion bewerkstelligt wird. Aber auch andere Einverleibungsarten sollen Immunität bewirken.

Allmählich vermochten Calmette und seine Mitarbeiter über äußerst befriedigende Erfolge der Schutzimpfung im Verlaufe groß angelegter Versuche bei Kälbern und Affen und bei Abertausenden von Säuglingen in Frankreich und Indochina zu berichten, deren Zahl ständig im Wachsen begriffen ist. Diesen überaus günstigen Befunden gesellten sich nach und nach solche von verschiedenen anderen Seiten hinzu und erst kürzlich wieder hat Cantacuzène vor der Académie de Médecine in Paris über die glänzenden Erfolge seiner in Rumänien vorgenommenen, in die vielen Tausende gehenden Säuglingsimpfungen Bericht erstattet. Ebenso günstig lauten die Angaben über die praktische Nachprüfung des Verfahrens in tuberkuloseverseuchten Rinderbeständen, die, soweit bisher bekanntgeworden ist, in größerem Ausmaße, vor allem in Frankreich, Italien, Österreich und Spanien zur Durchführung gelangen.

Diesen überaus verheißungsvollen Berichten stehen jedoch auch mancherlei gegenteilige Meinungen gegenüber, für die ein umfangreiches Belegmaterial geltend gemacht wird.

Vor allem sind die ursprünglichen Angaben der französischen Forscher über die absolute Avirulenz und Apathogenität des B.C.G. allseits lebhaften Einwänden begegnet (Schuurmans-Steckhoven, Gerlach, R. Kraus, Korschun, v. Hutyra u. a.) und es wird heute allgemein als feststehend angenommen, daß der Stamm B.C.G. als eine hochgradig abgeschwächte, für kleine Laboratoriumstiere aber jedenfalls nicht vollkommen avirulente Kultur von Tuberkelbacillen zu gelten hat. Auch nahezu in allen übrigen, die Vaccine B.C.G. betreffenden Einzelheiten bestehen Meinungsverschiedenheiten, auf die in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden wird, die aus der Welt zu schaffen den nun an vielen Orten gleichzeitig im Gange befindlichen Untersuchungen vorbehalten bleibt, wozu auch der vorliegende Bericht bestmöglich beitragen soll.

## **Experimentelle Prüfung der Unschädlichkeit des B.C.G. Über das Verhalten von Versuchstieren nach verschiedenartiger Einverleibung des B.C.G.**

Eine Kardinalforderung, die hinsichtlich eines Schutzimpfstoffes gegen Tuberkulose erhoben werden muß, sofern er überhaupt für eine allgemeine Anwendung in der Praxis in Betracht kommen soll, bezieht sich vor allem auf die Feststellung, ob seine Einverleibung ohne Gefahren für den zu immunisierenden Organismus vorgenommen werden kann. Daher ist die experimentelle Prüfung der Unschädlichkeit des B.C.G. schon seit dem Erscheinen der ersten Veröffentlichungen Calmettes und seiner Mitarbeiter Gegenstand besonders eifriger, eingehender und weitverzweigter Untersuchungen.

Wie schon einleitend bemerkt wurde, hat die ursprüngliche Definition des B.C.G. als absolut avirulente und apathogene Vaccine eine Änderung erfahren, da dem B.C.G. zufolge der von vielen Seiten erzielten Versuchsergebnisse übereinstimmend ein gewisser niedriger Virulenzgrad zuerkannt werden mußte.

Von zahlreichen Forschern, wie R. Kraus, Gerlach, Tsekhnovitzer, Selter und Blumenberg, Korschun, Bruno Lange und Lydtin, Coulaud, Suarez u. a. wird wohl nicht eine progressiv pathogene oder, wie H. Schrötter dies zum Ausdruck brachte, eine nosogene Wirkung des B.C.G., aber doch ein geringer Virulenzgrad angenommen.

Die Ergebnisse seiner seit dem Jahre 1925 durchgeführten Versuche mit B.C.G. an kleinen Laboratoriumstieren hat R. Kraus folgendermaßen zusammengefaßt: Der B.C.G.-Stamm besitzt eine sehr geringe Virulenz für Experimentaltiere; er ist nicht nosogen, wohl aber tuberkulogen. Das Wesentliche aber dieses durch den B.C.G.-Stamm hervorgerufenen tuberkulösen Prozesses gegenüber solchen mit pathogenen (nosogenen) Tuberkelbacillen erzeugten ist die Tendenz zur Lokalisation und zum vollständigen Verschwinden, zur Ausheilung.

Ungemein interessante Ergebnisse von Pathogenitätsstudien, die mit dem B.C.G. Stamm ausgeführt wurden, sind von Berger, Hunziker, und Staehelin veröffentlicht worden. Bei Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführte mehrgliedrige Passagen des Stammes B.C.G. sind in mehreren Fällen gelungen, ohne daß jedoch Virulenzsteigerungen zutage getreten wären. Die intraspinale Einverleibung von B.C.G. in besonders massiven Dosen verursachte in einzelnen Fällen, aber bei weitem nicht immer, pathologische, mitunter auch tödlich verlaufende Prozesse an Gehirn und Rückenmark, ähnlich wie gelegentlich auch nach intraspinaler Verimpfung von abgetöteten Tuberkelbacillen Abscesse und Tuberkel auftreten. Die genannten Autoren schließen daraus, daß der B.C.G.-Stamm

nur sehr wenig pathogen ist und insbesondere für das Zentralnervensystem eine Infektiosität nicht besitzt.

C. Chagas machte die Feststellung, daß die intracerebrale Injektion von 30 mg B.C.G. für Meerschweinchen und Kaninchen unschädlich war.

Elbert, Gelberg und Zoukerman gelangten zu der Überzeugung, daß der B.C.G. zwar eine gewisse Pathogenität für Meerschweinchen aufweist, daß er aber dennoch als avirulent oder richtiger als „nicht nosogen“ (H. Schrötter, R. Kraus) zu bezeichnen ist. Selbst bei Anwendung sehr hoher Dosen des B.C.G. und beliebiger Einverleibungsart entstehen immer nur gutartige, mehr oder weniger lokalisierte Veränderungen, die niemals zu progredienten, kachektisierenden, tödlichen Prozessen führen. Der B. C. G. erfährt durch mehrfache Tierpassagen keine Virulenzsteigerung.

M. Rollé machte die Beobachtung, daß ältere (8—16 Wochen alte) Kulturen des B.C.G. wesentlich geringere Veränderungen hervorrufen als junge (3—4 Wochen alte). Übertragungsversuche mit Absceßleiter und Drüsenmaterial von Versuchstieren nach subcutaner Injektion hatten stets ein negatives Ergebnis.

O. Kirchner ist es gelungen, den Stamm B.C.G. in mehrfachen ununterbrochenen Tierpassagen in der Cornea von Kaninchen fortzuzüchten. Damit ist ein System gefunden für eine beweiskräftige Prüfung der Calmetteschen Annahme der erblich fixierten geringen Virulenz des B.C.G., die nach 10maliger direkter Weiterimpfung während 18 Monaten in der Kaninchencornea von O. Kirchner und E. A. Schnieder vorgenommen wurde. Dabei ergab sich keine Virulenzsteigerung gegenüber dem Original-B.C.G.-Stamm.

Für die Unschädlichkeit des B.C.G. sprechen auch die von Leuret und Caussimon gemachten Beobachtungen. Es ist diesen Autoren nicht gelungen, Kaninchen selbst mit sehr hohen Dosen des B.C.G. (70 mg) zu töten. Die nach intravenöser Injektion des B.C.G. namentlich in den Lungen auftretenden bacillenhaltigen, pathologisch-anatomischen Veränderungen lassen sich zuweilen auf Passagetierte übertragen, bei denen sich ähnliche Veränderungen entwickeln wie bei den mit B.C.G. behandelten Tieren, dabei geht aber anscheinend die geringe Virulenz des B.C.G. rasch wieder verloren. denn es ist den beiden Autoren eine dritte Passage nicht mehr gelungen.

Bankin hat den B.C.G. für Rinder vollkommen unschädlich gefunden.

Kereszturi und Park bezeichnen die Impfmethode nach Calmette und Guérin als einfach und ungefährlich.

Nach Buschmann steht fest, daß die Impfung mit B.C.G. unschädlich ist. Der Stamm ist schwach virulent und erzeugt bei den geimpften Tieren gutartige pathologisch-anatomische Veränderungen, die sich spontan zurückbilden.

Togounova, Migounov und Bajdakova prüften die Virulenz des B.C.G. mittelst intratesticulärer Impfung bei Meerschweinchen. Große Mengen des B.C.G. in die Meerschweinchenhoden injiziert, erzeugten lokalisierte tuberkulöse Prozesse. Die zweite Passage gelingt nur, wenn sehr große Mengen von Hodenemulsion mit reichlichem Bacillengehalt verimpft werden. Die Krankheitserscheinungen sind bei der großen Mehrzahl der Versuchstiere geringgradig. Nicht nur, daß eine Zerstörung der Hoden nicht eintritt, erfolgt überdies eine vollständige Regeneration der histologischen Elemente. In weiteren Passagen werden nur noch so schwache Gewebsreaktionen erzielt, daß sie kaum mehr nachweisbar sind und schließlich fehlen solche gänzlich. Es bleiben demnach die spezifischen Merkmale des B.C.G. im Meerschweinchenorganismus nur während der ersten Passagen bestehen. Auch die Züchtung des B.C.G. im günstigsten Milieu, im Tierkörper, führt zu keiner Virulenzsteigerung. Stets weiß sich der tierische Organismus der Infektion mit dem B.C.G. zu erwehren. Ein Teil der Bacillen wird zerstört, ein anderer Teil ausgeschieden, während die im Organismus verbleibenden keine Erhöhung der Pathogenität erfahren.

In weiteren Versuchen fanden diese Autoren die auch von anderer Seite gemachten Feststellungen bestätigt, daß sich die aus der ersten, zweiten und achten Meerschweinchenpassage auf künstlichen Nährboden gezüchteten Stämme des B.C.G. in ihren pathogenen Eigenschaften bei Meerschweinchen in gar keiner Weise von dem Ausgangsstamme unterscheiden. Es konnten mit den Passagekulturen niemals progressive Prozesse erzeugt werden, wie dies mit virulenten Stämmen gelingt.

Zeyland und Piasecka-Zeyland bringen interessante Belege dafür, daß der B.C.G. nach oraler Verabreichung die Darmschleimhaut durchdringt und ohne Schaden zu stiften und ohne seinen Virulenzgrad zu ändern, in den Lymphknoten mehr als 2 Monate lebens-

fähig bleibt. Es bewahren somit die B.C.G.-Bacillen ihren avirulenten Charakter als erblich fixierte spezifische Eigenschaft.

Dieselben Autoren teilen dann über 50 Autopsien bei mit B.C.G. oral schutzgeimpften Kindern folgendes mit: Der B.C.G. ist inoffensiv und vermag unter den für die Impfungen geltenden Bedingungen keine tuberkulösen Veränderungen hervorzurufen. Die auf oralem Wege einverleibten Bacillen durchdringen die unverletzte Darmschleimhaut. Das längere Verweilen des B.C.G. im kindlichen Organismus hat keine Virulenzsteigerung zur Folge, auch wenn er durch Krankheiten geschwächt ist. Der B.C.G. schafft aus sich selbst eine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin. Es ist unerlässlich, das geimpfte Kind 4 Wochen nach der Schutzimpfung vor einer tuberkulösen Infektion zu behüten, bis sich eine ausreichende Immunität entwickelt hat.

J. Zeyland und E. Piasecka-Zeyland sprechen sich in weiteren Arbeiten dahin aus, daß die B.C.G.-Bacillen, in massiven Dosen verimpft, imstande sind, tuberkulöse Veränderungen mit Nekrosen hervorzurufen. Erforderlich ist eine Einverleibungsart, bei der sich die Bacillen in den Geweben zusammenballen können. Es kann sich daran eine Nekrose anschließen, ebenso wie nach der Einverleibung toter B.C.G.-Bacillen. Diese nekrotisierenden Eigenschaften scheinen an Endotoxine gebunden zu sein. Unter den für die Tuberkuloseschutzimpfung geltenden Bedingungen ist der B.C.G. inoffensiv.

Isabolinsky und Gitowitsch fanden, daß der Stamm B.C.G. für Meerschweinchen schwach virulent ist, da er bei dieser Tierart bei beliebiger Einverleibungsart unwesentliche Gewebs- und Organläsionen hervorruft, die einen gutartigen Charakter besitzen und Regenerationstendenz zeigen. Überimpfungen dieser Veränderungen auf Meerschweinchen sind nicht gelungen. Die Gutartigkeit der Organläsionen, die durch eine Injektion des Stammes B.C.G. hervorgerufen werden, seine schwache Virulenz und sein Vaccinierungsvermögen berechtigen zu seiner Anwendung in der Tuberkulose-Propylaxe unter der Voraussetzung sorgfältiger und streng wissenschaftlicher praktischer Anwendung.

A. Mouquet bestätigt nach B.C.G.-Impfung bei 73, den verschiedensten Tierarten angehörenden Exemplaren der Menagerie des Nationalmuseums (Affen, Katzenarten, Elefanten, Antilopen usw.) die Unschädlichkeit der Vaccine B.C.G.

F. Gerlach und R. Kraus haben bei Immunitätsprüfungen an Rhesusaffen auch bei dieser Tierart die völlige Unschädlichkeit des B.C.G. beobachten können. Die an der Stelle der subcutanen Injektion von 30—50 mg B.C.G. gelegentlich entstehenden Infiltrate werden allmählich resorbiert.

F. de Potter gelangte auf einem eigenartigen Wege zu der Überzeugung, daß die Avirulenz des B.C.G. eine unveränderliche (fixe) Eigenschaft dieses Bacillenstammes ist. Während nämlich bei Meerschweinchen, die mit virulenten Tuberkelbacillen infiziert sind, der Ablauf einer experimentellen virulenten Infektion mit Tuberkulose durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht beschleunigt wird, verhalten sich die mit B.C.G. infizierten und hernach bestrahlten Meerschweinchen ganz ebenso wie nicht bestrahlte Kontrolltiere.

J. Igersheimer und H. Schloßberger fanden bei ihren Versuchen, daß der B.C.G. bei Verimpfung in die vordere Augenkammer des Meerschweinchens fast immer einen mehr oder weniger intensiven spezifischen Prozeß hervorruft, der progredient sein und auch Phthise des Bulbus verursachen kann. Aber selbst bei starken Reaktionen sind Anzeichen einer Rückbildung dieser Prozesse zu erkennen. Auch auffallend milde Reaktionen kommen vor. Mit ganz seltenen Ausnahmen bleibt die Erkrankung auf das Auge beschränkt. Es kommt nicht zur Schwellung regionärer Lymphknoten und Tuberkulose innerer Organe wurde bei den Versuchen nie beobachtet. Passageversuche am Auge haben niemals Virulenzsteigerung des B.C.G. zur Folge gehabt.

Mouriquand und Bertoye haben Kaninchen, die in einen Zustand chronischer Avitaminose C versetzt worden waren, intraperitoneal mit B.C.G. geimpft. Wohl waren intensivere und länger dauernde allgemeine und lokale Reaktionen als bei normalen Tieren zu beobachten, Tuberkulose wurde aber nicht erzeugt, auch nicht bei einer Avitaminose hohen Grades, die den Widerstand der Tiere gegen eine virulente tuberkulöse Infektion stark herabsetzte.

Lubarski ermittelte die Dauer des Aufenthaltes des B.C.G. im tierischen Organismus mit 6—8 Monaten. Die Ausscheidung der Bacillen erfolgt auf dem Wege des Darmtraktes. Ein beschleunigtes Zugrundegehen der Bacillen unter Entstehung säurefester Körner ist zu beobachten. Der Verfasser erachtet die beschleunigte Vernichtung des B.C.G. im Organismus und seine Ausscheidung als Beweis für die Gefahrlosigkeit der B.C.G.-Impfung.

Versuche, die von Jensen, Mörch und Orskov durchgeführt wurden, besagen, daß ein seit mehr als zwei Jahren gezüchteter B.C.G.-Stamm nie eine spontan zustande kommende Virulenzhöhung erkennen ließ. Auch nach Passage durch den Meerschweinchenorganismus behielt der Stamm stets die Eigenschaften des ursprünglichen B.C.G.

In den von B. Lange und Wethmar durchgeführten Immunisierungsversuchen an Rindern und Schafen mit der Kultur B.C.G. war die orale und subcutane Schutzimpfung selbst mit sehr großen Impfstoffdosen (per os 1–3 g, sc. 20–100 mg) niemals von fortschreitender Tuberkulose gefolgt. Bei der Verfütterung gehen die Bacillen, denen es gelingt, den Darm zu durchdringen, in den regionären Lymphknoten sehr schnell zugrunde, augenscheinlich ohne typische tuberkulöse Veränderungen zu erzeugen. Nach subcutaner Injektion sind in Ausstrichen von den Impffiltraten säurefeste Bacillen zwar noch viele Monate nach der Impfung nachweisbar, die Kultur fiel aber bereits  $3\frac{1}{2}$  Monate nach der Impfung und später stets negativ aus. Also sterben die Bacillen auch bei parenteraler Einverleibung großer Massen schon in kurzer Zeit ab.

Schloßmann hat auf der B.C.G.-Konferenz in Paris der Meinung beigepflichtet, daß Verfütterung von B.C.G.-Kulturen in den ersten 10 Lebenstagen und die Einspritzung des Impfstoffes unter die Haut älterer Kinder und Erwachsener keine virulente Tuberkulose, wohl aber einen gewissen Grad von Immunität gegen diese Erkrankung hervorruft.

Auf Grund seiner Versuche glaubte R. Kraus zur Annahme berechtigt zu sein, daß die dem B.C.G. zuerkannten Eigenschaften als erblich fixiert zu gelten haben und daß der B.C.G.-Stamm als ein Virus fixe und in Analogie zu setzen ist mit der Variola-, Milzbrand- und Lyssavaccine. Diese Meinung ist nicht unwidersprochen geblieben. Vor allem haben sich E. Löwenstein und E. Nobel gegen diesen Standpunkt gewendet.

F. Schweinburg hat dann noch in einer ausführlichen Arbeit speziell die Unterschiede aufgezeigt, die zwischen dem Virus fixe der Lyssa und dem B.C.G. bestehen. Die wichtigste Differenz erblickt Schweinburg darin, daß der B.C.G. nicht nosogen (also avirulent), aber pathogen ist. Bei entsprechender therapeutischer Anwendung ist aber das Virus fixe virulent und apathogen. Ferner kann man mit abgetötetem Virus fixe gegen Lyssa Immunität erzeugen, wogegen man gegen Tuberkulose mit abgetöteten B.C.G.-Bacillen nicht zu immunisieren vermag. Bei Virus fixe (Lyssa) kann durch Meerschweinchenpassagen die Virulenz wesentlich gesteigert werden, während die Virulenz des B.C.G. nicht willkürlich zu beeinflussen ist. Das Virus fixe (Lyssa) ist in bezug auf seine Inkubation fixiert, was für den B.C.G. nicht zutrifft. Schweinburg zuerkennt dem Virus fixe und dem B.C.G. nur eine einzige Eigenschaft als gemeinsam, nämlich die, daß sie beide nicht in den ursprünglichen Stamm zurückschlagen. In allen anderen Eigenschaften aber unterscheiden sie sich voneinander. Nachdem also Virus fixe und B.C.G. sich in ihren wichtigsten Eigenschaften derartig verschieden voneinander verhalten, darf nach Ansicht Schweinburgs der Ausdruck Virus fixe nicht für beide in Anwendung kommen, er soll vielmehr dem Virus fixe der Lyssa vorbehalten bleiben, wofür er von Pasteur geprägt wurde.

Im Gegensatz zu den Befunden der meisten Autoren, ganz besonders aber zu jenen von Togounova, Migounov und Bajdakova stehen Korschun, Dwijkow und Gorochnikowa, die zur Frage der Virulenzhöhung der Kultur B.C.G. gleichfalls Stellung genommen haben. Von der Beobachtung ausgehend, daß die Passage des B.C.G. durch das subcutane Bindegewebe die Virulenz der Kultur nur sehr wenig steigert, wurde eine Änderung der Versuchsanordnung in der Weise getroffen, daß der B.C.G. bis zur 6. Passage intraperitoneal und von da ab in den Hoden injiziert wurde. Die hierauf bei den Meerschweinchen in der 6., 7. und 8. Passage in Erscheinung tretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen erschienen derartig intensiv, daß die Autoren zu der Annahme gelangten, daß die Virulenz der Kultur bei intraperitonealer Passage gesteigert wird. Es kam nicht nur zu tuberkulösen Prozessen in den verschiedensten Organen (Miliartuberkulose), sondern auch zu verkästen Zerfallsherden in den Hoden. Auch in anderen Organen sollen käsig zerfallende aufgetreten sein.

Die genannten Autoren finden für das Auftreten der in Rede stehenden Veränderungen eine Gesetzmäßigkeit. Bei Verwendung des Originalstammes finden sie sie in 45%, bei Passagen in 90%. Ausgedehnte Veränderungen an der Impfstelle und oftmals auftretende miliäre Tuberkulose mit Neigung zu exsudativen Prozessen werden als besondere Merkmale der Passagestämme angeführt, gegenüber dem Originalstamme B.C.G.

Aus diesen Versuchen folgern die Autoren deshalb auf eine Virulenzzunahme des B.C.G. durch Meerschweinchenpassage, die namentlich nach Passage durch den Hoden sinnfällig

wird, aber auch durch intraperitoneale Passage, während die Passage durch subcutanes Bindegewebe weniger virulente Stämme ergibt. Die biologischen Eigenschaften des B.C.G. können daher nicht als absolut beständig gelten.

Gegen die Unschädlichkeit des B.C.G. wurde eine ganze Reihe von Einwänden erhoben. Theoretisch hat zunächst E. Löwenstein die Möglichkeit einer Steigerung der Virulenz im geschwächten Organismus erwogen. Die gleichen Bedenken teilten a priori Pirquet und Nobel.

Auch an Schloßmanns günstig lautenden Bericht über die Pariser B.C.G.-Konferenz knüpfte Pirquet abermals Erwägungen, die wieder ein abfälliges Urteil über die B.C.G.-Impfungen beinhalten, da er nicht nur die Wirksamkeit des B.C.G., sondern auch dessen Unschädlichkeit für Mensch und Tier in Zweifel zieht. Eigene Erfahrungen auf diesem Gebiete liegen diesen Auslegungen allerdings nicht zugrunde, da Pirquet mit B.C.G. selbst nicht experimentiert hat.

Ebenso hat E. Nobel wiederholt gegen die Anwendung der B.C.G.-Impfungen beim Menschen Stellung genommen und vor allem als Kliniker das Überzeugende tierexperimenteller Arbeiten bemängelt.

Als einer der enragiertesten Gegner der B.C.G.-Impfungen ist Lignières zu bezeichnen. Er berichtet über tödliche Erkrankungen im Gefolge der Impfung und schreibt diese schädliche Wirkung nicht einem Wiederaufleben der Virulenz des Impfstoffes zu, sondern einer diesem normalerweise innewohnenden Pathogenität für besonders empfindliche Personen. Er bestreitet allerdings keineswegs mit Sicherheit den Nutzen der Schutzimpfung in einer tuberkulösen Umgebung, spricht sich aber energisch gegen eine Verallgemeinerung der Impfung für alle Neugeborenen aus.

Nach Watson, Mc. Intosh und Konst hat der B.C.G. seine Virulenz nicht so weit verloren, daß seine Verimpfung als völlig ungefährlich bezeichnet werden kann. Die Virulenz erfährt gelegentlich eine Steigerung. Die Verfasser halten das Verfahren vorläufig für die praktische Anwendung noch nicht geeignet.

v. Hutya faßt seine Versuchsergebnisse dahin zusammen, daß der B.C.G. eine wohl in hohem Grade abgeschwächte, aber für Meerschweinchen nicht völlig avirulente Tuberkelbacillenkultur darstellt, denn sie vermag unter Umständen typische, progrediente und auch tödliche generalisierte Tuberkulose zu erzeugen. Der durch sie erzeugte Prozeß läßt sich in einem Teil der Fälle von Tier auf Tier übertragen, wobei die Bacillen inzwischen einen hohen Virulenzgrad erlangen können. Bei der Entfaltung ihrer pathogenen Wirkung scheint die von bisher nicht hinreichend bekannten Einflüssen abhängige individuelle Empfänglichkeit der Tiere eine bedeutsame Rolle zu spielen.

Für Kälber ist seiner Meinung nach die Impfung aber entschieden ungefährlich.

L. Lange und K. W. Claiberg haben gleichfalls Virulenzprüfungen des Stammes B.C.G. an Meerschweinchen vorgenommen und insbesondere die Frage studiert, ob systematische Schädigungen der Versuchstiere die Virulenz zu beeinflussen vermögen. Die von den Autoren gewählte Versuchsanordnung zielt auf eine Beantwortung der Frage ab, ob die Virulenzabschwächung des B.C.G. als erblich fixierte Eigenschaft gelten kann oder nicht, mit anderen Worten, ob dieser Stamm absolut unschädlich ist und ob diese angenommene Unschädlichkeit als Dauermodifikation des die Grundlage der Vaccine bildenden bovinen Tuberkelbacillienstammes angesehen werden kann.

Meerschweinchen, die hohe Dosen (bis 300 und 500 mg) B.C.G. subcutan oder intraperitoneal erhielten, ließen eine Beeinträchtigung des Befindens nicht erkennen. Die Ausdehnung des Befundes war der Höhe der Impfdosis nicht proportional. (Ähnliches stellen übrigens auch O. Kirchner und E. A. Schnieder für den Corneaversuch fest.) Bei gleichem zeitlichem Abstand der Tötung dieser Versuchstiere vom Zeitpunkte der Impfung, also bei gleich langer Versuchsdauer, ergab sich bei der Obduktion der Tiere eine annähernde Übereinstimmung in der Art und im Grade der vorgefundenen Krankheitsveränderungen. Stärkste Entwicklung dieser Läsionen, etwa am 20. Tage nach der Impfung. Von da an Zurückgehen dieser Erscheinungen. Vollkommene Ausheilung am 169. Tage nach Vorbehandlung. Die Veränderungen am Netz blieben am längsten bestehen. Übertragungsversuche mit typisch veränderten, bacillenhaltigen Organen sind mit einer Ausnahme negativ verlaufen.

Besonderes Interesse beanspruchen die Schädigungsprüfungen bei den mit je 25 mg B.C.G. geimpften Meerschweinchen. Als Mittel zur Schädigung und Schwächung

der Versuchstiere wurden in schärfster Weise in Anwendung gebracht: Kälte, Staubinhalationen, Hunger, Verabreichung vitaminarmer bzw. vitaminfreier Nahrung, Metallgift (Sanocrysin), Intoxikation mit Diphtherietoxin, Mischinfektionen mit Pasteurellosen, Schwangerschaft. Gesamtzahl der so geschädigten Tiere 54. „Trotz durchschnittlich erheblicher Schwächung von Gesundheit und Widerstandskraft der Versuchstiere wich der spezifische Befund nicht von dem der gewöhnlichen Impfprüfungen ab. Nirgends war ein Anhalt für eine durch die Gesundheitsbeeinträchtigung erzielte Veränderung der Wirkung des B.C.G. im Wirtskörper zu gewinnen.“

Lange und Clauberg gelangen zu folgender Auffassung: Massive Dosen von B.C.G. sind für Meerschweinchen nur schwach virulent. Die dadurch bewirkten tuberkuloseartigen Veränderungen sind umschrieben lokalisiert, erreichen ihre größte Ausdehnung relativ kurze Zeit nach der Injektion und bilden sich bald wieder bis zum völligen Verschwinden zurück.

Der Stamm B.C.G. ist aus den durch ihn veränderten Organen auf künstlichem Nährboden züchtbar, Tierpassagen gehen nicht an. Alle Bestrebungen, eine Virulenzzunahme des B.C.G. im Körper von Meerschweinchen durch zielbewußte Schädigung der Tiere zu erzwingen, waren erfolglos.

Nach einem Berichte Tsekhnovitzers über die Arbeiten der ukrainischen Kommission in den Jahren 1925—1928 haben die Versuche mit B.C.G. folgendes ergeben: Bei Laboratoriumstieren, deren Gesundheitszustand durch Avitaminose, durch eine nicht tödliche Dosis von Diphtherietoxin, durch massive Tuberkulindosen oder durch bakterielle Infektion (Streptokokken) geschwächt wurde, ist der B.C.G. inoffensiv geblieben und hat sein Virulenzgrad keine Änderung erfahren. Ähnlich wie Ascoli und Calmette dies festgestellt haben, zeigte sich bei diesen Versuchen, daß auch durch ein mindestens 2 Jahre dauerndes Verweilen des B.C.G. im Rinder- oder Pferdeorganismus, eine Virulenzsteigerung nicht bewirkt worden ist. Aufeinanderfolgende Passagen des B.C.G. durch kleine Nager (bis zur 5. Passage) führten niemals zur Entstehung tuberkulöser Prozesse. Ebenso wenig haben im Gegensatz zu Petroffs Annahme Passagen des B.C.G. durch den Meerschweinchenhoden eine Virulenzsteigerung zur Folge gehabt. Im Organismus der per os geimpften Kinder hat der B.C.G. niemals Tuberkulose hervorgerufen. Dieser Feststellung liegen eine dreijährige Beobachtungszeit und 50 Autopsien geimpfter Kinder zugrunde, die in verschiedenem Alter an nichttuberkulösen Erkrankungen gestorben sind.

Wie Elbert, Gelberg und M. Zoukerman gezeigt haben, setzen auch Eingriffe in die Intaktheit des reticuloendothelialen Systems, wie Exstirpation der Milz, die Resistenz der Versuchstiere gegenüber dem B.C.G. nicht im mindesten herab.

H. L. Kowitz weist darauf, daß bislang alle methodischen Versuche, dem Calmette-Stamm seine ursprüngliche Virulenz zurückzugeben, fehlgeschlagen sind, so daß die Annahme gerechtfertigt erscheint, daß der geringe Virulenzgrad des B.C.G. als erblich fixierte Eigenschaft gelten kann.

van Everdingen spricht sich dahin aus, daß dem B.C.G. in pathologisch-anatomischem Sinne sicherlich eine gewisse Virulenz zukommt, daß der Stamm tuberkulogen ist, daß die Versuchstiere aber auch unter Anwendung großer Dosen des Impfstoffes klinisch vollkommen gesund bleiben. Eine Virulenzsteigerung konnte er nicht wahrnehmen. Die gesamten Versuche sind beweisend dafür, daß durch B.C.G. bei normalen gesunden Versuchstieren kein bleibender Schaden hervorgerufen wird und daß besonders keine klinische Tuberkulose entsteht, so daß der Stamm nicht nosogen erscheint. Auch in Versuchstieren, bei denen künstlich eine Avitaminose erzeugt wird, oder andere Schädigungen zur Einwirkung gebracht werden, vermag der B.C.G. keine klinische Tuberkulose auszulösen, es scheinen aber die so geschädigten Tiere die B.C.G.-Impfung doch weniger gut zu vertragen, so daß er sie für geboten hält, geimpfte Individuen jedenfalls vor Schädigungen zu bewahren.

Auch von Mariac und Aubertin sind Meerschweinchen geflissentlich Schädigungen ihres Gesundheitszustandes ausgesetzt worden (z. B. wurde durch Phosphorinjektionen fettige Degeneration der Leber erzeugt). Solche Tiere reagierten auf Injektionen des B.C.G. nicht anders als normale Tiere. Wenn die Versuchstiere der primären Schädigung zu einer Zeit erliegen, in der die geringfügigen, durch den B.C.G. erzeugten Veränderungen noch nicht zurückgebildet sind, so lassen sich Passagen bei frischen Versuchstieren erfolgreich durchführen. Über die 4. und 5. Passage hinaus ist eine Fortführung der Passagen nicht gelungen. Eine Virulenzsteigerung des B.C.G. war auch dann nicht zu erzielen, wenn

die Passagetierte den gleichen Schädigungen unterworfen wurden, wie die zuerst geimpften Meerschweinchen.

Für die Durchführung der sich an meine früheren Veröffentlichungen über B.C.G. anschließenden eigenen Versuche standen mir 4 Kartoffelkulturen des Institut Pasteur in Paris zur Verfügung, und zwar die Stämme B.C.G. 6, 8, 322 und 353, von denen jeder in den Reihenversuchen auf die gleiche Zahl von Versuchstieren verteilt wurde. An Versuchstieren wurden neuerlich allein für die Prüfung der Unschädlichkeit der Vaccine B.C.G. herangezogen: 364 Meerschweinchen, 279 Kaninchen, 24 weiße Mäuse, 10 weiße Ratten, 6 junge Ziegen, 2 Katzen, 4 Hunde, über 1000 Kälber, 46 Großrinder und 1 Pferd.

Mit Rücksicht auf diese vielen Versuche ist es wohl nicht gut möglich, jeden einzelnen Befund im Detail anzuführen und selbst eine tabellarische Übersicht würde da zu weit führen. Es soll deshalb versucht werden, an der Hand einer Zusammenfassung einzelner Gruppen von Versuchstieren einen Überblick über die Folgen der verschiedenen Arten der Einverleibung des B.C.G. zu geben.

### Versuche an Meerschweinchen.

40 Meerschweinchen, in 4 Gruppen zu je 10 Stück, sind am 15. 10. 1928 der subcutanen Impfung mit den 4 Stämmen B.C.G. in der Dosis von je 0,025 g unterzogen worden. 2 von ihnen (Nr. 17 und 29) verendeten in der 3. bzw. 7. Woche nach der Impfung, bei denen die Leistenröhren einer Seite geschwollen und vereitert waren (Eiter der Leistenlymphknoten enthielt Tuberkelbacillen). 6 Tiere dieser Versuchsreihe (Nr. 7, 13, 21, 24, 25), getötet in der 5. und 6. Woche nach der Impfung, zeigten Milztumor, miliare grauweiße Knötchen in der Milz, Leber, am Zwerchfell und in den Nieren. Leistenröhren bloß etwas geschwollen, nicht vereitert, Nachweis von Tuberkelbacillen nicht gelungen. Bei einem dieser, subcutan am Bauch geimpften Tiere fand sich ein kleiner, uneröffneter Absceß an der Impfstelle mit reichlichen, säurefesten Stäbchen im Eiter vor. 32 Tiere dieser Reihe wurden nach Ablauf eines vollen Jahres, während welcher Zeit sie in Beobachtung geblieben waren, getötet. Bei der Obduktion dieser 32 Versuchstiere waren in keinem einzigen Falle irgendwelche pathologisch-anatomische Veränderungen auffindbar und auch die histologische Untersuchung ihrer verschiedensten Körperorgane blieb ergebnislos.

67 Meerschweinchen dienten einer abermaligen Prüfung ihres Verhaltens nach intraperitonealer Impfung mit je 0,025 g der 4 B.C.G.-Stämme (40 Meerschweinchen geimpft mit B.C.G. 8, die übrigen 27 in Gruppen zu je 9 Stück mit B.C.G. 6, 322 und 353). In der 5., 6. und 8. Woche nach der Impfung verendete je ein Versuchstier dieser Serie (Nr. 57, 73, 82). Obduktionsbefund: Vergrößerung der Kniefaltens- und Mesenteriallymphknoten. In einem Falle (Nr. 82) enthielt eine Darmlymphdrüse kleine Eiterherde mit positivem Bacillenbefund. Milz leicht geschwollen, kleinste graugelbe Knötchen in Leber, Nieren, an Zwerchfell und Mesenterium. Bei einem Versuchstiere (Nr. 73) größere Mengen einer leicht getrübbten, serösen Flüssigkeit im Abdomen, ein an der Impfstelle unter dem Peritoneum sitzender etwa erbsengroßer Absceß. Tuberkelbacillen waren in Ausstrichen aus diesem Absceß und aus den Leber-, Nierenveränderungen und aus den Knötchen des Mesenteriums nachweisbar. 8 weitere Tiere aus dieser Reihe Nr. 53, 55, 60, 67, 68, 69, 71, 80) wurden nach

Ablauf von 6 Monaten nach der Impfung getötet. Bei allen fanden sich übereinstimmend vergrößerte Milzen und eine in stets gleicher Weise entwickelte Omentitis mit Abscessen im spezifisch veränderten Netz. An den serösen Häuten der verschiedenen Bauchorgane saßen mehrfach miliare, bis etwa linsengroße Knötchen. Sowohl in der Milz, als auch in Leber und Nieren kleine graugelbe Herde. Die restlichen 56 Meerschweinchen wurden ein ganzes Jahr lang beobachtet und Ende Oktober 1929 getötet. Die beiden Tiere Nr. 70 und 91 ließen zu diesem Zeitpunkte noch deutliche Erscheinungen einer chronischen Entzündung des Netzes erkennen, das in eine wurstförmige, derbe Masse verwandelt war. Abscesse aber, sowie Veränderungen anderer Art, wie die vorhin zu einem viel früheren Zeitpunkt festgestellten und beschriebenen, fehlten vollends.

Intrakardiale Impfung von 12 Meerschweinchen mit den 4 B.C.G.-Stämmen in der Dosis von je 0,025 g in Gruppen zu je 3 führte zu folgendem Ergebnis: 2 vorbehandelte Meerschweinchen (Nr. 115 und 118) sind in der 3. Woche nach der Impfung spontan gestorben. Sektionsbefund: In beiden Fällen zahlreiche miliare grauweiße Knötchen in den Lungen, Schwellung der Bronchiallymphknoten, Milzschwellung, vereinzelte Milz-, Leber- und Nierenknötchen. Nachweis von Tuberkelbacillen positiv. Ein drittes Versuchstier (Nr. 112), getötet nach 65 Tagen, zeigte serofibrinöse Perikarditis, derbe, pneumonische Infiltration der Vorder- und Herzlappen und Ödem und Hyperämie des rechten Hauptlappens der Lunge. In sämtlichen Lungenlappen außerdem zahlreiche disseminierte graue Knötchen von etwa Hirsekorngröße. Einzelne Lymphdrüsen verschiedener Körperregionen geschwollen. Tuberkelbacillen nachweisbar. Die Körperorgane der restlichen 9 Versuchstiere dieser Serie erwiesen sich nach der ein Jahr später erfolgten Tötung vollkommen frei von pathologisch-anatomischen Veränderungen. 6 Meerschweinchen, am 7. 12. 1928 mit je 0,005 g B.C.G. 8 intratracheal geimpft und am 9. 2. 1929 getötet, blieben ohne jeden pathologisch-anatomischen Befund.

Ein besonderes Interesse dürften auch jene Versuche beanspruchen, die auf die Feststellung der Wirkung cerebraler Impfungen mit B.C.G. bei Meerschweinchen abzielten. 48 Meerschweinchen erhielten Einzeldosen von 0,025 g der 4 B.C.G.-Stämme subdural bzw. intracerebral einverleibt. Die klinische Erfahrung lehrt, daß besonders jugendliche Individuen, speziell bei Miliartuberkulose, verhältnismäßig oft auch an einer tuberkulösen Meningitis erkranken, daß also anscheinend das Zentralnervensystem bzw. seine Hüllen gewissermaßen optimale Bedingungen für die Ansiedlung und Entwicklung von Tuberkelbacillen gewähren. Deshalb erschien die Annahme gerechtfertigt, daß bei einer derart supponierten besonderen Affinität der Meningen zu tuberkulösen Infektionen hier im vorhinein mit einem ungünstigen Ergebnis zu rechnen sein dürfte. Diese Erwartungen haben sich bei den zu diesen Versuchen verwendeten Meerschweinchen jedoch nicht erfüllt. Spontane Verendungsfälle waren hier überhaupt nicht zu verzeichnen und sämtliche 48 Versuchstiere dieser Reihe, sowohl die 10 nach 2 Monaten, sowie die übrigen 38 ein Jahr post inoculationem getöteten Meerschweinchen ließen keinerlei krankhafte Veränderungen erkennen und erscheinen sämtliche diese Versuchstiere in den Protokollen gelegentlich der Autopsie ohne jeglichen Befund vermerkt. Außerdem befanden sich gerade in dieser Gruppe von Versuchstieren mangels ausreichender älterer,

stärkerer Tiere überwiegend schwächliche Meerschweinchen im Alter von 6 bis 8 Wochen.

Auf eine am 3. 12. 1928 mit je 20 mg B.C.G. 8 in die Hoden vorgenommene Impfung reagierten 6 Meerschweinchen in keiner Weise, wie sich gelegentlich der in der Zeit vom 24. 4. bis 6. 5. 1929 erfolgten Tötung der Tiere herausstellte.

Bei weiteren 137 Meerschweinchen wurde im Wege der eben angeführten Einverleibungsarten das Verhalten der Versuchstiere Impfungen mit abgestuften, niedrigeren Dosen des Stammes B.C.G. gegenüber studiert. Diesen Versuchen wurden Gewichtsmengen von 0,020, 0,010 und 0,05 g B.C.G. pro Versuchstier zugrunde gelegt.

7 Meerschweinchen aus diesen 3 Gruppen sind in der 11. Woche nach der Impfung an hämorrhagischer Septicämie verendet. Vorzeitige Tötungen wurden bei diesen Versuchsreihen absichtlich unterlassen. Nach reichlich 9 Monaten, zu welchem Zeitpunkte diese Meerschweinchen partienweise getötet und sezirt wurden, waren in keinem einzigen Falle irgendwelche Krankheitserscheinungen nachweisbar.

#### Versuche an Kaninchen.

56 Kaninchen in Gruppen zu 14 Stück sind zunächst am 6. 11. 1929 mit je 0,025 g der 4 zur Verfügung stehenden B.C.G.-Stämme subcutan geimpft worden. Bei der Untersuchung von 16 in der Zeit von 7—9 Wochen nach der Impfung getöteten Kaninchen waren die Leistenlymphknoten einer Körperseite meist mehr oder weniger vergrößert, zweimal zeigten derartig veränderte regionäre Lymphdrüsen eitrig-einschmelzende und waren im Lymphdrüseneiter zu Gruppen angeordnete säurefeste Stäbchen vorhanden. Die verbleibenden subcutan behandelten 40 Kaninchen wurden vom 6. Monate nach der Impfung angefangen bis zum Ablauf eines vollen Jahres gruppenweise getötet und ausnahmslos frei von Erkrankungen befunden.

Intraperitoneale Verimpfung am 16. 10. 1928 der B.C.G.-Kulturen in Einzeldosen von je 0,025 g führte bei 80 Kaninchen zu nachstehend verzeichneten Ergebnissen: Am 17. 12. wurde eine Auswahl von 15 Tieren dieser Versuchsreihe getroffen, in der Weise, daß auffallend abgemagerte und im Körpergewicht stark zurückgegangene Tiere herausgesucht und getötet wurden. 6 dieser Kaninchen erweckten den Eindruck einer mehr oder weniger ausgesprochenen tuberkulösen Erkrankung: starke Schwellung der Kniefaltenlymphknoten einer Seite. In der Bauchhöhle große Mengen einer leicht getrübbten, viele Tuberkelbacillen enthaltenden Flüssigkeit. Die Serosen der Bauchorgane weisen vielfach kleine graugelbe Knötchen auf. Schwellung der von unregelmäßig begrenzten gelben Herden durchsetzten Milz, kleine Tuberkel in der Leber. Bei zwei dieser Tiere auch Lungen- und Bronchiallymphknoten erkrankt. Einzelne Lungenlappen braunrot hepatisiert, verschiedene Lungenteile von ziemlich dicht beisammenstehenden, meist miliaren Knötchen durchsetzt. Starke Vergrößerung der bronchialen Lymphknoten. 9 von diesen Kaninchen erwiesen sich gesund. Von den 65 verbleibenden Tieren sind 17 vom 12.—15. 12. 1929 an einer vehement einsetzenden Kaninchensepticämie zugrunde gegangen. Es verblieben weiter bis zum Ablaufe eines vollen Jahres, das als Beobachtungszeit vorgesehen war, 48 Kaninchen aus dieser Versuchsreihe, die nach ihrer Tötung frei von pathologischen Veränderungen befunden wurden.

40 Kaninchen sind mit je 0,025 g B.C.G. am 9. 11. 1928 intravenös geimpft worden. Von diesen sind am 21. 12. 1928 bzw. 7. 2. 1929 zwei an hämorrhagischer Septicämie interkurrent gestorben. 10 abgemagerte Kaninchen wurden nach 7 Wochen getötet und obduziert. Diese Tiere ließen relativ geringgradige tuberkulöse Veränderungen erkennen; vor allem waren in verschiedenen, teilweise entzündlich infiltrierten Lungenlappen vereinzelt Knötchen anzutreffen. Bei einigen Tieren bestand Schwellung der bronchialen Lymphknoten und mehr oder minder deutlicher Milztumor. Die 28 restlichen, nach Jahresfrist getöteten Tiere erwiesen sich ohne Befund.

Die intratracheale Injektion von B.C.G.-Kulturen in einer Dosis von 0,015 g pro Tier, aufgeschwemmt in je 0,5 ccm physiologischer NaCl-Lösung zeitigte bei 12 so behandelten Kaninchen innerhalb eines Jahres keinerlei nachteilige Folgen. Alle diese Kaninchen erwiesen sich bei der Obduktion

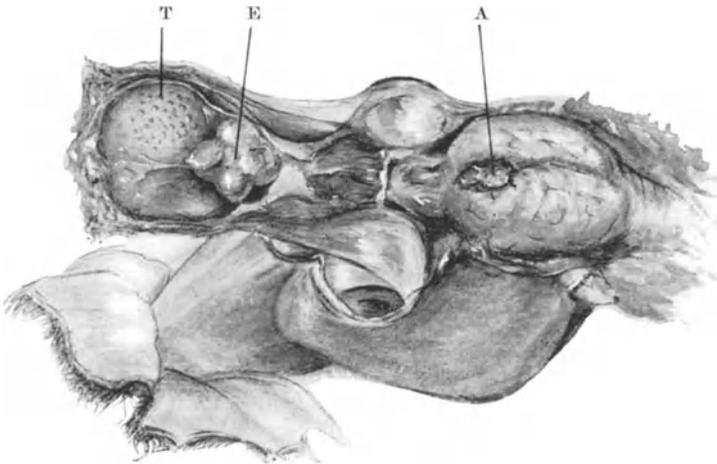


Abb. 1. Kaninchen Nr. 342. 25 mg B.C.G. 8 intracerebral am 7. 11. 1928. Befund am 15. 11. 1928: T Tuberkel an der Dura mater (am Schädeldach). A Absceß in der Großhirnrinde an der Trepanationsstelle. E Absceßleiter im Bereiche der Trepanationsöffnung.

gesund und soll besonders das Fehlen jeglicher Lungenveränderungen hervorgehoben werden.

Es war aus den schon bei den Meerschweinchenversuchen geltend gemachten Gründen naheliegend, auch bei Kaninchen das Verhalten dieser Tierart gegenüber subduralen und intracerebralen Impfungen mit B.C.G. zu erproben. 12 Versuchstiere erhielten deshalb am 7. 11. 1928 je 0,025 g der 4 B.C.G.-Stämme subdural nach Schädeltrepanation, während 12 anderen die Bacillenemulsion nach der Methode der diagnostischen Lyssaimpfung von Utenkow in die Großhirnrinde injiziert wurde. 3 dieser Versuchstiere scheiden aus, da sie interkurrent an Kaninchensepticämie gestorben sind. 2 Monate nach erfolgter Impfung (am 7. 1. 1929) wurden die ersten, nach einem Jahre die letzten Kaninchen dieser Serie getötet.

Bei den Kaninchen 332, 342, 344, 303, 343 fand sich in der Gegend der Impfstelle und stets in die Trepanationsöffnung vordringend ein Absceß von Hanfkorn- bis Haselnußgröße (Nr. 342 und 303). Die mikroskopische Untersuchung des Absceßleiters ließ dessen Zusammensetzung aus Leukocyten,

Lymphocyten, Epitheloidzellen und Tuberkelbacillen erkennen. Bei Nr. 342 zeigte sich nach dem Abheben des Absceßleiters ein etwa bohnen großes Geschwür in der Großhirnrinde (Abb. 1), während sich in den übrigen Fällen die Hirnsubstanz selbst reaktionslos verhielt: Nr. 332 (Abb. 2), 344, 303, 343. Einzig und allein bei Kaninchen Nr. 332 war ein Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses insofern erfolgt, als sich in der rechten Lunge dieses Tieres zahlreiche weißlich-graue, miliare, vielfach zu größeren knotenförmigen Gebilden konfluierende Knötchen vorfanden, die zum großen Teil bereits verkalkt waren. Die in diesem einen Falle festgestellten tuberkulösen Lungenveränderungen wurden histologisch als in Verkalkung begriffene Tuberkel diagnostiziert, die überwiegend aus epitheloiden Zellen und einzelnen Riesenzellen bestanden. Bei Ziehfärbung waren Tuberkelbacillen zu sehen. Mit Ausnahme des Falles Nr. 332 aber, bei dem sich die eben geschilderten Lungenveränderungen im Anschlusse an die cerebrale Einverleibung des Stammes B.C.G. 8 entwickelt hatten, konnten gelegentlich der Obduktion sonst niemals irgendwelche krank-

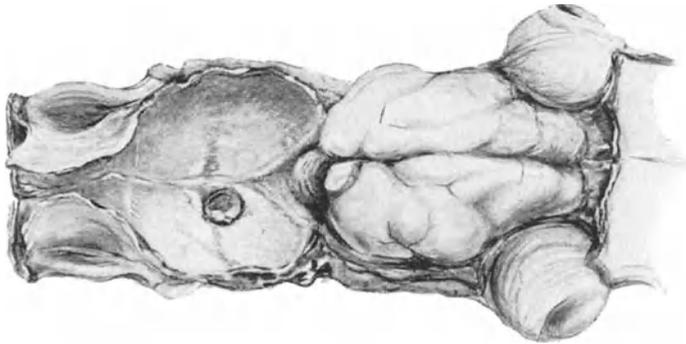


Abb. 2. Kaninchen Nr. 332. 25 mg B.C.G. 8 subdural am 7. 11. 1928. Getötet am 7. 1. 1929. Unbedeutende Eiteransammlung über der Hirnhaut an der Impfstelle. (Die Großhirnrinde und die Meningen unverändert).

hafte Veränderungen von Körperorganen ermittelt werden. Bei den 4 restlichen Tieren 356—359 waren selbst die Impfstellen und deren Umgebung völlig reaktionslos verblieben.

Um einigermaßen eine Vergleichsbasis für die Schwere der Bedingungen vorweisen zu können, unter denen diese Prüfung des B.C.G. am Gehirn der Versuchstiere erfolgt ist, wurden 3 Kaninchen (Nr. 13, 20 und 22) mit je  $\frac{1}{1000}$  mg des virulenten bovinen Stammes Vallée in ganz derselben Weise geimpft, mit dem Unterschiede also, daß hier die Dosis bloß den 25 000. Teil der B.C.G.-Dosis betrug. In allen 3 Fällen fanden sich bei der 2 und 3 Monate später vorgenommenen Obduktion schwerste tuberkulöse Prozesse am Gehirn bzw. an den Gehirnhäuten vor und Generalisation des Krankheitsprozesses in den meisten übrigen Körperorganen (Abb. 3, 4, 5).

Dembinski hat schon 1903 den Nachweis erbracht, daß nach intracerebraler Injektion abgetöteter Tuberkelbacillen Abscesse und Tuberkel an den Meningen hervorgerufen werden, ebenso wie wir dies nun auch nach Einverleibung des B.C.G. sehen. Da diese Veränderungen nach B.C.G.-Impfung im Gehirn bei Anwendung so hoher Dosen, wie die von mir verwendeten, in Erscheinung treten, wobei unter 12 Kaninchen nur bei einem nach der Tötung (Spontanod ist



Abb. 3. Kontrollkaninchen Nr. 13.  $\frac{1}{10000}$  mg virulent. Tbc. bovin. „Vallée“ subdural am 9. 11. 1928, getötet am 18. 1. 1929. Tuberkulöse Meningitis.



Abb. 4. Kontrollkaninchen Nr. 20.  $\frac{1}{10000}$  mg virulent. Tbc. bovin. „Vallée“ subdural am 9. 11. 1928, verendet am 2. 2. 1929. Links Tuberkulose der Gehirnrinde, rechts Schnitt durch eine erkrankte Hemisphäre, den Sitz der Tuberkel in der Hirnrinde kennzeichnend.



Abb. 5. Kontrollkaninchen Nr. 22.  $\frac{1}{1000000}$  mg virulent. Tbc. bovin. „Vallée“ subdural am 9. 11. 1928, getötet am 18. 1. 1929. Tuberkulöse Meningitis.

in keinem Falle eingetreten) ein Fortschreiten des lokal hervorgerufenen Krankheitsprozesses nach der Lunge nachweisbar ist, der aber hier schon zweifellos als regressiv bezeichnet werden muß, dürfte es wohl statthaft sein, hieraus einen Beweis für eine äußerst geringe Pathogenität des B.C.G. abzuleiten.

61 Kaninchen wurden dann noch vom 21.—26. 11. 1928 mit abgestuften Dosen der 4 B.C.G.-Stämme (0,020, 0,010 und 0,005 g) subcutan, intravenös und intraperitoneal behandelt. 5 spontane Verendungsfälle infolge von Kaninchensepticämie und einer an Endometritis purulenta scheidend aus. Bei der innerhalb Jahresfrist vorgenommenen Tötung der noch verbliebenen 56 Tiere wurden nur bei den bis zum 5. Monate nach der Impfung untersuchten Kaninchen



Abb. 6. Knötchen an den serösen Häuten der Hoden nach intratesticulärer Impfung mit 20 mg B.C.G. 8 am 10. Tage nach der Injektion. Kaninchen 94.

in verschiedenen Organen (Lunge, Leber, Netz) wenige kleine, meist nur vereinzelte Knötchen angetroffen, während sämtliche Organe der später getöteten Kaninchen gänzlich frei waren von derartigen Befunden.

Eine intratesticuläre Impfung mit je 20 mg des Stammes B.C.G. 8 wurde am 3. 12. 1928 bei 6 Kaninchen ausgeführt, von denen das Tier Nr. 94 am 2. 1. 1929 an Kaninchensepticämie interkurrent verendet ist, bei dem sich unter der Tunica vaginalis communis 11 Knötchen von Hirsekorn- bis etwa Linsengröße fanden (Tuberkelbacillen positiv) (Abb. 6). Die übrigen 5 Tiere zeigten sich gesund und auch die Hoden und deren bindegewebige Hüllen wiesen keine Veränderungen auf.

Ehe die Schilderung der weiteren Versuche fortgesetzt wird, soll hier einer Bemerkung Raum gegeben werden, die deshalb von Wichtigkeit erscheint, weil sie in Übereinstimmung steht mit der von verschiedenen Seiten gemachten Beobachtung, daß Schädigungen der Gesundheit der Versuchstiere (z. B. Erkältungen, Hunger usw.) eine Virulenzsteigerung des B.C.G. nicht zur Folge

haben. Sämtliche Versuchstiere der eben durchgesprochenen Reihen hatten nach vollzogener Vorbehandlung mit dem B.C.G. den außerordentlich strengen Winter 1928–29 mit Außentemperaturen bis zu  $-30^{\circ}\text{C}$  zu überdauern, bei denen infolge Frostgebrenchen in den Heizanlagen eine Beheizung unserer Kleintierstallungen unmöglich geworden war, wodurch sich sogar zahlreiche Erfrierungsfälle in unseren Kleintierbeständen ereigneten. Auch die Futterbeschaffung war damals infolge des Stockens aller Zufuhren unmöglich geworden, so daß die Tiere zeitweilig dem Hunger preisgegeben werden mußten. Diese enorme Kälteeinwirkung zusammen mit länger dauerndem Hungern hatte also bei den B.C.G.-geimpften Kleintieren den Ablauf der Erscheinungen nach der Impfung in keiner Weise ungünstig beeinflußt.

#### Versuche an weißen Mäusen.

24 weiße Mäuse (Gewicht 15–20 g) wurden am 2. 2. 1929 in 2 Gruppen zu 12 Stück mit je 10 mg B.C.G. 8 geimpft, die eine Hälfte subcutan, die andere Hälfte intraperitoneal. Tötung am 4. und 5. 5. 1929. Von den subcutan geimpften Mäusen zeigte nur eine hämorrhagische Enteritis, die anderen erwiesen sich durchwegs gesund. Die intraperitoneal geimpften Mäuse waren an den serösen Häuten der verschiedenen Bauchorgane mit vereinzelt kleinsten Knötchen behaftet, in denen zwar Tuberkelbacillen nicht nachgewiesen werden konnten, die aber ganz den bei den übrigen Versuchstieren nach intraperitonealer Impfung auftretenden knötchenförmigen Serosenveränderungen sowohl makroskopisch als auch histologisch (Epitheloid- und Riesenzellen) entsprachen.

#### Versuche an weißen Ratten.

Diese Versuche an einer Reihe von bloß 10 Tieren vorgenommen, führten zu einem Ergebnis, das insofern bemerkenswert ist, als es beinahe Anlaß zu einer unrichtigen Beurteilung der Wirkung des B.C.G. gegeben hätte. 5 Tiere waren am 3. 4. 1929 mit je 20 mg B.C.G. 8 subcutan injiziert worden.

Ratte 5 ist am 18. 11. 1929 (nach  $7\frac{1}{2}$  Monaten) spontan verendet. Bei der Obduktion stellte sich heraus, daß die Lungen- und die Bronchiallymphknoten anscheinend von höchstgradigen tuberkulösen Prozessen ergriffen waren. Der Spitzen- und Mittellappen der rechten Lunge war derb infiltrierte, von zahlreichen graugelblichen, punktförmigen bis erbsengroßen, vielfach zusammenfließenden Knoten durchsetzt. Ebenso saßen am Übergange des Vorderlappens zum Hauptlappen linkerseits im Lungenparenchym viele linsengroße, derb infiltrierte Knötchen (Abb. 7). Bei der Untersuchung von Ausstrichen aus dem erkrankten Lungengewebe auf Tuberkelbacillen fanden sich keine säurefesten Stäbchen (Übertragungsversuche s. später). Die 4 übrigen, subcutan geimpften Ratten wurden sogleich getötet und untersucht, wobei folgendes festgestellt werden konnte:

Ratte 1: Im rechten Spitzen- und Mittellappen der Lunge erbsengroße, im Mittellappen zu etwas größeren Herden zusammenfließende gelbliche Knoten von derbelastischer Konsistenz. Der ganze rechte Spitzenlappen stark vergrößert und deformiert, derb infiltrierte.

Ratte 2: Der vordere Anteil des rechten Spitzenlappens der Lunge vergrößert, derb infiltriert, von knotenförmigen, gelben Herden durchsetzt. Milz leicht vergrößert.

Ratte 3: In der rechten Lungenhälfte, die ödematös erscheint, vereinzelte, verstreut liegende, punktförmige, gelblichgraue Herde.

Ratte 4: Die ganze Lunge ödematös, weist besonders in ihren vorderen Anteilen gelblichgraue Knötchen auf (Milztumor).

Wie die histologische Untersuchung der Lungenveränderungen dieser Ratten zeigte, handelte es sich in diesen Fällen nicht um tuberkulöse Prozesse, sondern um eitrig Bronchopneumonien, in besonders ausgedehntem Maße bei Ratte 5. Bei diesen Tieren war es auch zu Nekrosen im Bereiche der knotenförmigen Infiltrate gekommen, die makroskopisch den Eindruck verstärkten, daß es sich um Tuberkulose handeln könnte. In Kulturversuchen wurden aus den erkrankten Lungenteilen verschiedenartige Bakterien, aber keine Tuberkelbacillen gezüchtet. Übertragungsversuche mit den erkrankten Organen bei Meer-schweinchen und Kaninchen blieben ergebnislos.

Bei den 5 gleichfalls am 3. 4. 1929 mit 20 mg B.C.G. intra-peritoneal geimpften, von den subcutangeimpften aber getrennt gehaltenen Ratten, die gleichzeitig mit der vorangeführten Gruppe getötet worden waren, waren pathologisch-anatomische Veränderungen irgendwelcher Art überhaupt **nicht** vorhanden.

Das Ergebnis dieser Rattenversuche beweist neuerlich, wie notwendig die Vornahme histologischer Untersuchungen beim Experimentieren mit Tuberkulose ist, wenn man Fehldiagnosen vermeiden will.

#### Versuche an Ziegen.

In Ergänzung zu den von mir seinerzeit veröffentlichten Versuchen an Zickeln, wonach dieselben der Einverleibungsart des B.C.G. entsprechend lokalisierte, mehr oder weniger deutliche Symptome einer tuberkulösen Erkrankung im Gefolge der Injektion gezeigt haben, wurden am 26. 9. 1929



Abb. 7. Ratte 5. Subcutan mit 20 mg B.C.G. 8 geimpft, spontan nach 7 $\frac{1}{2}$  Monaten verendet. Die Lungenveränderungen, die den Eindruck einer Tuberkulose erwecken, sind als eitrig Bronchopneumonie, anscheinend polybakteriellen Ursprungs, sichergestellt worden.  
Keine Tuberkulose!

abermals 6 zwei Monate alte Ziegen mit je 50 mg B.C.G., aufgeschwemmt in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung, geimpft. Nr. 43, 44, 47, 49 intraperitoneal, Nr. 46 und 48 intravenös. Für die Impfung gelangte hier eine üppig gewachsene 13tägige Kultur des Stammes B.C.G. 8 zur Anwendung.

Bei beiden intravenös mit B.C.G. behandelten Tieren 4 Wochen nach der Impfung eine beträchtliche, mehrere Wochen andauernde Steigerung der Körpertemperatur; Nr. 46 bis auf  $41,5^{\circ}\text{C}$ , Nr. 48 bis  $41,2^{\circ}\text{C}$  (Abb. 8 und 9). Dabei wurde auch Husten wahrgenommen. Der Zustand der beiden Ziegen besserte

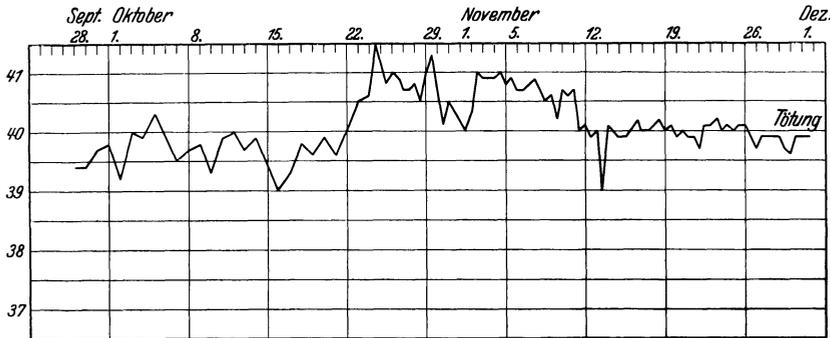


Abb. 8. Ziege Nr. 46.

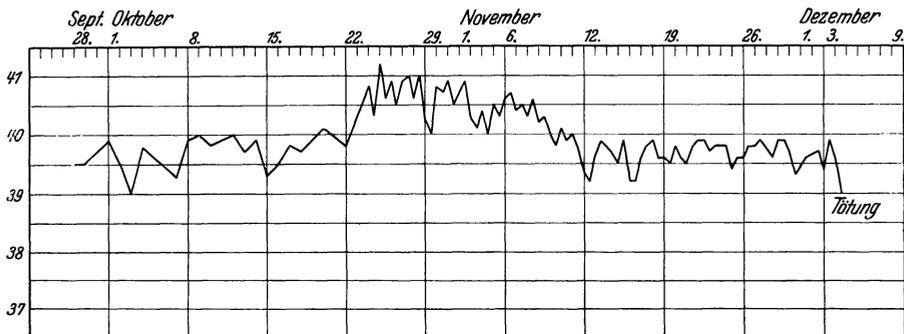


Abb. 9. Ziege Nr. 48.

sich aber wieder. Deshalb erschien es nicht ungerechtfertigt, bei der Obduktion am 2. 12. 1929 mit der Möglichkeit der Auffindung von Lungenveränderungen zu rechnen, die eventuell auf dem Wege der Infektion im Gefolge der Vaccineimpfungen entstanden sein könnten. Es fanden sich aber in beiden Lungen makroskopisch nur graubraune, derbe, bronchopneumonische Infiltrate, und zwar bei Nr. 46 in den Vorderlappen und in den vorderen Anteilen der Hauptlappen, bei Nr. 48 ebenfalls solche, aber bloß im rechten Herzlappen der Lunge und leichte Schwellung der Bronchiallymphknoten. Anscheinend keine Tuberkulose der Lunge. Bei Nr. 46 konnte bei der Untersuchung der übrigen Körperorgane keinerlei Befund erhoben werden. Nr. 48 zeigte bloß an der Zwerchfellfläche der Leber über der Leberkapsel am Übergang des linken in den rechten Hauptlappen ein graugelbes, flaches, etwa linsengroßes Knötchen

und bindegewebige Filamente in der Umgebung desselben auf der Leberkapsel (Abb. 10).

Von den intraperitoneal geimpften Ziegen war Nr. 43 ohne Befund, Nr. 44 zeigte an der Zwerchfellfläche der Leber unmittelbar unter der Kapsel des linken Leberlappens zwei kleinlinsengroße, derbe, aus einer bindegewebigen Hülle leicht ausschälbare Knötchen, Nr. 47 am Netz, auf der Leber- und Milzkapsel sowie am Bauchfellüberzug des Zwerchfells mehrere miliare bis linsengroße graugelbe, größtenteils total verkalkte Knötchen. Daneben zahlreiche grauweiße bindegewebige Filamente (als Ausdruck einer chronischen Peritonitis), besonders reichlich und dicht stehend am Zwerchfell, an der Zwerchfellfläche der Leber und an der Pansenserosa (Abb. 11 und 12). Ziege Nr. 49 wies die

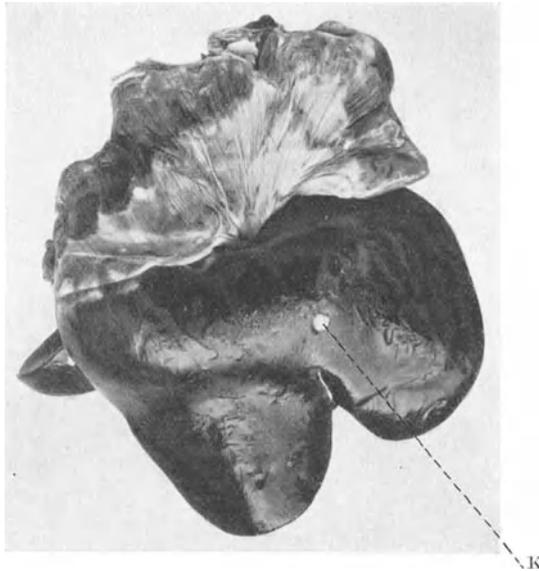


Abb. 10. Leberknötchen (K), nahezu vollständig verkalkt. Ziege Nr. 48. Intravenös mit 50 mg B.C.G. 8 geimpft am 26. 9. 1929. Getötet am 2. 12. 1929.

gleichen Veränderungen auf wie das vorhergehende Tier, nur in bedeutend spärlicherem Ausmaße.

Milztumor wurde in keinem Falle beobachtet.

Erst bei der histologischen Untersuchung zeigte sich, daß in den Lungen der beiden intravenös mit B.C.G. behandelten Ziegen Nr. 46 und 48 doch spärliche Epitheloidzellentuberkel vorhanden waren, die der makroskopischen Untersuchung entgangen sind. Riesenzellen waren hier nicht zu finden und ebenso blieb die Suche nach Tuberkelbacillen vergeblich.

Die minimalen Leberveränderungen bei den intraperitoneal geimpften Ziegen erwiesen sich bei der histologischen Untersuchung übereinstimmend gleichfalls als Epitheloidzellentuberkel, bei denen das Auftreten von Riesenzellen vermißt wurde. Tuberkelbacillen waren nicht nachzuweisen. Die Tuberkel der Lebern dieser Tiere erlangten zwar zuweilen größte Ausdehnung, waren zentral meist der Nekrose anheimgefallen, befanden sich aber schon durchwegs im Stadium weit vorgeschrittener Verkalkung.

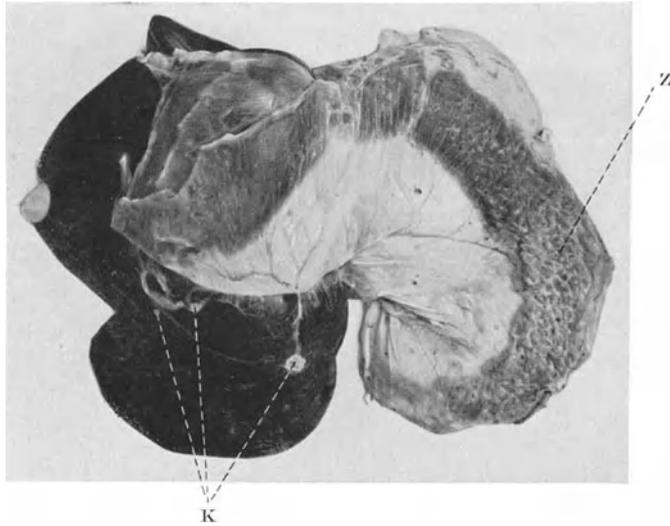


Abb. 11. 3 verkalkte Leberknötchen (K) und bindegewebige Filamente (Z) am Zwerchfell  
2½ Monate nach intraperitonealer Impfung mit 50 mg B.C.G. 8 bei Ziege Nr. 47.

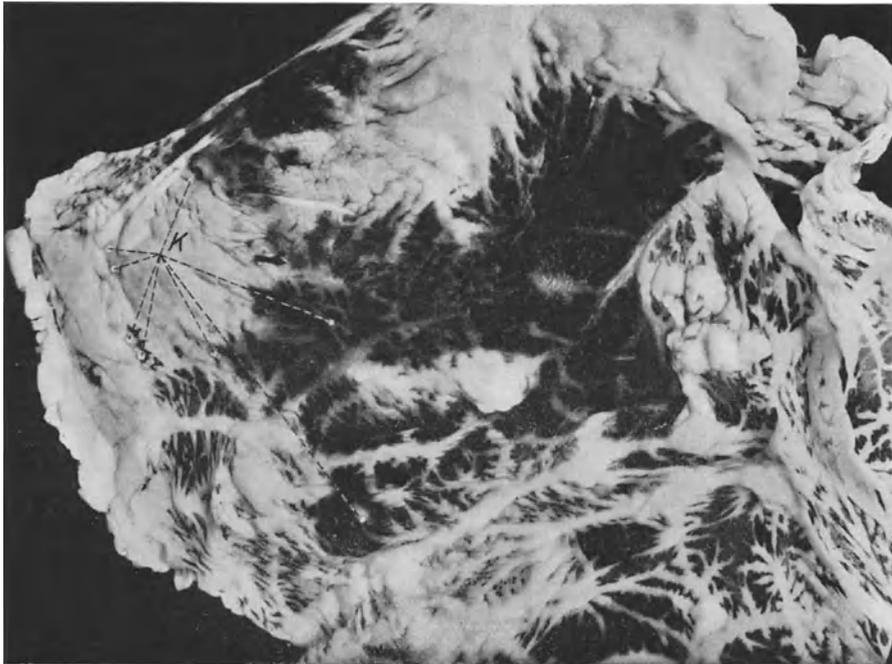


Abb. 12. Verkalkte Knötchen (K, zum Großteil miliar) im Netz. Ziege Nr. 47 intraperitoneal  
geimpft mit B.C.G.

### Versuche an Katzen.

2 Katzen wurden am 28. 11. 1928 gleichfalls in die Versuche einbezogen. Eine von ihnen mit 20 mg B.C.G. 8 intravenös geimpft und am 4. 3. 1929 getötet, zeigte überhaupt keine sichtbaren Veränderungen. Bei der anderen, die zur gleichen Zeit intraperitoneal geimpft und am 4. 3. 1929 getötet worden war, fand sich im Netz an der vermutlich beim Einstechen von der Spitze der



Kn

Abb. 13. Katze intraperitoneal geimpft mit 20 mg B.C.G. 8 am 28. 11. 1928, getötet am 4. 1. 1929. Ein vollkommen verkalkter Knoten (Kn) im Netz.

Injektionsnadel getroffenen Stelle ein etwa haselnußgroßer, gelblicher, vollständig verkalkter Knoten mit rauher, griesiger Oberfläche. Sonst ohne Befund (Abb. 13).

### Versuche an Hunden.

Infektionsversuche, vorgenommen am 3. 1. 1929 bei 4 Hunden. 2 Hunde intravenös, 2 andere intraperitoneal geimpft mit je 0,025 g B.C.G. 8. Die beiden intraperitoneal geimpften Hunde wurden am 3. 6. 1929 vertilgt. Bei der Sektion der Kadaver wurde nicht das mindeste Anzeichen einer Erkrankung gefunden. Die zwei intravenös geimpften Hunde wurden bis zum 19. 12. 1929 am Leben belassen und auch deren Autopsie förderte keine pathologischen Veränderungen irgendwelcher Körperorgane zutage.

### Versuche an Kälbern und Großrindern.

Zunächst sollen hier die Versuche an 5, von tuberkulosefreien Kühen stammenden Kälbern mit Doppelimpfungen erwähnt werden, bei denen jedem der Tiere 0,050 g B.C.G. 8 subcutan und außerdem die gleiche Menge des Impfstoffes intravenös (zusammen also 0,10 g) einverleibt wurden. Eine Schädigung des Allgemeinbefindens war nicht zu beobachten. Munterkeit und Sauglust der Kälber, die vortrefflich gediehen, blieben unverändert. Bloß an der Stelle der subcutanen Impfung am Trierl entwickelte sich je eine etwa nußgroße Anschwellung im Anschluß an die Impfung. Späterhin blieb nur noch ein haselnußgroßer, derber Knoten an der Impfstelle zurück. Bei der Beschau der nach 3 Monaten geschlachteten Kälber zeigte sich, daß sämtliche Körperorgane frei von Veränderungen geblieben waren.

Eine bei 3 Kälbern an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommene Verfütterung von je 0,050 g B.C.G. 8 (Gesamtdosis 0,15 g) wurde völlig reaktionslos vertragen. Bei der 5 Monate später erfolgten Schlachtung befanden sich diese Tiere gleichfalls in einem Zustande bester Gesundheit.

Hier wären auch jene Beobachtungen anzuführen, die seitens der Tierärzte in der Praxis bei der probeweisen Durchführung der B.C.G.-Schutzimpfungen in tuberkuloseverseuchten Rinderbeständen Österreichs an bisher mehr als 1000 Kälbern gemacht werden konnten. Ohne eine einzige Ausnahme lauten die auf eine Rundfrage einlangenden Auskünfte übereinstimmend dahin, daß die neugeborenen Kälber die subcutanen Impfungen vorzüglich vertragen und nur in der vorhin angegebenen Weise mit Bildung eines unansehnlichen Knotens an der Impfstelle reagieren. Bei der nach einem Jahr zur Durchführung kommenden Revaccination vermissen die Impftierärzte häufig selbst das Auftreten einer derartig minimalen Reaktion vollständig. Die Entwicklung und der Gesundheitszustand der so schutzgeimpften Kälber wird im Vergleiche zu den ungeimpften Kontrolltieren günstig beurteilt. Doch soll darauf erst bei Besprechung der Ergebnisse der B.C.G.-Impfungen in der Praxis näher eingegangen werden.

Eine Wahrnehmung, die wir oft gemacht haben, soll hier vermerkt werden. Die subcutane Impfung mit B.C.G. löst bei Kälbern häufig etwa in der 3. Woche nach der Injektion des Impfstoffes ein Ansteigen der Körpertemperatur auf 40° C und darüber aus. Die erste Fieberzacke fällt oftmals in die Zeit zwischen dem 15. und 18. Tag. Binnen wenigen Tagen sinkt die Temperatur wieder zur Norm ab, zuweilen aber ist auch noch späterhin, selbst erst nach einigen Monaten, ein zweites Mal eine kurz dauernde Temperaturerhöhung zu verzeichnen, die aber bei weitem nicht so konstant eintritt wie das erste Mal. Von den 46 Großrindern, die der Prüfung mit B.C.G. unterzogen wurden, erhielten 44 Tiere je eine Dosis von 50 bzw. 100 mg. Die beiden zuletzt in diesen Versuch einbezogenen Großrinder, die Kühe Nr. 7 und 9, wurden mit der ausnehmend hohen Dosis von je 250 mg B.C.G. 8 intravenös behandelt. Die hierzu verwendete Kultur war am 29. 1. 1929 angelegt und, da sie bis zum 11. 2. 1929 üppig gewachsen war, an diesem Tage verimpft worden.

Nr. 7, Pinzgauer, und Nr. 9, Gelbscheck, beide 7 Jahre alt, blieben bis zum 25. 11. 1929 in Beobachtung, an welchem Tage sie geschlachtet wurden. Während der ganzen Beobachtungszeit, die sich auf mehr als 9 Monate erstreckte, war niemals im Allgemeinbefinden der beiden Tiere eine wesentliche Änderung zu

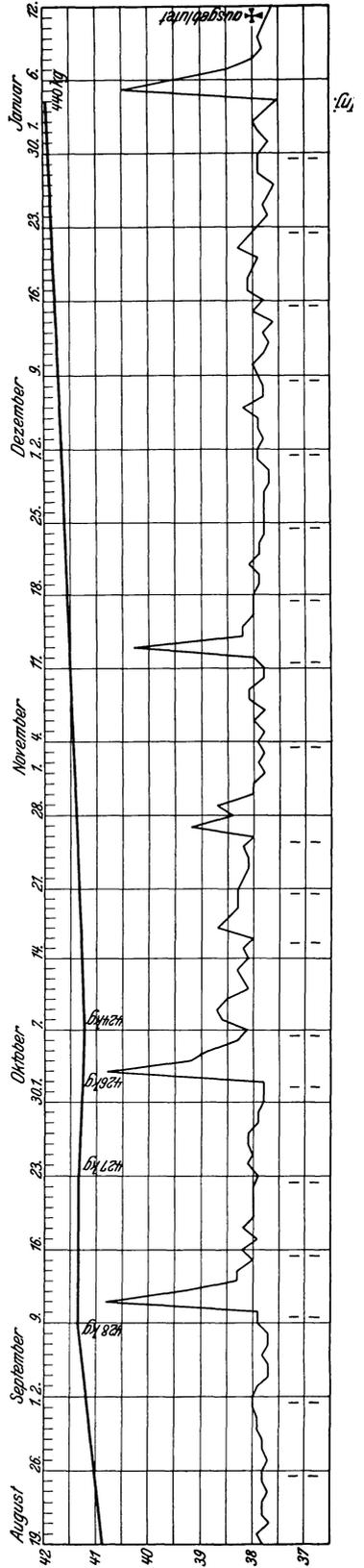
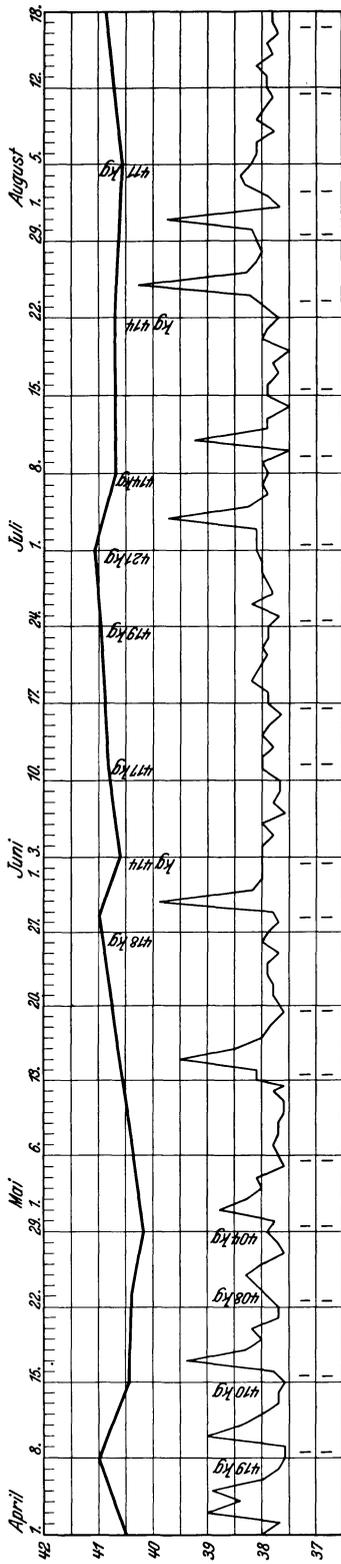
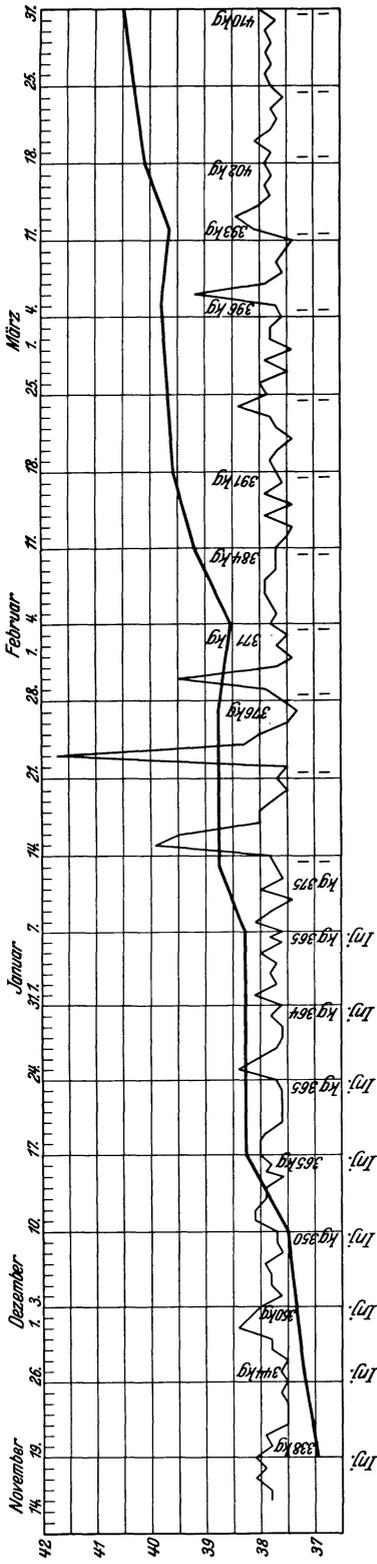
konstatieren. Bei Kuh Nr. 7 stellte sich in der Zeit vom 25. 2. bis 2. 3. eine Temperaturerhöhung ein, die vor dem Abfall zur Norm  $40^{\circ}\text{C}$  erreicht. Vom 26. auf den 27. 7. 1929 erfolgt noch eine einmalige Steigerung der Körpertemperatur auf  $39,8^{\circ}\text{C}$ . Die Temperatur von Kuh Nr. 9 bewegt sich unausgesetzt in normalen Grenzen. Das Körpergewicht betrug bei Nr. 7 zu Beginn des Versuches 435 kg und stieg bis 520 kg, bei Nr. 9 von anfänglich 330 kg bis auf 441 kg vor der Schlachtung. Bei der Obduktion waren außer geringfügigen, durch Leberegel bedingten Veränderungen bei Rind Nr. 9 keine pathologischen Befunde zu erheben. Diese beiden Rinder hatten also die intravenöse Injektion der hohen Dosis von B.C.G. ohne sichtbare Reaktion ertragen. Die anderen 44 mit niedrigeren Dosen des B.C.G. behandelten Großrinder verhielten sich klinisch und pathologisch-anatomisch vollkommen symptomlos.

### Versuch am Pferd.

Ein achtjähriger Schimmelwallach „Salto“, der am 14. 11. 1926 eingestellt worden war, erhielt 33 subcutane und intravenöse Injektionen von B.C.G. 8 steigend von 10 mg bis zu 1 g in einem Zeitraume von  $11\frac{1}{2}$  Monaten. (Das Serum dieses Pferdes war für spezielle Untersuchungen bestimmt.) Schon nach den ersten 3 Injektionen in den Dosen von 10, 20 und 25 mg der Kultur traten nur wenige Stunden dauernde, aber sehr ansehnliche Steigerungen der Körpertemperatur ein. Das Maximum betrug  $41,8^{\circ}\text{C}$  (s. Abb. 14)! Auch nach den folgenden intravenösen Injektionen der Kultur erfolgte fast immer rapider Anstieg und Abfall der Körpertemperatur des Pferdes in einer einzigen Zacke. Es wurden aber nur mehr höchstens  $40,3^{\circ}\text{C}$  erreicht. Das Allgemeinbefinden des Pferdes ließ keine Störungen erkennen. Sein Körpergewicht war während der Behandlungszeit ständig im Zunehmen (von 338 kg anfänglich auf 440 kg bei der Schlachtung), so daß die Gesamtgewichtszunahme in den  $11\frac{1}{2}$  Monaten 102 kg betrug, was am zerlegten Tier in einer enormen allgemeinen Verfettung zum Ausdrucke kam.

Das an verschiedenen Körperstellen in der Unterhaut zur Entwicklung gekommene Fettpolster mußte als pathologisch gedeutet werden. Auch die das Pferd verarbeitenden Fleischhauer erklärten, daß ihnen ein derart verfettetes Tier noch nicht untergekommen sei. Messungen der Fettschicht an Einschnitten in der Bauchwand und am Kamm ergaben eine Dicke des Fettpolsters von  $5-9\frac{1}{2}$  cm. Die Nieren und Lymphknoten waren in den sie umhüllenden Fettmassen nur schwer auffindbar.

An der rechten Halsseite im Unterhautbindegewebe, entsprechend der Injektionsstelle der letzten vor 8 Tagen erfolgten Impfung mit 1 g B.C.G., eine etwa 1 Schillingstück große vereiterte Fläche, die sich in den Stichkanal der Injektionsnadel fortsetzt. Von dieser Stelle konnten etwa 5 ccm dünnflüssigen, grüngelben Eiters gesammelt werden. An der korrespondierenden Stelle der linken Halsseite, woselbst vor 14 Tagen  $\frac{1}{2}$  g B.C.G. subcutan injiziert worden war, in der Subcutis ein etwa haselnußgroßer Absceß, dicken, bröckeligen, mehr grauweißen Eiter enthaltend. An der Lungenpleura zahlreiche, oberflächlich sitzende, teils vereinzelt, teils in Gruppen auftretende, submiliare bis hirsekorngroße, teils himbeerfarbige, teils grauweiße Knötchen, die der Lungenpleura beim Abtasten mit der Hand eine rauhe Beschaffenheit verleihen. Auch im Lungengewebe aller Lungenlappen verstreut, zahlreiche grauspeckige



Knötchen mit einem hellen, oft unregelmäßig begrenzten Zentrum, einzelne eben noch sichtbar und fühlbar, andere bis über stechnadelkopfgroß. Die bronchialen und mediastinalen Lymphknoten vergrößert und ödematös. An den beiderseits vom Kehlkopf seitlich zum Aryknorpel ziehenden Schleimhautfalten bis kleinlinsengroße, verkalkte Knötchen. Alle übrigen Organe ohne Befund. Pathologisch-anatomische Diagnose: Adipositas generalisata, Lungentuberkulose. In mikroskopischen Ausstrichen aus Lungenknötchen und Absceßteiler von den Impfstellen, nach Ziehl-Neelson gefärbt, reichlich Tuberkelbacillen (Abb. 16 und 17). (S. auch Abschnitt 5, Histologie [Abb. 29 und 30].)

Wir sehen also, daß wir häufig bei Versuchstieren, die verschiedenen Tierarten angehören, durch bestimmte Einverleibungsarten der B.C.G.-Kulturen Veränderungen an Körperorganen hervorzurufen vermögen, die unverkennbar tuberkulöser Art sind. Dieser Umstand an sich berechtigt uns aber nicht, hieraus schon ein Gefahrenmoment für die praktische Durchführbarkeit von B.C.G.-Impfungen abzuleiten.

Welche Aufgabe strebt der Veterinär in der Praxis an mit einer Tuberkulose-schutzimpfung zu erfüllen? Er wird vor allem dem häufigsten Vorkommnis gerecht zu werden und die neugeborenen Kälber in stark mit Tuberkulose verseuchten Rinderbeständen im Interesse einer tuberkulosefreien Aufzucht vor den Auswirkungen der sie bedrohenden tuberkulösen Infektionen zu bewahren versuchen. Gegebenenfalls wird es sich auch darum handeln, kostbare Exemplare exotischer Wildtierarten, beispielsweise in Menagerien, prophylaktisch gegen Tuberkulose zu behandeln. Mit welchen Mitteln will er das erreichen, sofern er sich der B.C.G.-Impfungen bedient? Nicht etwa durch quälend gesuchte, künstlich zu einem Höchstmaß gesteigerte, schwerste Bedingungen, wie intravenöse, intraperitoneale, cerebrale und dergleichen Impfungen in Überdosierungen, sondern einfach durch subcutane Injektion von 50 mg B.C.G.

Auf Grund meiner nahezu fünfjährigen Erfahrungen, die mir die eingehende und vielseitige Beschäftigung mit diesem Problem eingetragen hat, halte ich es für ausgeschlossen, daß sich mit einer derartig bemessenen Dosis und bei dieser Einverleibungsart irgendwelche üble Folgen, wie etwa eine progrediente Impftuberkulose, bei den so behandelten Kälbern und Großtieren einstellen könnte.

Es muß übrigens erneut hervorgehoben werden, daß Dembinski, C. Sternberg u. a. nach Verimpfung von abgetöteten Tuberkelbacillen ebenso die Entstehung von Tuberkeln und Abscessen beobachteten. Ferner ist daran zu erinnern, daß wir bei anderen Vaccinationen sogar einen bestimmten Virulenzgrad des Virus fordern, ehe wir an eine praktische Verwertung schreiten. So muß Milzbrandvaccin II nach Pasteur Maus und Meerschweinchen töten, wenn wir es für die Rinderimmunisierungen mit Erfolg verwenden wollen. Ähnlich verhält es sich bei der Schweinerotlaufkultur, beim Impfstoff gegen den Rauschbrand der Rinder, bei der Lungenseuche- und Pockenlymphe, Schweinepest, Rinderpest und bei einer ganzen Reihe anderer Impfstoffe. Wird hier nicht vielmehr stets ein minimaler Bruchteil von üblen Zufällen nach den Impfungen in der Praxis bewußt mit in den Kauf genommen, mit Rücksicht darauf, daß sich diese Impfungen, trotz eines gewissen Gefahrenmomentes, für die große Masse der Impflinge doch immer zum Besten auswirken? Das soll aber keines-

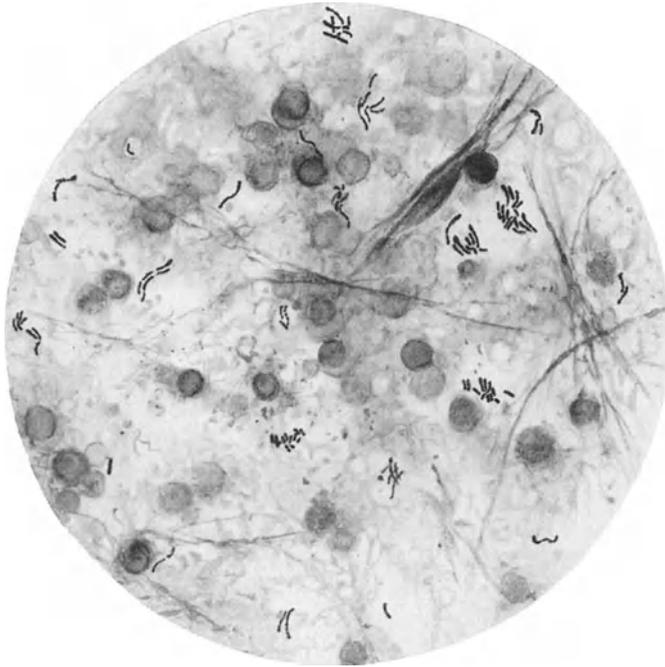


Abb. 15. Pferd „Salto“ subcutan und intravenös mit B.C.G. 8 behandelt. Lungenknötchen, Ausstrich, Ziehlfärbung. Zeiß  $\frac{1}{12}$  homog. Immersion, Ok. 6.

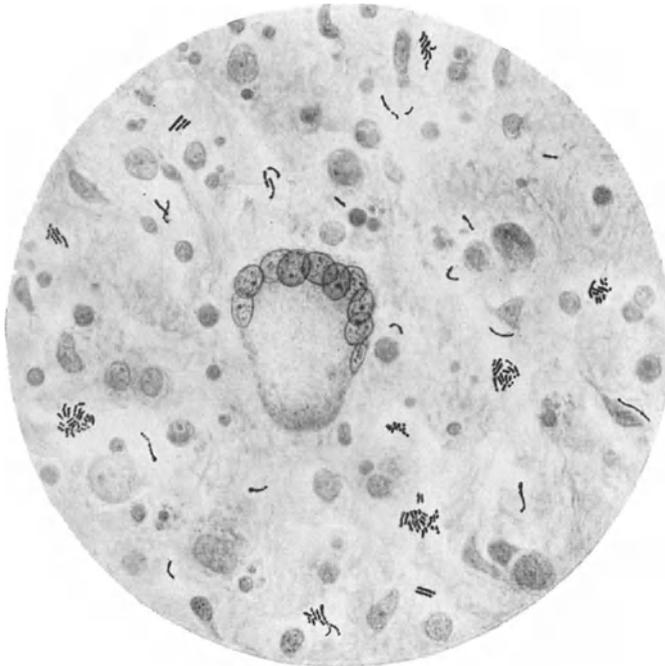


Abb. 16. Derselbe Fall. Lungenknötchen, Schnittpräparat, Tuberkelbacillenfärbung. Zeiß  $\frac{1}{12}$  homog. Immersion, Ok. 6.

wegs heißen, daß wir etwa ohne weiteres über etwaige üble Folgen irgendeines Tuberkuloseschutzimpfungsverfahrens hinwegsehen können oder sollen.

Aufgabe des vorliegenden zusammenfassenden Berichtes ist vor allem die Erörterung der Frage, ob und unter welchen Umständen eine Anwendung der B.C.G.-Impfungen für die Veterinärpraxis in Betracht zu ziehen ist, nachdem wir die vorangeführten Befunde bei Laboratoriumsversuchen nun schon wiederholt und eingehend studiert haben. Diese Frage muß nach meinen Erfahrungen schon an dieser Stelle vorweg im günstigen Sinne beantwortet werden. Weshalb, wird in den folgenden Abschnitten darzustellen versucht.

### **Rückübertragungsversuche.**

#### **Beeinflussen Tierpassagen die Virulenz des B.C.G.?**

Die Möglichkeit einer gelegentlichen künstlichen Übertragung der durch verschiedenartige Verimpfung von B.C.G.-Kulturen bei Versuchstieren hervorgerufenen pathologischen Prozesse auf weitere Versuchstiere ist schon seit längerem bekannt. Diese an sich gewiß ungemein interessante Tatsache würde aber eine besondere Tragweite erlangen, sofern sich erweisen ließe, daß damit auch eine Änderung der Virulenz des B.C.G. Hand in Hand geht.

Als Material für meine unter Bedachtnahme darauf durchgeführten Versuche von Tierpassagen dienten mir einzelne, aus den verschiedenen Organen von mit B.C.G. behandelten Versuchstieren herausgeschnittene Knötchen verschiedener Altersstufen, sofern dieselben entsprechende Größe aufwiesen, sowie auch kleinste, in Gruppen angeordnete miliare und submiliare Knötchen und Eiter von den unter der Haut befindlichen Impfstellen einzelner Versuchstiere. Dieses Material wurde mit physiologischer NaCl-Lösung feinst emulgiert und bei gesunden Versuchstieren in verschiedener Weise injiziert. Außerdem wurden Kulturen aus derartigen Veränderungen für Passageversuche verwendet.

Schon in meiner ersten Veröffentlichung berichtete ich über das Ergebnis meiner in 20 Fällen vorgenommenen Rückübertragungsversuche auf Meerschweinchen und Kaninchen, die siebenmal gelungen ist und über die Reinzüchtung von Kulturen aus den Organteilen von mit B.C.G. geimpften Laboratoriumstieren. Seither habe ich derartige Versuche oftmals mit Erfolg durchgeführt und ein besonderes Augenmerk hierbei den Virulenzverhältnissen zugewendet.

Meine schon seinerzeit ausgesprochene Vermutung, wonach die häufig vermerkten graduellen Unterschiede in den Organveränderungen so behandelter Versuchstiere nicht nur von der Menge der einverleibten Bacillen abhängen dürften, sondern vielmehr auch vom Alter der an die Versuchstiere verimpften Bacillen, scheint durch die neuerlichen Versuchsergebnisse eine weitere Stütze zu erfahren.

Passagen mit Material von subcutan mit B.C.G. geimpften Meerschweinchen wurden achtmal, aber bloß zweimal mit Erfolg versucht. Weder der Eiter aus den Leistenlymphknoten des verendeten Tieres Nr. 17, noch Organemulsionen der getöteten Tiere Nr. 7, 13, 21, 24 und 25 bedingten nach intraperitonealer Verimpfung auf Meerschweinchen die Entstehung tuberkulöser Prozesse, auch nicht im geringsten Ausmaße. Hingegen gelang die Kultur auf Kartoffelnährböden aus dem Lymphknoteneiter von Nr. 17 und 19, deren subcutane und

intraperitoneale Injektion in Einzeldosen von 25 mg bei 4 Meerschweinchen und 4 Kaninchen wieder nur in beschränktem Ausmaße Läsionen hervorrief, wie wir sie nach B.C.G.-Impfungen anzutreffen pflegen, aber nur bei der binnen 5—8 Wochen getöteten Hälfte der Tiere, wogegen die 4 restlichen, nach 6 Monaten getöteten, hiervon gänzlich frei waren. Absceßleiter von der Impfstelle des Meerschweinchens 24 führte nach intraperitonealer Impfung bei der gleichen Tierart zu Knötchenbildung an den Serosen der Bauchorgane.

Einen in seiner Auswirkung nicht recht erklärlichen Ausgang nahm ein Passageversuch mit Eiter aus einem Leistenlymphknoten des subcutan mit B.C.G. behandelten Meerschweinchens Nr. 29 (s. S. 785). Dieses Meerschweinchen war, wie bereits angegeben, am 15. 10. 1928 mit 0,025 g B.C.G. subcutan geimpft worden und ist nach 6 Wochen spontan verendet. Der in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmte Lymphknoteneiter dieses Tieres wurde am 28. 11. 1928 zu gleichen Teilen bei 3 Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, die bis zum 3. 4. 1929 am Leben blieben. An diesem Tage verendete plötzlich eines dieser Meerschweinchen Nr. 256, das sich schon durch längere Zeit krank gezeigt hatte. Die Autopsie förderte bei diesem Tiere Veränderungen an den Körperorganen zutage, die als schwere, generalisierte Tuberkulose (Lungen-, Leber-, Milz- und Lymphknotentuberkulose) bezeichnet werden müssen, wie wir sie nach virulenten Infektionen zu sehen pflegen.

Auch die histologische Untersuchung bestätigte diese Diagnose. In den genannten Organen fanden sich Epitheloidzellentuberkel mit verhältnismäßig zahlreichen, großen und vielkernigen Riesenzellen. In Lunge und Leber waren die Tuberkel zum Teil zentral nekrotisch (starker Kernzerfall), in der Milz erlangten die nekrotischen Partien, die miteinander vielfach konfluieren, größere Ausdehnung. In den Lungenveränderungen war der Charakter einer tuberkulösen Pneumonie vorherrschend. Mittels Ziehlfärbung konnte in mikroskopischen Schnitten festgestellt werden, daß die Tuberkelbacillen in der Milz zwar nur spärlich, hingegen in Lungen und Leber in großen Massen vorhanden waren.

Die beiden anderen Meerschweinchen Nr. 133 und 157 wurden am 3. 4. 1929 getötet und zeigten sich vollkommen frei von Krankheitserscheinungen. Es war also von den 3 Passagetieren dieses Versuches nur Tier Nr. 256 schwerst infiziert befunden worden und es war anzunehmen, daß eine Weiterimpfung der sichtlich tuberkelbacillenreichen Organemulsionen dieses Versuchstieres mit Erfolg vorzunehmen sein wird. Diese Annahme hat sich aber merkwürdigerweise nicht bestätigt, denn es sind 6 weitere Passagetiere (Meerschweinchen 71, 54, 15 und Kaninchen 37, 44 und 49), geimpft mit Organemulsion von Meerschweinchen Nr. 256 am 4. 4. 1929, bis zum 17. 4. 1930 gesund und nach ihrer Tötung an diesem Tage zur Gänze frei von pathologisch-anatomischen Veränderungen jedweder Art befunden worden.

Von 16 innerhalb 7—9 Wochen nach der subcutanen Impfung mit B.C.G. getöteten Kaninchen, die vergrößerte Leistenlymphknoten erkennen ließen, wurden Verreibungen der so veränderten Lymphdrüsen mit physiologischer NaCl-Lösung intraperitoneal bei Meerschweinchen und Kaninchen eingespritzt, ohne daß bei den 2 und 6 Monate später getöteten Versuchstieren Anzeichen einer Erkrankung gefunden werden konnten. Aus Lymphknoten von 2 Kaninchen der Ausgangs-Versuchsreihe war die Züchtung von Tuberkelbacillen auf Kartoffel-

und Eiernährböden gelungen. Im Tierversuch an 10 Laboratoriumstieren ergab die Prüfung dieser Kultur ein mit der Ausgangskultur vollkommen übereinstimmendes Verhalten. Spontanod ist in keinem Falle eingetreten.

Bei den von mir ausgewiesenen und vor der histologischen Untersuchung als Tuberkulose angesprochenen Veränderungen der subcutan mit B.C.G. geimpften weißen Ratten hatte ich mit der Möglichkeit einer Virulenz- bzw. Pathogenitätssteigerung und daher mit dem Gelingen einer Passage dieses Materiales durch Meerschweinchen und Kaninchen gerechnet, weshalb speziell von der schwerst erkrankt gewesenen und spontan verendeten Ratte Nr. 5 2 Meerschweinchen (139 und 180) subcutan, 2 weitere (Nr. 47 und 64), 2 weiße Ratten und 2 Kaninchen (133 und 384) intraperitoneal mit Emulsion aus den erkrankten Lungen- und Lymphknotenpartien geimpft wurden. Die Tötung der 8 Passagetiere in der Zeit vom 6. 12. 1929 bis zum 6. 3. 1930 förderte bei deren Obduktion aber bloß bei Kaninchen Nr. 133 das Bestehen einer geringgradigen Darmentzündung zutage und bei Meerschweinchen Nr. 180 ein linsengroßes graugelbes Knötchen an der Leberkapsel und sonst weiter keine Befunde.

Von dem im vorigen besprochenen Pferde diente der bacillenreiche Eiter von zwei subcutanen Impfstellen an beiden Halsseiten als Material für subcutane Übertragungsversuche, für welche zweimal 2 Meerschweinchen und 2 Kaninchen herangezogen wurden. Die 8 Versuchstiere zeigten in den ersten drei Monaten deutliche Schwellung der Kniefaltenlymphknoten, von denen einzelne abscedierten. Bei 3 Meerschweinchen war an der Bauchhaut (Impfstelle) ein kleiner Absceß entstanden. Die Tiere wurden vorderhand nicht getötet, so daß beobachtet werden konnte, wie die nach der Impfung entstandenen Läsionen allmählich glatt ausheilten. Erst nachdem 6 Monate verfloßen waren, wurden die 8 Tiere zwecks Obduktion getötet, es konnten an ihnen aber keine Folgen der seinerzeitigen Übertragung des Eiters wahrgenommen werden. Die aus dem Eiter des Pferdes auf Kartoffelnährböden nach 5 Wochen üppig zur Entwicklung gekommene Kultur von Tuberkelbacillen diente außerdem noch zu Passageversuchen, über die weiter unten noch die Rede sein wird.

Wesentlich sicherer gelingt es, bei Passagetieren die für B.C.G.-Impfungen mehr oder weniger typischen Läsionen erfolgreich, und zwar sogar in aufeinanderfolgenden Serien zu übertragen, wenn als Ausgangsmaterial möglichst junge, d. h. nur wenige Wochen alte Veränderungen aus den Körperorganen intravenös oder intraperitoneal mit B.C.G. geimpfter Versuchstiere verwendet werden, während der Erfolg solcher Rückübertragungen fraglich wird, sobald ältere (seit mehreren Monaten bestehende) Organläsionen verimpft werden.

Von den intraperitoneal mit B.C.G. behandelten Kaninchen wurde zunächst bei Nr. 82 Eiter aus Darmlymphknoten intraperitoneal an 2 Meerschweinchen verimpft, die sich während einer  $\frac{1}{2}$  Jahr dauernden Beobachtung und bei der Obduktion als nicht infiziert erwiesen. Verreibungen der vergrößerten Milzen und von den tuberkulösen Prozessen am Netz und an anderen Bauchorganen der Kaninchen 53, 55, 60, 67, 68, 69, 71 und 80 gelangten bei 26 Kaninchen und ebensovielen Meerschweinchen zur intraperitonealen Passage. Diese Übertragungsversuche sind mit nur 3 Ausnahmen stets geglückt, insofern als sich bei den Passagetieren auch wieder an den Organen des Abdomens mehr oder weniger deutliche Veränderungen tuberkulöser Art vorfanden. Bei insgesamt 7 Meerschweinchen gelang die Fortführung der Versuche bis zur 10., bei 6 Kaninchen bis zur 5. Passage. Dabei war jedesmal der Nachweis von Tuberkelbacillen in Ausstrichpräparaten gelungen. Virulenz- bzw. Pathogenitätssteigerungen gelangten dabei nicht zur Beobachtung. Die Passage-

tiere mußten in der 14.—18. Woche nach Vornahme der Übertragung getötet werden.

Unter den intraperitoneal mit B.C.G. geimpften Kaninchen wurden für Passageversuche jene ausgewählt, die die ausgebreitetsten pathologischen Prozesse im Abdomen erkennen ließen. 6 derartige Übertragungen im Wege der intraperitonealen Impfung auf gesunde Kaninchen, die jeweils nach sechswöchentlicher Beobachtungszeit getötet wurden, konnten bis zur 9. Passage erfolgreich fortgeführt werden. Keine Virulenzsteigerung der durch Kultur auf Kartoffeln aus den Passagetieren gezüchteten Tuberkelbacillen! Die Weiterimpfung dieser Kulturen auf Meerschweinchen und Kaninchen rief bei diesen Tierarten gleichfalls immer wieder nur im beschränkten Ausmaße Veränderungen hervor, wie sie nach B.C.G.-Impfungen in Erscheinung zu treten pflegen.

3 Übertragungsversuche durch intraperitoneale Impfung von den intrakardial mit B.C.G. geimpften Meerschweinchen Nr. 115, 118 und 112 führten, wie die Untersuchung der nach 3 Monaten getöteten 6 Meerschweinchen zeigte, zu einem bloß geringgradigen Befall der Bauchorgane mit kleinen Knötchen der bekannten Art. Ganz ebenso wirkten sich 6 intraperitoneale Passageversuche an Kaninchen aus, bei denen Material von intravenös mit B.C.G. geimpften Kaninchen verwendet wurde.

Da bei Kälberimpfungen seitens der geimpften Tiere nur mit Bildung eines lokalen Infiltrates oder Impfabscesses reagiert wurde, wobei höchstens noch für einige Zeit eine Schwellung der regionären Lymphknoten zu verzeichnen war, entzog sich anderes, etwa für diese Zwecke geeignetes Material einer Ausnützung für Übertragungsversuche. Es konnten nur Eiter von den Impfstellen und Emulsionen aus den entzündlich veränderten, den Impfstellen zugehörigen Lymphknoten für Passagen herangezogen werden, die über Kälber weitergeleitet wurden. Unter der Voraussetzung, daß von solchem Material genügende Mengen zur Verfügung stehen, gelingt es, bei wiederholter, subcutaner Weiterimpfung bei Kälbern stets gleichbleibend nur eine lokale Impfreaktion in Form eines etwa nußgroßen Knotens oder Abscesses auszulösen, aber nicht mehr als das. Ebenso wenig vermögen die von der Impfstelle oder aus regionären Lymphknoten B.C.G. geimpfter Kälber auf Kartoffel- oder Eiernährböden gezüchteten Kulturen bei Kälbern, an die sie subcutan weiterverimpft werden, etwa stärkere Impfreaktionen auszulösen als die Original-B.C.G.-Kultur selbst. Es ergibt sich also aus einer mehrmalig aufeinanderfolgenden Passage des B.C.G. keine Änderung der Virulenz des B.C.G.-Impfstoffes.

Wenn ich daher aus der Gesamtheit meiner eigenen Rückübertragungs- und Passageversuche, die auf die Ermittlung eventueller Möglichkeiten einer Virulenzsteigerung des B.C.G. gerichtet waren, die Schlußfolgerungen ableite, so muß zunächst konstatiert werden, daß wohl in den verschiedenen Versuchsreihen immer wieder einzelne Fälle von Spontanod einzutreten pflegen, womit aber noch nicht gesagt ist, daß es sich hier auch immer um Tuberkulosedod handeln muß. Bekanntlich ereignen sich gerade unter anscheinend gesunden und nicht vorbehandelten Meerschweinchen und Kaninchen in Vorrats- und Zuchtbeständen relativ häufig Verendungsfälle, bei denen wir durch Autopsie keine Todesursache zu ermitteln vermögen. Ob und wie oft es sich bei mit B.C.G. geimpften Kleintieren ergeben mag, daß ein solcher Todesfall gerade in einem

Zeitpunkte eintritt, da die Entwicklung der von dem Impfstoffe anfänglich verursachten Läsionen auf der Höhe ist und so zur Annahme von „Tuberkulose-tod“ Anlaß gibt, kann nicht entschieden werden. Die schweren Organveränderungen bei B.C.G.-Versuchstieren, wie sie v. Hutyra und Korschungesehen und beschrieben haben und wie ich selbst solche schon in meiner ersten Publikation geschildert und abgebildet habe, besagen jedenfalls, daß in der Auswirkung der Verimpfung von B.C.G. auf die kleinen Laboratoriumstiere, besonders je nach der Art der Einverleibung und Dosis des Impfstoffes, graduell sehr weitgehende Unterschiede bestehen, die wir kaum anders als durch die Annahme individueller Sonderheiten im Organismus der Impflinge zu erklären vermögen. Es gelingt aber nicht durch Tierpassagen, auch nicht, wenn sie in Serien aufeinanderfolgen, eine Virulenzsteigerung der Impfkultur B.C.G. willkürlich hervorzurufen und wie die Erfahrung bereits lehrt, wäre es gänzlich verfehlt, etwa aus derartigen Beobachtungen an kleinen Laboratoriumstieren auf irgendwelche Schädigungen von Kälbern gelegentlich von Impfungen in der Praxis ungünstige Rückschlüsse zu ziehen. Bei Kälbern ergibt sich zwanglos die Überzeugung von einer ausgesprochenen Konstanz der minimalen lokalen Reaktion nach der B.C.G.-Impfung, wozu auch Dosis und Einverleibungsart der B.C.G.-Kulturen ihren Teil beitragen dürften.

Auf Grund meiner eigenen diesbezüglichen Versuche erscheint eine Voraussetzung für die Annahme einer systematischen Virulenz- und Pathogenitätssteigerung des B.C.G. durch Tierpassagen **nicht** gegeben.

### **Sind die dem B.C.G. als charakteristisch zugesprochenen Eigenschaften als fix zu bezeichnen?**

Es wurde schon eingangs erwähnt, daß die ursprüngliche Angabe Calmettes und seiner Mitarbeiter, wonach die Vaccine B.C.G. für sämtliche für Tuberkulose empfängliche Tiere absolut avirulent und apathogen sein soll, inzwischen allgemein dahin korrigiert wurde, daß es sich bei dieser Impfkultur um eine in hohem Grade abgeschwächte, für gewisse Tierarten jedoch nicht gänzlich avirulente Kultur boviner Tuberkelbacillen handelt, denn es entstehen bei Angehörigen dieser Tierarten unter Umständen unverkennbar tuberkulöse Prozesse, meist in beschränktem Ausmaße und benignen Art, die vollkommen auszuheilen vermögen. In bestimmten Phasen der Entwicklung dieser Prozesse können dieselben bei einem Teil der Versuchstiere mit Erfolg fortlaufend von Tier zu Tier übertragen werden.

Es dürfte keinem Anstand unterliegen, die dem B.C.G. in dieser Fassung zugesprochenen Eigenschaften als fix zu bezeichnen.

Calmette bezeichnet die biologischen Eigenschaften des B.C.G. als fixiert und leitet diese seine Meinung von folgenden Umständen ab: Bei Überimpfung des B.C.G. auf verschiedene feste und flüssige Nährböden bleibt die Virulenz der Kultur unverändert. Die antigenen Eigenschaften sind erhalten, ebenso die Fähigkeiten, das Kochsche Phänomen hervorzurufen, Tuberkulin zu bilden und spezifische Antikörper zu produzieren. Die erzielte Abschwächung bzw. den derzeitigen Virulenzgrad des Stammes B.C.G. hält er für erblich fixiert und bezieht sich hierbei auch auf R. Kraus, der den B.C.G. als unveränderlich und vererbbar abgeschwächt hält, ebenso wie dies für die Milzbrandvaccinen Pasteurs gilt.

Die Beantwortung der Frage, ob und inwieweit unter verschiedenen Umständen auch der Virulenz- und Pathogenitätsgrad bzw. die Möglichkeit oder Unmöglichkeit einer Steigerung der Virulenz und der Pathogenität des B.C.G. für alle Tierarten als konstante Komponente zu gelten haben, kann ins solange noch nicht abschließend erfolgen, als von v. Hutyra, Korschun u. a. hohe Virulenz- und Pathogenitätsgrade der B.C.G.-Kulturen für kleine Versuchstiere, von Lignières solche für den Menschen festgestellt wurden. In diesem Zusammenhang bedürfen nun besonders auch die aus Lübeck stammenden Nachrichten über katastrophale Folgen der B.C.G.-Impfung bei Säuglingen dringendst einer eindeutigen und unumstößlichen Aufklärung. Von vielen anderen Seiten liegen in dieser Hinsicht übereinstimmend wesentlich mildere Beurteilungen vor. Diesbezüglich verweise ich auf die eingangs angeführten Auszüge aus der Literatur.

Als wichtig muß aber vermerkt werden, daß der Virulenzgrad des B.C.G. für Kälber unter den bei den Impfungen in der Praxis geltenden Bedingungen anscheinend tatsächlich als fixiert gelten kann, wie ich dies noch in meinen weiteren Ausführungen dartun werde.

Ein gewisses und, wie sich zuweilen zeigt, garnicht unerhebliches Immunisierungsvermögen ist dem B.C.G. jedenfalls nicht abzusprechen.

Eine Entscheidung über den Grad der immunisierenden Fähigkeiten des B.C.G. muß aber vorerst noch den Ergebnissen im Gange befindlicher und künftiger Versuche überlassen bleiben, besonders aber die Bewertung des nach B.C.G.-Impfungen unter natürlichen Verhältnissen in verschieden stark tuberkuloseinfizierten Milieus zu erzielenden Schutzes gegen eine Ansteckung mit Tuberkulose.

Den Versuch, jetzt schon die Frage endgültig beantworten zu wollen, ob und welche Eigenschaften des B.C.G. als „erblich fixiert“ zu bezeichnen sind, halte ich für verfrüht.

### **Variabilität und Dissoziationsmöglichkeiten des B.C.G.**

S. A. Petroff, Arnold Branch und W. Steenzen haben 1927 in den „Proceedings of the Society for Experimental Biologie and Medicine“ die aufsehenerregende Mitteilung gemacht, daß es ihnen gelungen ist, den Stamm B.C.G. in zwei Kolonietypen, in einen Typus R (rough) und einen Typus S (smooth) zu dissoziieren, die unterschiedliche kulturelle Eigenschaften aufweisen, die sie in folgender Weise charakterisierten:

Die R-Kolonien erscheinen wächsern, die vom Zentrum nach der Peripherie ziehenden Falten sind erhaben und weich. Der Rand der Kolonien ist annähernd kreisrund, glatt, wenig erhaben und wuchert nicht in den Nährboden hinein. Dieser Kolonietypus soll nur schwer zu emulgieren sein und in so bereiteten Bacillensuspensionen tritt bei einer  $p_H$  von 7,2 Spontanagglutination ein.

Die S-Kolonie bietet ein ganz anderes Bild. Hier ergeben sich viele zarte, unregelmäßige Falten. Die Oberfläche der Kolonien ist unregelmäßig, und die Randpartien wuchern manchmal in den Nährboden hinein. Dieser Kolonietypus läßt sich in physiologischer NaCl-Lösung sehr leicht aufschwemmen und in diesen Emulsionen erfolgt bei  $p_H$  7,2 keine Spontanagglutination.

Biologisch zeigen diese beiden Kolonietypen weitgehende Unterschiede insofern, als die Verimpfung von S-Kolonien bei Meerschweinchen eine allgemeine generalisierte Tuberkulose hervorrufen soll, während sich die R-Kolonien

nach verschiedenartiger Einverleibung mit dem Ausgangsstamm B.C.G. übereinstimmend verhalten und nach Petroffs eigenen Angaben avirulent sind.

Als auffallend muß schon hier vermerkt werden, daß es den genannten Autoren nicht gelungen ist, die als virulent und pathogen angenommene Komponente der B.C.G.-Kulturen, die S-Kolonien, auch bei Kaninchen zum Angehen zu bringen und auch bei dieser Tierart mit solchen Kulturen generalisierte tuberkulöse Prozesse zu erzeugen, da der B.C.G.-Stamm oder ein durch Dissoziation aus ihm gewonnenes Produkt als boviner Typus, sofern der angenommene hohe Virulenzgrad als zutreffend anerkannt werden soll, sich unbedingt auch kaninchenpathogen erweisen müßte.

Der durch die Angaben Petroffs und seine Mitarbeiter aufgerollte Fragenkomplex erheischt eine sehr gründliche Nachprüfung der Sachlage. Bedeuten die Angaben der amerikanischen Autoren doch nichts anderes, als daß einer Impfung mit B.C.G. hohe Gefahren innewohnen müßten.

Meine eigenen Untersuchungen erstreckten sich deshalb auch auf die Prüfung der Variabilität und Dissoziationsfähigkeit des B.C.G. Sie zergliedern sich in kulturelle Untersuchungen und Tierversuche, mit deren Hilfe angestrebt wurde, über diesen ungemein wichtigen Punkt zu einer Entscheidung zu gelangen.

Was zunächst die Kulturversuche anlangt, wurden sowohl Passagen der Kulturen von B.C.G. auf Kartoffel-, Petroff- und Petraganinährböden, als auch auf Glycerinagar unter der Lupe untersucht, um verschiedene Kolonietypen ausfindig zu machen. Ebenso wurden nach dem Verfahren von Löwenstein-Sumyoshi bzw. von Hohn auf den gleichen Nährböden zahlreiche Kulturen geprüft, die aus verschiedenen Körperorganen und von den Impfstellen von Versuchstieren stammten, welche mit B.C.G. geimpft worden waren.

Inzwischen ist über ähnliche Versuche mehrfach schon von anderer Seite berichtet worden.

Petroffs Angaben über die Dissoziation des B.C.G. in einen R- und einen S-Typus hat zunächst M. Tsekhovitzer, soweit dies die morphologischen Eigenschaften dieser beiden Typen betrifft, zwar bestätigt, doch vermißt er deren Konstanz und findet beide Typen avirulent.

Die ukrainische Kommission hat in ihrem durch Tsekhovitzer erstatteten Berichte in Punkt 6 über die Nachprüfung der von Petroff aufgeworfenen Frage der Dissoziation des B.C.G. nachstehenden Satz veröffentlicht: „Durch Dissoziation des Ausgangsstammes konnten verschiedene Kolonietypen erhalten werden, die den von Petroff beschriebenen Kolonietypen „R“ und „S“ entsprechen, aber diesen beiden Typen kommt keine Konstanz zu, und im Gegensatz zu den Beschreibungen Petroffs erweisen sie sich übereinstimmend vollkommen avirulent.“

R. Kraus und Gerlach fanden die aus dem B.C.G. dissoziierten S-Kolonien in ihrem Aussehen nicht konstant. Dieser Kolonietypus kann sowohl durch die Art des Nährbodens als auch durch Tierpassage morphologische und biologische Veränderungen erleiden. Die Möglichkeit der Gewinnung für Meer-schweinchen pathogener Kolonietypen aus dem B.C.G., die zu einer generalisierten Tuberkulose führen würden, ist bis heute nicht bestätigt.

E. Piasecka-Zeyland vermochte durch Dissoziation des B.C.G. 3 Kolonietypen (R, S und O) zu erhalten, die sich übereinstimmend mit der Vollkultur

des B.C.G. verhielten, d. h. daß keiner dieser Typen imstande war, beim Meerschweinchen eine fortschreitende Tuberkulose hervorzurufen.

Meine weiteren eigenen diesbezüglichen Untersuchungen an verschiedenen B.C.G.-Kulturen führten zu Ergebnissen, die mit den vorgenannten übereinstimmen.

In überwiegender Mehrzahl sind es die von Petroff beschriebenen rauhen, trockenen und grobfaltigen R-Kolonien, die auf den verschiedenen Nährböden zur Entwicklung gelangen. Außerdem finden sich auf Platten verstreut, besonders gegen die Mitte zu in schräg erstarrten Röhrchen meist auf den dickeren Nährbodenschichten am Grunde des Röhrchens und in den der Glaswand mehr abliegenden Nährbodenpartien zu Gruppen oder einzeln angeordnete feucht glänzende, runde, knopfförmige Kolonien, die zuweilen noch ringförmig von einer wellig begrenzten, relativ breiten Wachstumszone umgeben sind. Die den S-Kolonien Petroffs entsprechenden Kolonien gelangen oftmals überhaupt nicht zur Wahrnehmung oder nur ganz vereinzelt und erscheinen rauh, gekörnt, zart gefaltet, mit stark gewölbtem Zentrum und einer breiten, flachen Randzone, die zuweilen in den Nährboden hineinwuchert. Außer den hier beschriebenen beiden hervorstechendsten Kolonietypen finden sich knopfförmige, vollkommen glatte, mit und ohne Randzone und die verschiedenartigsten Übergangsformen zwischen allen diesen mit sehr mannigfaltiger Oberflächenmodellierung. Die Färbung aller dieser Kolonien variiert zwischen gelblichweiß und braun bzw. rotgelb, was ebenso wie die Kolonieform wesentlich vom Feuchtigkeitsgehalt des Nährmediums abhängig zu sein scheint.

Nun ereignete es sich, daß unterm 18. März 1929 ein Rundschreiben des Völkerbundes in Genf an die Teilnehmer der B.C.G.-Konferenz in Paris ausgesandt wurde, das einen Auszug eines von Dr. S. A. Petroff an Prof. Madsen gerichteten Briefes enthält, in welchem technische Details für die Versuche einer Dissoziation des B.C.G. angegeben werden. Es soll die Notwendigkeit derartiger neuer Vorschriften für die Dissoziationsversuche zwar nicht in Abrede gestellt werden, jedoch habe ich es — und so dürfte es jedem anderen Experimentator auch ergangen sein — wenig angenehm empfunden, daß inmitten bereits fortgeschrittener, zeitraubender und mühevoller Untersuchungen auf einmal völlig geänderte Versuchsbedingungen geschaffen wurden, die in der Übersetzung etwa folgenden Wortlaut haben: „Dr. Petroff schlägt vor, den Ausgangsstamm B.C.G. während mehrerer Monate in dem Nährboden von Proskauer und Beck weiterzuzüchten oder den Originalstamm B.C.G. auf Eiernährboden mit Gentianaviolettzusatz zu überimpfen, dessen pH auf 7,8. eingestellt worden ist. Nach mehreren aufeinanderfolgenden Überimpfungen auf diese alkalisierten Nährböden soll die erhaltene Vollkultur an Meerschweinchen verimpft werden, und es wird sich dann ergeben, daß die bei dieser Tierart entstandene Erkrankung von der durch die Originalkultur bedingten abweicht.“

Bei der Dissoziation des B.C.G. ist nicht zu vergessen, daß die Originalkultur während sehr langer Zeit auf einem Galle-Kartoffel-Nährboden gezüchtet wurde und daß die „R“-Kolonien vorherrschend sind, während die „S“-Kolonien nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind. Aus diesem Grunde dürfen für die Bereitung der Suspensionen und für die Beimpfung von Petrischalen zwecks Studiums der Kolonien keinesfalls weniger als 30 Platten beimpft werden, da sich unter diesen 30 Platten möglicherweise nur eine einzige, vielleicht eine oder zwei, mit „S“-Kolonien finden werden.

Die letzte Kultur, die Dr. Petroff vom Institut Pasteur in Paris erhalten hatte, war mit Nr. 359 bezeichnet. Er mußte mehr als 35 Platten mit dem Filtrate dieser Kulturen beimpfen, ehe er in einer einzigen Platte 3 Kolonien fand, die der typischen „S“-Kolonie entsprachen. Daher erachtet er es für nötig, eine große Zahl von Platten anzulegen, um die dissoziierte Kolonie „S“ zu erhalten.

Er hält es ebenso für möglich, den Originalstamm B.C.G. durch Züchtung auf den synthetischen Nährboden von Proskauer und Beck zu dissoziieren, der 10% Normal-

Kaninchenserum enthält. Nach 6 oder 7 aufeinanderfolgenden Nährbodenpassagen können, seiner Meinung nach, zahlreiche „S“-Kolonien erhalten werden.“

Nach Erhalt dieses Rundschreibens war ich bestrebt, strenge nach den neuen Angaben Petroffs vorzugehen. Die Ergebnisse der unter den so geänderten Bedingungen durchgeführten Züchtungsversuche der in meinem Besitze befindlichen Originalkulturen von B.C.G. sind dahin zusammenzufassen, daß ich wohl auch jetzt mehrmals, aber keineswegs häufiger als früher, vereinzelte Kolonien angetroffen habe, die dem von Petroff beschriebenen Typus „S“ entsprachen, die aber nach Reinzüchtung, an insgesamt 21 Meerschweinchen subcutan und intraperitoneal verimpft, während einer 7 Monate dauernden Beobachtung in keinem Falle zu einer allgemeinen tuberkulösen Erkrankung eines Versuchstieres geführt haben. Lediglich bei 8 von den intraperitoneal geimpften Tieren fanden sich nach erfolgter Tötung spärliche Residuen eines entzündlichen Prozesses an den Serosen der Bauchorgane in Form einiger kleiner Knötchen, die sich in nichts von den nach Impfung mit der Vollkultur des B.C.G. entstehenden Knötchen unterschieden und aus denen Tuberkelbacillen nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Ein weiteres Eingehen auf diese Versuche glaube ich unterlassen zu können, da ich durch R. Kraus in den Besitz einer Original-„S“-Kultur von Petroff selbst gelangt bin, so daß ich den Schwerpunkt in der Entscheidung aller dieser Fragen auf die Versuche mit dieser Originalkultur Petroffs verlege.

Diese von Petroff an R. Kraus ausgehändigte, mit Gummiring verschlossene Plattenkultur auf Petroffschen Eiernährboden, die sehr üppig gewachsen war, trug auf einem am Glasdeckel der Schale klebenden Leukoplaststreifen folgenden von der Hand Petroffs mit Bleistift angebrachten Vermerk: „B.C.G., S II From Sauton  $p_H$  6,4, 26. 6. 1928.“

Nicht allein mit den von mir in zahlreichen Nährbodenpassagen wiederholt gezüchteten R- und S-Kolonien des Stammes B.C.G., sondern auch mit solchen, die mir von Tsekhnovitzer über mein Ersuchen aus Charkow bereitwilligst zugesandt worden waren und mit der von Petroff in Paris an R. Kraus ausgehändigten Original-S-Plattenkultur auf Eiernährboden wurden Infektionsversuche an Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt, um einen eventuellen Unterschied im Virulenzgrad zu erweisen.

In den allerersten Tierversuchen, die ich gemeinsam mit R. Kraus vorgenommen hatte, schien es zunächst den Anschein zu erwecken, als ob der Original-S-Kultur von Petroff tatsächlich eine erhöhte Pathogenität für Meerschweinchen zukommen würde, da sich bei einigen der mit dieser Kultur geimpften und schon nach 3 Wochen getöteten Meerschweinchen tuberkulöse Prozesse an Lymphknoten, Netz und Milz vorfanden, bei denen eine Neigung zur Generalisation nicht zu verkennen war (Abb. 17).

Bei entsprechend langer Beobachtung der Versuchstiere zeigte sich aber, daß sich auch die Original-S-Kultur von Petroff nach Verimpfung an Meerschweinchen und Kaninchen nicht anders verhielt als eine Vollkultur irgendeines der von mir geprüften B.C.G.-Stämme, wie ich an einer Serie von 30 Versuchstieren (15 Meerschweinchen und 15 Kaninchen) unter Zuziehung einer Anzahl von mit dem virulenten bovinen Tuberkelbacillenstamme „Vallée“ geimpften Kontrolltieren im Verlaufe einjähriger Beobachtung (24. 11. 1928

bis 24. 11. 1929) eindeutig entnehmen konnte. Diese 30 Versuchstiere erhielten von der Original-S-Kultur von Petroff je 27 mg subcutan, intraperitoneal bzw. intravenös einverleibt. In dieser Versuchsreihe ist kein einziger spontaner Verendungsfall eingetreten, so daß es sogar möglich war, die Versuchstiere erst nach Ablauf eines vollen Jahres zu töten. Es war daher der Entwicklung etwaiger progredienter pathologisch-anatomischer Prozesse nach Einverleibung der

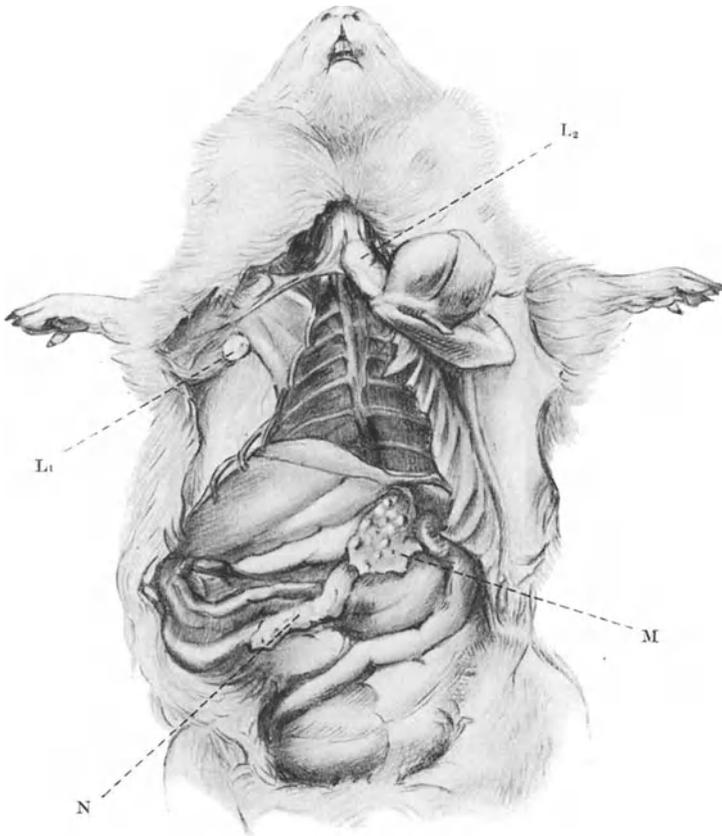


Abb. 17. Meerschweinchen Nr. 44, geimpft am 24. 11. 1928 mit 13 mg Petroff-Original-Kultur S II i. p., getötet am 29. 12. 1928. L<sub>1</sub> Axillarymphknoten, L<sub>2</sub> Bronchiallymphknoten, N Netz, M Milz.

Petroffschen Originalkultur hinreichend Zeit gelassen. Die 30 in der angegebenen Weise mit der Original-S-Kultur von Petroff verschiedenartig geimpften Versuchstiere erwiesen sich aber bei der am Jahrestage ihrer Impfung nach erfolgter Tötung vorgenommenen Autopsie ausnahmslos vollkommen frei von irgendwelchen Symptomen einer Erkrankung überhaupt, im besonderen aber völlig frei von tuberkulösen Erkrankungsherden.

Sämtliche (8) mit dem virulenten, bovinen Stamm „Vallée“ in Dosen von  $\frac{1}{100}$  bzw.  $\frac{1}{10000}$  mg subcutan oder intraperitoneal geimpften Kontrollen verendeten spontan binnen 4–6 Monaten nach der Impfung an schwersten generalisierten Tuberkulosen.

Den Virulenzgrad der mir von R. Kraus ausgefolgten Original-S II-Kultur Petroffs prüfte ich außerdem noch am Rind.

Zwei Montavoner-Stierkälber (Ohrmarken Nr. 62 und 63) im Alter von 2 Monaten wurden aus einer dem Mödlinger Institute benachbarten Guts-herrschaft angekauft, wo der Nachweis erbracht werden konnte, daß die beiden Kälber von tuberkulosefreien Elterntieren stammten. Zur Zeit der Übernahme wog Kalb Nr. 62 242 kg, Kalb Nr. 63 232 kg (Abb. 18).

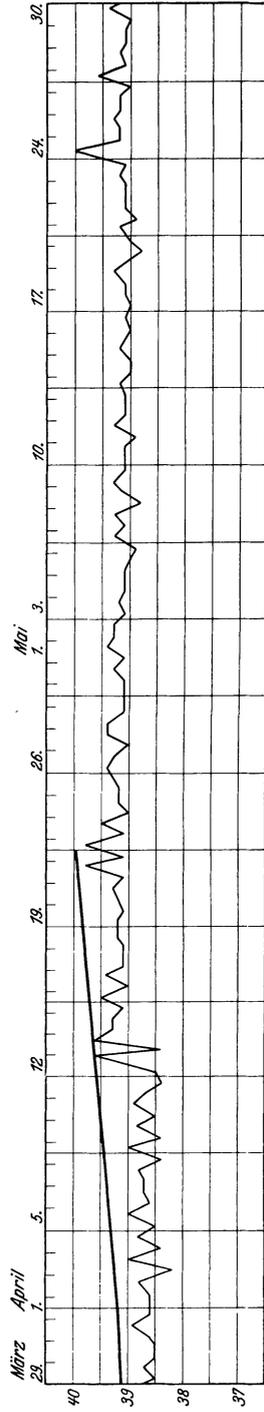
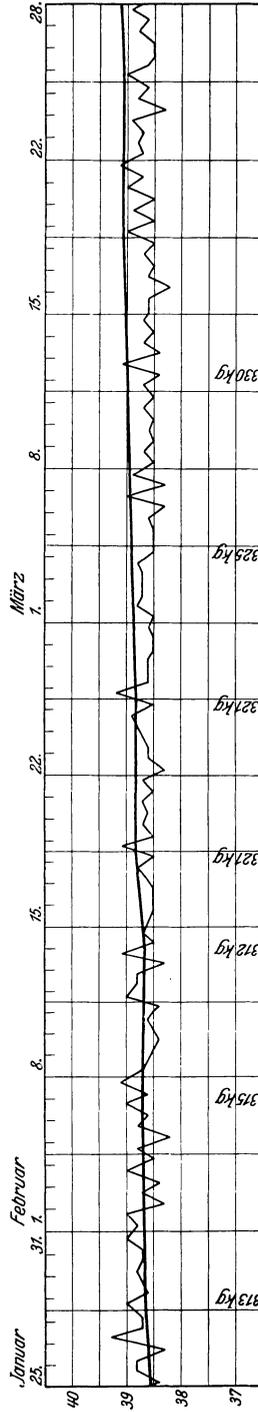
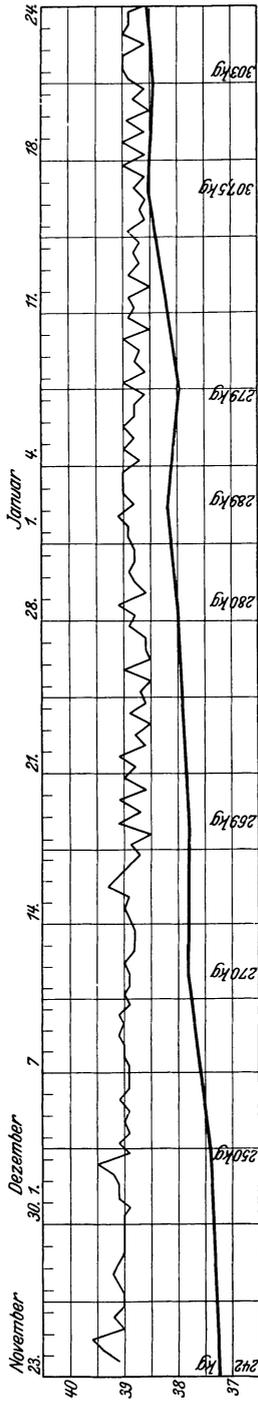
Bei der Impfung der beiden Kälber, die am 23. 11. 1928 erfolgte, wurde in nachstehender Weise verfahren: Von der Petroffschen Plattenkultur wurden Tuberkelbacillen im Gesamtgewichte von  $\frac{1}{2}$  g abgekratzt und nach der Angabe Petroffs in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung mit  $p_H$  7,8 aufgeschwemmt.



Abb. 18. Die beiden Stierkälber Nr. 62 (links), Nr. 63 (rechts) am Tage der Impfung mit Petroffs Original-Kultur S II.

Jedes der zwei Kälber erhielt die halbe Menge der Kulturaufschwemmung, d. h. 250 mg Original-S II-Kultur von Petroff, und zwar Nr. 62 subcutan, Nr. 63 intravenös.

In welcher Weise sich die beiden Tiere während eines ganzen Jahres nach der Impfung verhielten, ist aus den beigeschlossenen Temperatur- und Gewichtskurven zu entnehmen, zu deren Erläuterung bloß noch folgendes dienen mag: Unmittelbar im Anschluß an die Impfung zeigte jedes der beiden Kälber eine zweimalige, rasch vorübergehende Temperatursteigerung, ganz ebenso wie ich sie bereits im vorangehenden als ziemlich typisch für die B.C.G.-Impfungen angeführt habe. Das subcutan geimpfte Kalb Nr. 62 am 2. Tage auf  $39,6^{\circ}C$  und am 9. Tage auf  $39,5^{\circ}C$ , während das intravenös geimpfte Kalb Nr. 63 mit höherem Fieber reagierte, einmal mit  $40,6^{\circ}C$  am 2. und ein zweites Mal mit  $40,5^{\circ}C$  am 15. Tage nach der Injektion. Die ganze übrige Zeit bewegte sich die Temperatur dieser zwei Versuchstiere in durchaus normalen Grenzen (Abb. 19 und 20). Das intravenös geimpfte Kalb Nr. 63 begann am 23. Tage nach der Injektion der S II-Kultur zu husten. Dieser Husten hielt 4 Tage an, hörte dann aber gänzlich auf, um am 41. Tage nach der Impfung für die Dauer weniger Tage



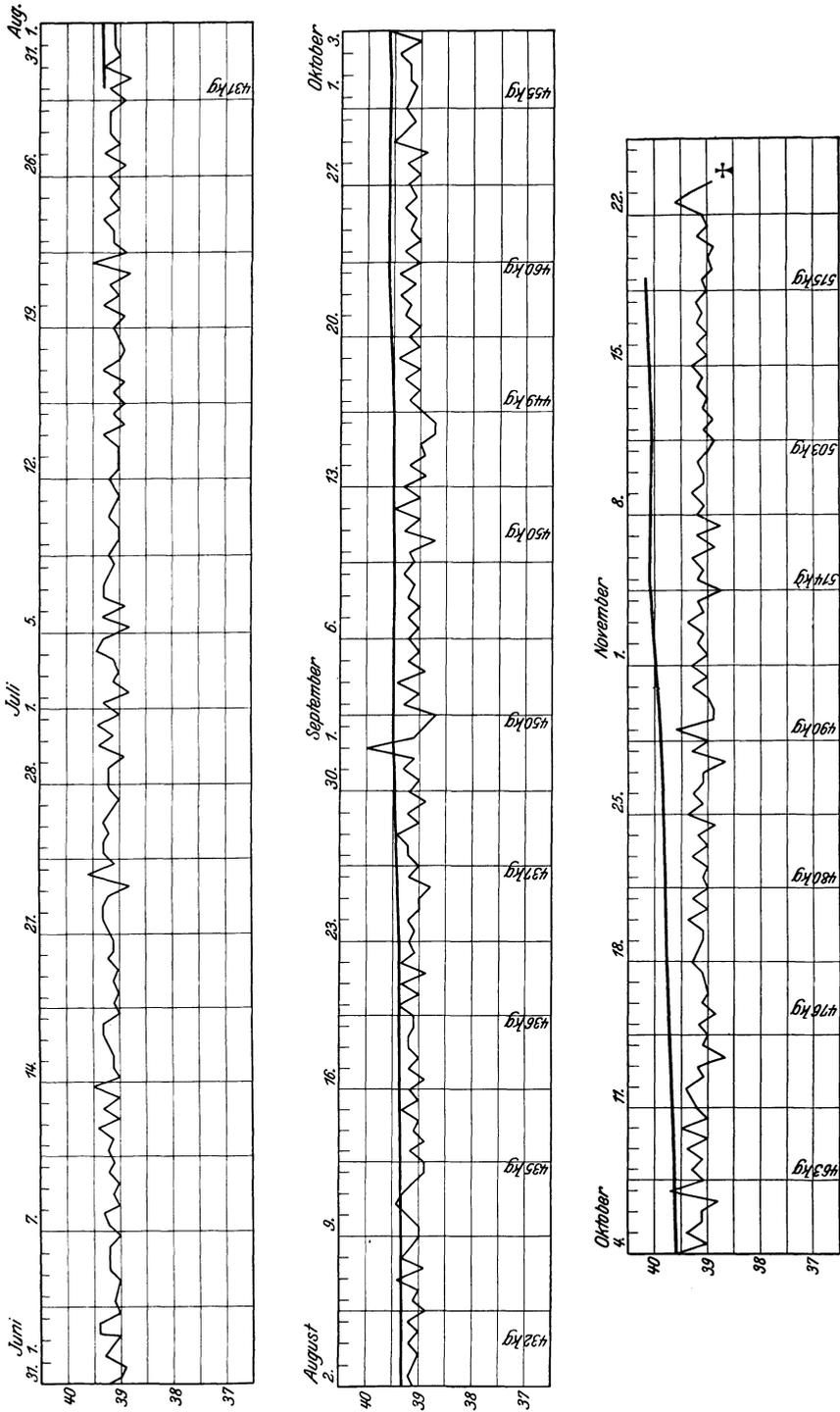


Abb. 19. Stierkalb Nr. 62, 23. 11. 1928 250 mg Petroff-Original-Kultur S II subcutan.



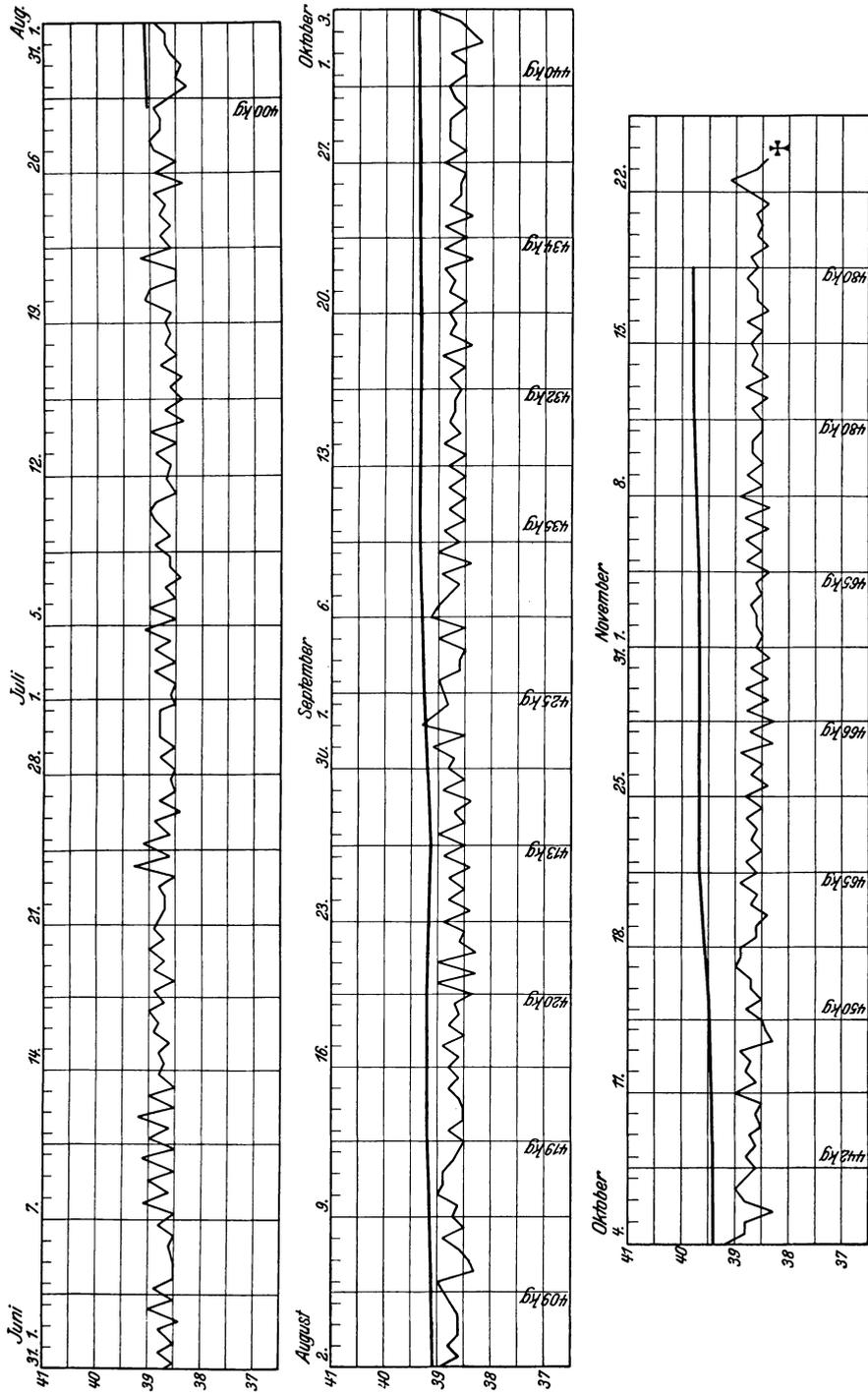


Abb. 20. Stierkalb Nr. 63, 23. 11. 1928 250 mg Petroff - Original-Kultur S II intravenös.

neuerlich einzusetzen. Später zeigte keines der beiden Jungrinder mehr irgendwelche Störungen des Allgemeinbefindens. Auf zwei während des ersten halben Jahres nach der Impfung mit der S II-Kultur durchgeführte Tuberkulinisierungen

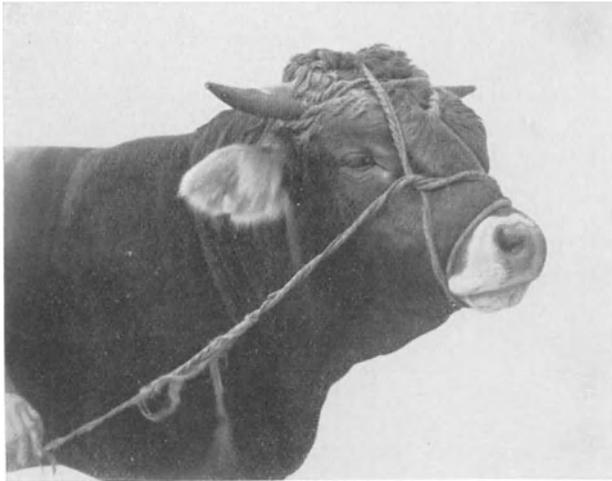


Abb. 21.

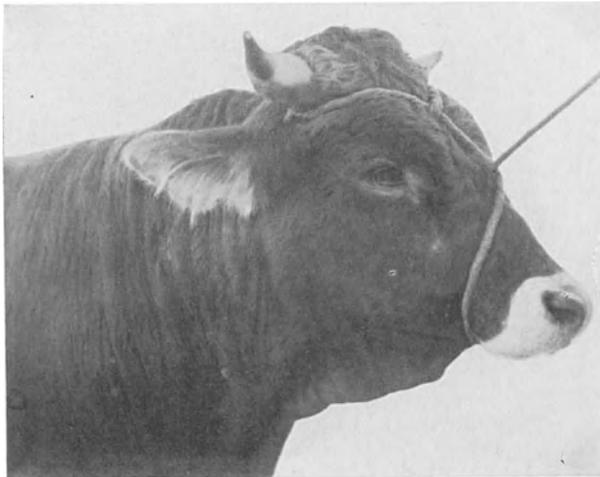


Abb. 22.

Abb. 21 und 22. Die beiden mit Petroffs Original-S II-Kultur geimpften 1jährigen Stiere Nr. 62 und 63 bei der Beurteilung der Tuberkulin-Augenprobe unmittelbar vor der Schlachtung. Tuberkulinisierungsergebnis negativ.

(Ophthalgo- und Subcutanprobe) reagierten beide Kälber eindeutig positiv. Aber schon die am 23. 5. 1929, also genau nach 6 Monaten angestellten Tuberkulin-Ophthalgo- und Subcutanproben blieben negativ und ebenso hatte eine weitere, unmittelbar vor dem Abschluß des Versuches vorgenommene Wiederholung der Tuberkulinisierungen ein negatives Ergebnis (Abb. 21 und 22).

Ergänzend wäre noch hinzuzufügen, daß das Körpergewicht der beiden Jungtiere vom Tage der Einstellung in den Versuch ständig im Ansteigen begriffen war, so zwar, daß sich beide Tiere nach Ablauf der einjährigen Beobachtungszeit, also im Alter von 14 Monaten bei einer Gesamtgewichtszunahme

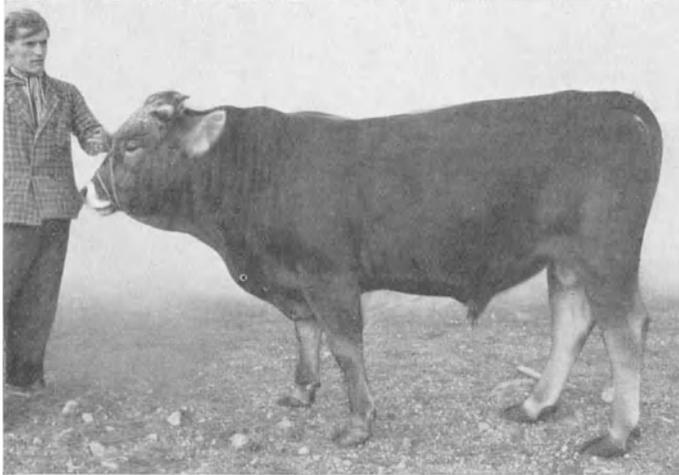


Abb. 23.



Abb. 24.

Abb. 23 und 24. Die mit der Original-S II-Kultur Petroffs vor einem Jahre geimpften Stiere Nr. 62 und 63 unmittelbar vor der Schlachtung, bei der sie tuberkulosefrei befunden wurden.

um je  $2\frac{1}{2}$  Meterzentner in einer ganz ausnehmend vorzüglichen Kondition befanden, derart, daß zu einer Zeit, als allgemein bekannt wurde, daß die beiden Stiere geschlachtet werden sollen, mehrere Käufer sich gegenseitig bei Erwerbung der Tiere zu überbieten versuchten und es nicht an allen erdenklichen Bemühungen von mehreren Seiten gleichzeitig fehlte, die Stiere wegen ihrer glänzenden

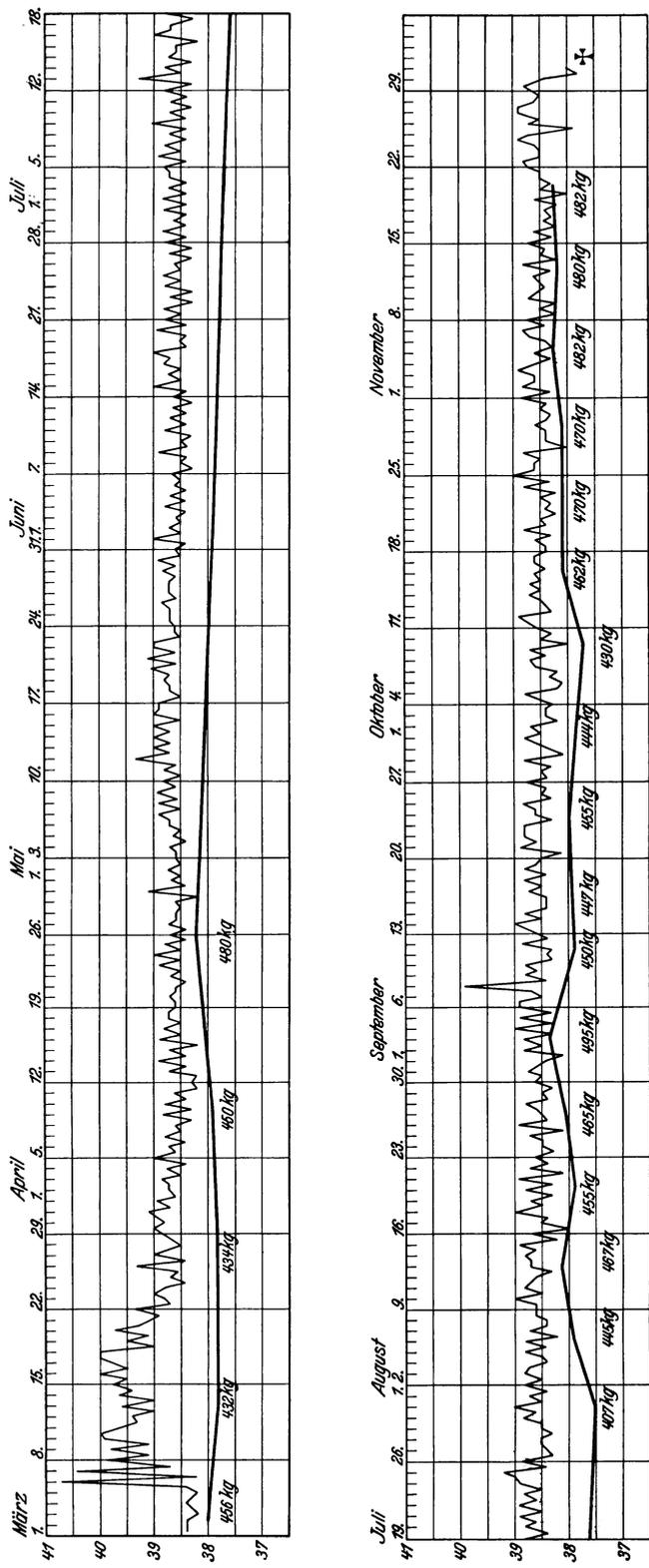


Abb. 25. Nr. 7, Mariahofer-Kreuzung, 9 Jahre alt, 5. 3. 1929 250 mg B.C.G. „S“-Original-Kultur Tsekhnovitzer vom 18. 2. 1929 intravenös.

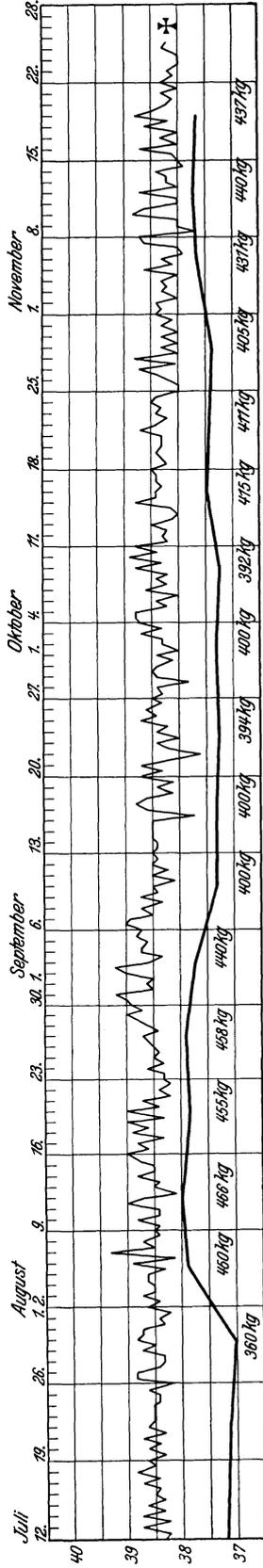
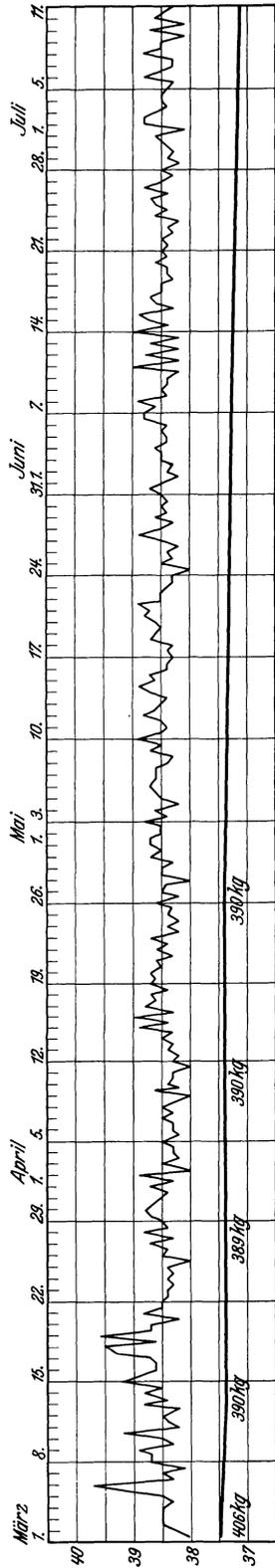


Abb. 26. Kuh Nr. 8, Pinzgauer Rasse, 9 Jahre alt, 5. 3. 1929 250 mg B.C.G., „S“-Original-Kultur Tsekhnovitzer vom 18. 2. 1929 intravenös.

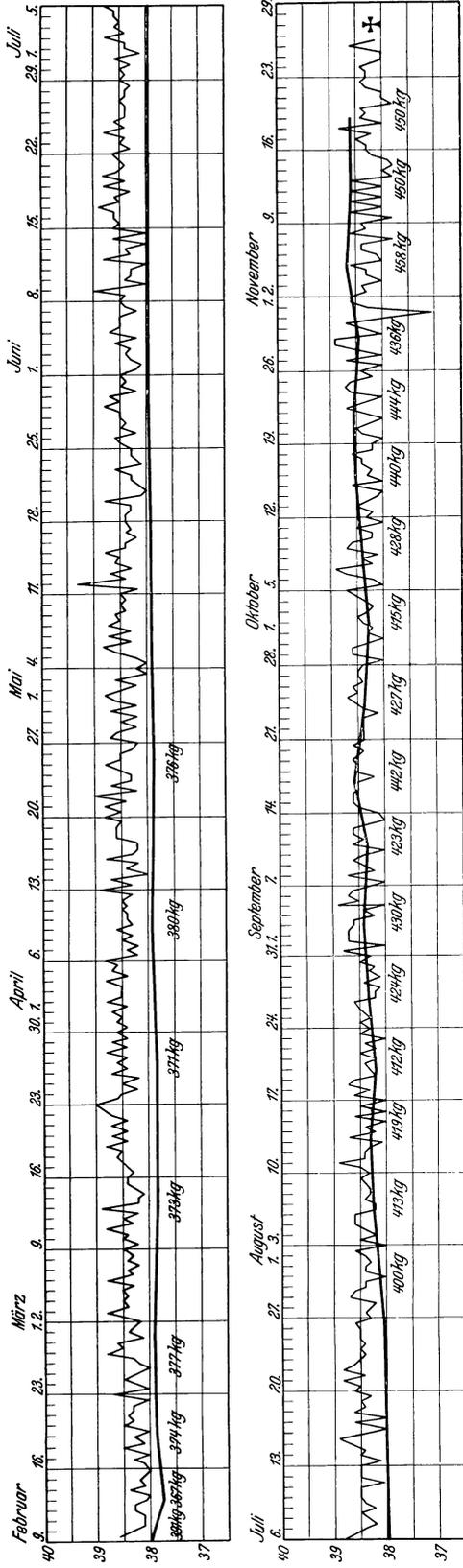


Abb. 27. Kuh Nr. 5, Pinzgauer Rasse, 6 Jahre alt. 11. 2. 1929 250 mg „S“-Kultur des Stammes B.C.G. 8 vom 8. 1. 1929 subcutan.

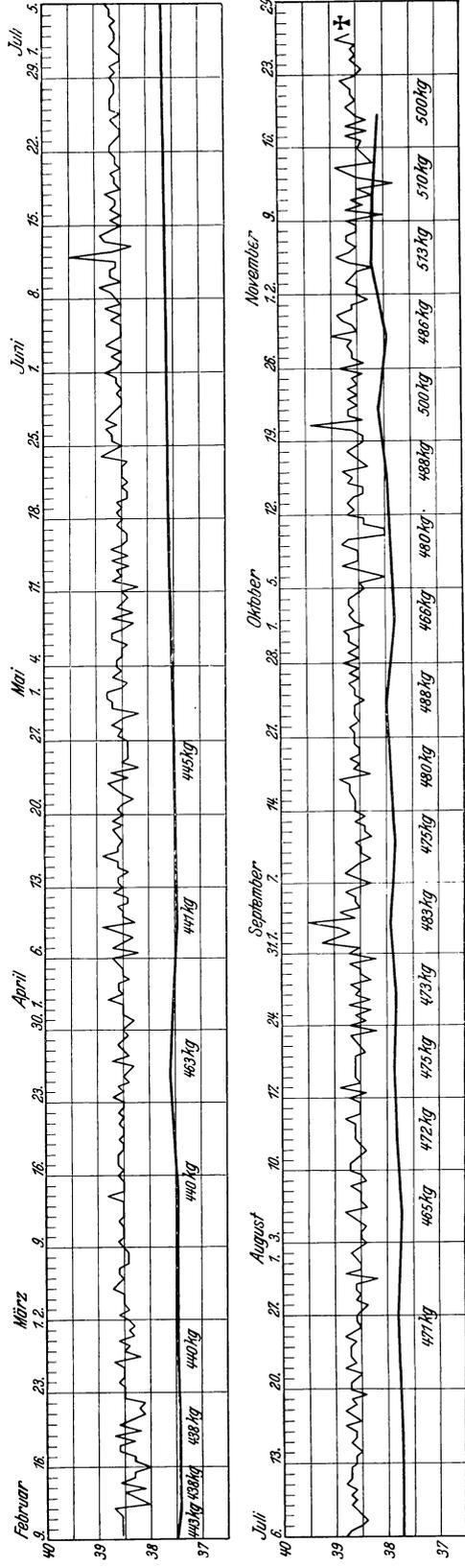


Abb. 98. Kuh Nr. 6, Pinzgauer Rasse, 7 Jahre alt. 11. 2. 1929 250 mg „S“-Kultur des Stammes B.C.G. 8 vom 8. 1. 1929 intravenös.

Kondition und ihres ausnehmend prächtigen Exterieurs (Abb. 23 und 24) für Zuchtzwecke lebend in Kauf zu bekommen. Beim Abverkauf der beiden Rinder an den Schlächter wurden dann ohne Mühe Extrempreise erzielt.

Die Befunde der bei der am Jahrestage der Impfung, am 23. 11. 1929, erfolgten Schlachtung der beiden Tiere sollen den Bericht über den Ablauf dieses Versuches beschließen.

Bei dem subcutan geimpften Jungstier Nr. 62 war nichts weiter festzustellen als eine leichte, serös-sulzige Infiltration der Unterhaut in Handtellergröße in der Gegend der Impfstelle an der rechten Seitenfläche des Halses, woselbst nach der Injektion vorübergehend ein knotenförmiges Infiltrat bestanden hatte. Die präscapuläre Lymphdrüse derselben Seite vergrößert und ödematös. Der Nachweis von Tuberkelbacillen aus diesen Organen ist nicht gelungen.

Bei dem intravenös mit der S II-Kultur von Petroff geimpften Jungstier Nr. 63 war jede Suche nach pathologisch-anatomischen Veränderungen ergebnislos.

Nachdem Tsekhnovitzer gelegentlich der Konferenz in Paris über seine Dissoziationsversuche mit B.C.G. berichtet hatte, wonach es ihm nicht geglückt war, eine höhere Virulenz der von ihm reingezüchteten S-Kolonien für kleine Versuchstiere zu erweisen, erbat ich mir von ihm eine Reinkultur seiner S-Kolonien, um auch mit dieser einen Infektionsversuch an Rindern vorzunehmen. Mit je 250 mg der mir von Tsekhnovitzer liebenswürdigst übermittelten „S“-Kultur mit dem Datum 18. 2. 1929 wurden am 5. 3. 1929 2 Kühe, Nr. 7 und 8, intravenös geimpft. Eine auffällige Reaktion nach dieser Impfung war nicht zu verzeichnen. Allgemeinbefinden ständig ohne Störung. Bedeutende Gewichtszunahme (s. Temperatur- und Gewichtskurve, Abb. 25 und 26). Zweimalige Tuberkulinisierungen vom 6. Monate nach der Impfung negativ. Schlachtung beider Rinder am 25. 11. 1929. Bei eingehendster Untersuchung aller Körperorgane der beiden geschlachteten Rinder waren keine pathologisch-anatomischen Veränderungen zu finden.

Zwei weitere Kühe, Nr. 5 und 6, dienten der Virulenzprüfung einer von mir selbst durch Dissoziation auf Petroff-Nährboden gewonnenen „S“-Kultur vom 8. 1. 1929. Am 11. 2. 1929 wurden Kuh Nr. 5 subcutan, Kuh Nr. 6 intravenös mit je 250 mg dieser dissoziierten Kultur geimpft. Hier konnte nicht einmal in der ersten Zeit nach der Impfung ein sonst üblicher Anstieg der Körpertemperatur registriert werden, die Impfung verlief überhaupt gänzlich reaktionslos (s. Temperatur- und Gewichtskurven, Abb. 27 und 28). Die ursprünglich positiven Tuberkulinreaktionen blieben bei zweimaliger Wiederholung nach dem 15. 8. 1929 negativ. Schlachtung nach  $8\frac{1}{2}$  Monaten, am 30. November 1929. Schlachtbefund in beiden Fällen vollkommen negativ.

Während die Prüfung der Virulenz der „S“-Kulturen bei Rindern mit hohen Dosen (250 mg!) vorgenommen wurde, kam bei 3 Kontrollrindern, die am 11. 2. 1929 mit virulenten, bovinen Stämmen intravenös injiziert worden waren, bloß der 50. Teil dieser Dosis (5 mg) zur Anwendung. Kuh Nr. 11, intravenös geimpft mit dem hochvirulenten bovinen Tuberkulosestamm „B“, verendete spontan binnen 2 Monaten nach der Infektion an einer hochgradigen akuten Lungen-, Lymphknoten-, Leber- und Milztuberkulose. Die Kühe Nr. 25 und 26, am 11. 2. 1929 mit je 5 mg des virulenten bovinen Stammes „Vallée“ intravenös geimpft, geschlachtet am 22. 11. 1929, zeigten Tuberkulose der Lungen und der Bronchiallymphknoten und tuberkulöse Herde in Milz und Leber.

Fasse ich die gesamten Ergebnisse meiner Studien über Variabilität und Dissoziationsmöglichkeiten des B.C.G. zusammen, so gelange ich in dieser ungemein wichtigen Frage zu folgenden Schlüssen:

Es gelingt in Nährbodenpassagen verschiedene Kolonietypen aus den B.C.G.-Kulturen zu isolieren. Vorherrschend ist der Typus „R“ nach Petroff. Die von diesem Autor und seinen Mitarbeitern beschriebenen „S“-Kolonien sind nur selten und äußerst spärlich anzutreffen. Daneben finden sich Kolonietypen, die als Übergangsformen untereinander anzusprechen sind.

Die Annahme Petroffs, daß der von ihm beschriebene Typus „S“ der B.C.G.-Kolonien als virulente Komponente der B.C.G.-Kultur zu gelten habe, konnte von mir nicht bestätigt werden. Sämtliche von mir in Tierversuchen an Meerschweinchen, Kaninchen und Rindern auf ihren Virulenzgrad geprüften „R“- , „S“- und Vollkulturen des Original-B.C.G.-Stammes von dreierlei Provenienz verhielten sich vollkommen übereinstimmend, d. h. es ist mir bisher mit den „S“-Kulturen auch unter besonders strengen Bedingungen nicht gelungen, bei Versuchstieren progressive tuberkulöse Prozesse hervorzurufen, wie dies nach den Angaben Petroffs anzunehmen gewesen wäre.

Bei der Beurteilung dieser Befunde fällt besonders ins Gewicht, daß der Prüfung der Virulenz der „S“-Kolonien eine von Petroff selbst stammende dissoziierte B.C.G.-Kultur, die von ihm eigenhändig als „B.C.G. S II“ signiert worden war, zugrunde liegt.

### **Histologische Untersuchung der durch B.C.G. hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen.**

In meiner ersten Publikation habe ich kurz über die Ergebnisse meiner seinerzeitigen histologischen Untersuchungen an Organteilen von mit B.C.G. in verschiedener Weise behandelten Versuchstieren berichtet, wobei ich zu der Feststellung gelangte, daß es sich bei den makroskopisch feststellbaren Folgeerscheinungen der B.C.G.-Impfungen zweifellos um verschiedene Stadien tuberkulöser Prozesse handelt, die aber zumeist doch in mancher Hinsicht ein Bild darbieten, das von jenem bei typischer Tuberkulose abweicht. Von besonderem Wert ist die seinerzeitige Beurteilung meiner histologischen Präparate durch Prof. Dr. C. Sternberg-Wien, die nachstehend noch einmal wiederholt werden soll: „Zusammenfassend ergeben sich histologische Veränderungen, die in einzelnen Fällen die größte Ähnlichkeit mit jenen Befunden aufweisen, welche man nach Injektion abgetöteter Tuberkelbacillen erhält. Vereinzelt Befunde erinnern auch sehr an gewöhnliche Tuberkuloseveränderungen; man würde in diesen Fällen, wenn man von der Provenienz des Materials nichts weiß, sicherlich an Tuberkulose denken. In der großen Mehrzahl der Fälle allerdings bestehen wesentliche Unterschiede gegenüber einem typischen tuberkulösen Granulationsgewebe usw. Viele Präparate entsprechen aber, wie gesagt, den Befunden bei Versuchen mit toten Tuberkelbacillen. Das gefundene Granulationsgewebe muß man als tuberkulös bezeichnen und die histologischen Eigenheiten bzw. Unterschiede gegenüber dem typischen tuberkulösen Gewebe durch Besonderheiten der verwendeten Bacillen erklären.“

Seither sind von mir wiederholt histologische Befunde bei einer großen Reihe von Versuchstieren erhoben worden, die eine weitgehende Übereinstimmung

mit den von E. Coulaud mitgeteilten histologischen Befunden bei mit B.C.G. geimpften Versuchstieren aufweisen. Selbstverständlich ist das Alter der zur Untersuchung gelangenden Prozesse maßgebend für die Art und Beschaffenheit der dabei in Erscheinung tretenden Veränderungen. Soweit ich nicht schon einzelne histologische Befunde herausgegriffen habe, hätte ich hierüber folgendes zu bemerken:

In den Lungen sind im allgemeinen in den ersten Tagen nach intravenöser Injektion die Alveolarwände ödematös und hyperämisch und zellig infiltriert, wobei Rundzellen vom Typus der Lymphocyten vorherrschen. Das Lumen der Alveolen kann zum Großteile mit Zellen erfüllt sein. In der zweiten Woche etwa sind schon in den Lungen, z. T. auch subpleural gelagert, zahlreiche kleine Epitheloidzellentuberkel zu erkennen, die peripher von einem Lymphocytenwall umgeben sein können. Ihrer Lage nach befinden sie sich im Alveolarlumen, ihrer Ausdehnung nach umfassen sie ein oder mehrere benachbarte Alveolen, wobei dann eine Unterscheidung von Interalveolarsepten nicht mehr möglich ist. Bei Ziehfärbung gelingt gewöhnlich der Nachweis spärlicher Tuberkelbacillen in den Knötchen, Riesenzellen sind nur gelegentlich, und zwar relativ spät und in geringer Zahl anzutreffen. Sie erreichen nur eine geringe Größe und beinhalten nur relativ wenige Kerne. Über diese Veränderungen hinaus sind in den Lungen auch späterhin kaum nennenswerte Befunde zu erheben. Zuweilen bestehen peribronchitische aus Lymphocyten zusammengesetzte Infiltrate. In manchen Fällen wird man in den Lungenknötchen eine zentrale Nekrose eintreten sehen. Eine Verkäsung scheint hier aber vollends zu fehlen. Das Fehlen der Verkäsung und die nur spärlich vorhandenen Riesenzellen im Bereiche der Lungenknötchen erscheinen mir als die markantesten Unterschiede gegenüber den sich nach Verimpfung von virulenten Tuberkelbacillen entwickelnden Lungenknötchen. Schon in der 6. Woche erfährt die Zahl der Lungenknötchen, die sich in ihrer Beschaffenheit im Vergleich zu früher nicht verändert haben, bei den intravenös mit B.C.G. geimpften Tieren eine Verminderung. Nach Ablauf eines halben Jahres etwa ist auch histologisch die gänzliche Ausheilung dieser Prozesse zumeist vollzogen, so zwar, daß nicht die geringste Spur derselben zurückbleibt.

Auch in der Leber bedarf es zur Entwicklung histologisch wahrnehmbarer Knötchen einer Frist von rund einer Woche. Sie bestehen überwiegend aus epitheloiden Zellen, Lymphocyten (hier und da auch Plasmazellen). Riesenzellen von besonderer Größe sind im Bereiche der Knötchen sowohl, als auch in den nicht krankhaft veränderten Leberabschnitten anzutreffen. In der allernächsten Umgebung der Epitheloidzellentuberkel erscheint das Lebergewebe reaktionslos. An verschiedenen Stellen im Parenchym findet man verstreut liegende Lymphocytenanhäufungen. Mit Ablauf von etwa 6 Monaten nach der Impfung bietet die histologische Untersuchung wieder das Bild einer normalen Leber.

In der Milz sind von der 2. und 3. Woche an zahlreiche Epitheloidzellen in den Sinus und in den Milzfollikeln und Riesenzellen mittlerer Größe vorhanden. Die Rückbildung dieser Veränderungen tritt in der Milz anscheinend früher ein (etwa nach 3 Monaten) als in den anderen Organen.

In der Neigung zu Epitheloid- und Riesenzellenbildung besteht histologisch eine gewisse Ähnlichkeit mit den bei Tuberkulose auftretenden Gewebsreaktionen,

ein Unterschied gegenüber dem typischen tuberkulösen Granulom wieder in dem Mangel eigentlicher Verkäsung und in der Anhäufung polymorphkörniger Leukocyten. Verkäsung tritt anscheinend gelegentlich nur dort ein, wo eine

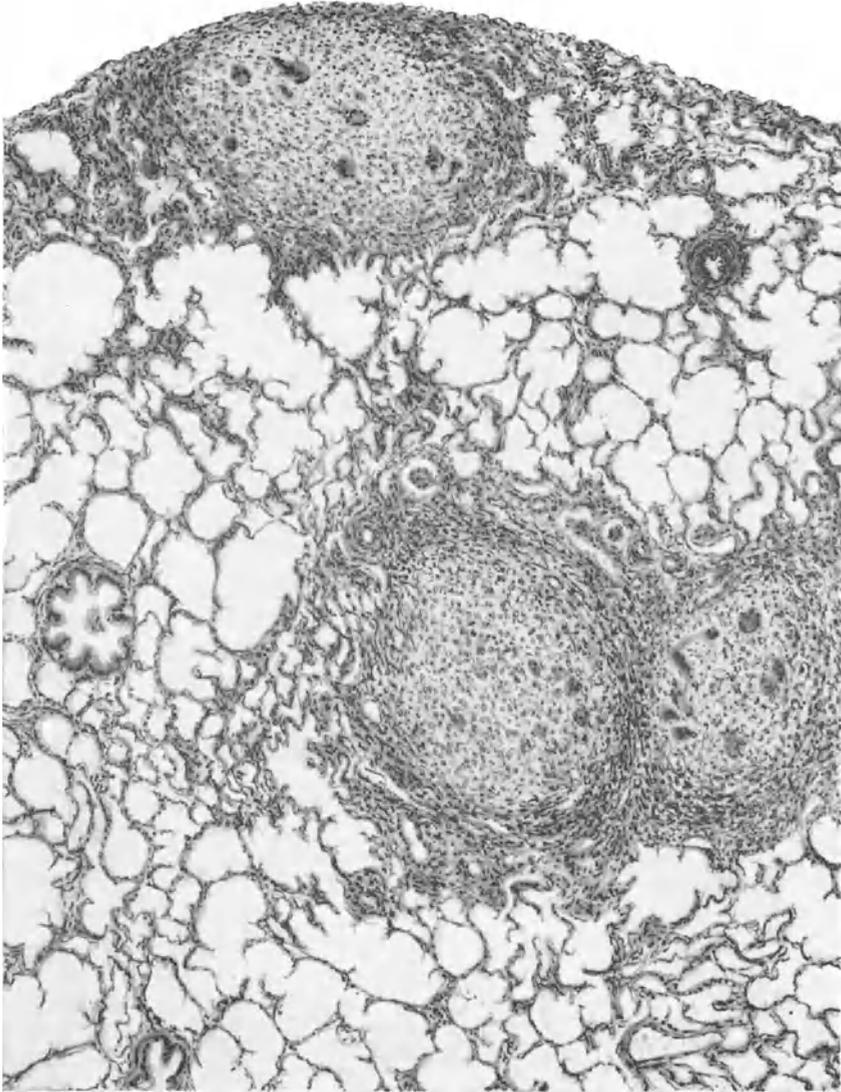


Abb. 29. (Erklärung im Text.)

Agglomeration der verimpften B.C.G.-Bacillen stattgefunden hat. Typisch erscheint mir bei den nach B.C.G.-Impfung entstehenden Tuberkeln, so wie dies auch van Everdingen hervorhebt, die kleinzellige Infiltration, sowie die Neigung zu Neubildung von Bindegewebe und mitunter auch von Blutgefäßen, was gleichfalls die Deutung zuläßt, daß der B.C.G. als stark abgeschwächte Tuberkelbacillenkultur zu gelten hat.

Die von Coulaud, Selter, Chiari u. a. gemachte Feststellung, daß man bei mit B.C.G. geimpften Tieren, je nach der Art der Einverleibung des B.C.G. lokalisierte Reste einer tuberkulösen Infektion, namentlich in der Leber und

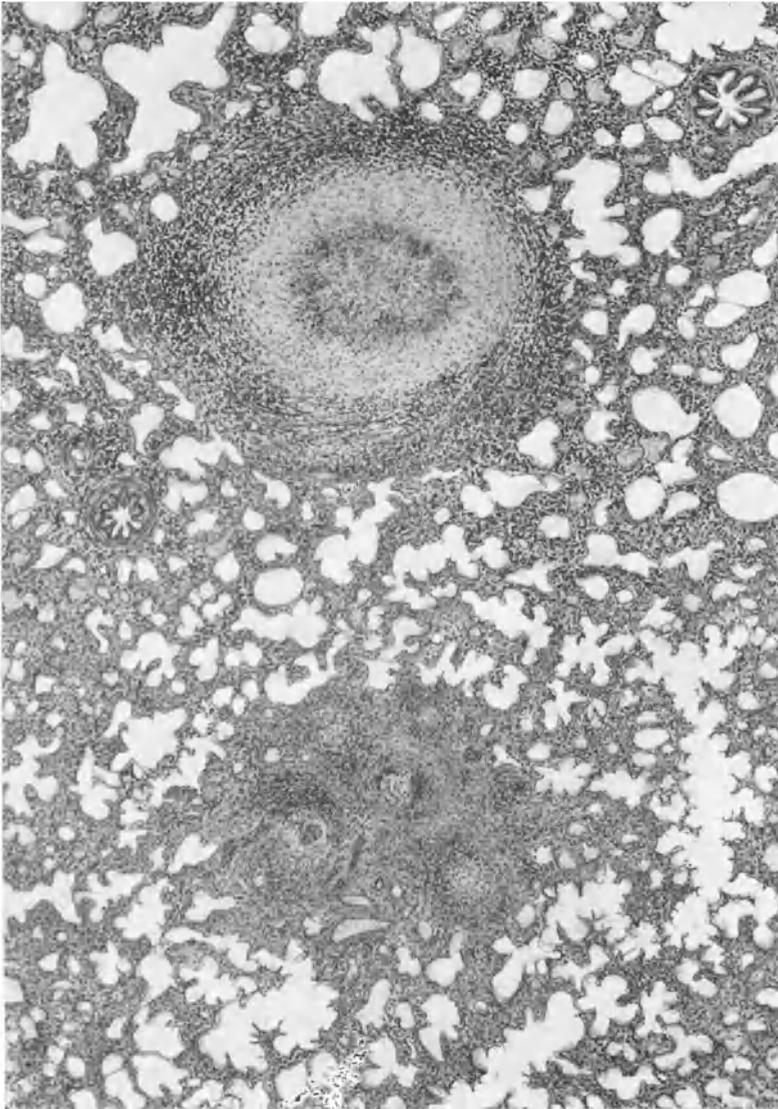


Abb. 30.

Abb. 29 und 30. Histologische Präparate von Lungenknötchen des mit B.C.G. behandelten Pferdes „Salto“. Epitheloidzellentuberkel, subpleural und im Lungenparenchym gelegen, z. T. mit mehr oder weniger zahlreichen Riesenzellen, z. T. zentral nekrotisch (starker Kernzerfall). Vergrößerung 30fach.

Milz, noch nach Monaten nachweisen kann, besteht vollauf zu Recht. Es betrifft diese Feststellung jedoch nur jeweils ein bestimmtes Stadium im Ablaufe der Reaktion in den verschiedenen Organen, die auch histologisch mit einer Restitutio ad integrum endet (Abb. 29 und 30).

**Soll die gesamte Manipulation mit der Vaccine B.C.G. — Züchtung der Kulturen, Herstellung der Emulsionen und Verteilung des Impfstoffes — an wissenschaftliche Institute gebunden und autoritativer Leitung unterstellt bleiben?**

Die gesamte Manipulation mit dem B.C.G. ist von jedem halbwegs bakteriologisch Geschulten auf denkbar einfachste Weise zu vollführen. Sofern die von Calmette-Guérin aufgestellten Richtlinien für die Herstellung der Vaccine sowie die Anweisungen für den Gebrauch des Impfstoffes durch den Praktiker zur Gänze berücksichtigt werden, wäre daher an sich gegen eine allgemeine Freigabe der Manipulationen mit dem Impfstoffe aus diesem Titel kein Einwand zu erheben.

Es handelt sich aber vorerst noch um die Erlangung wichtigen Belegmaterials, das der Bereinigung der noch gegensätzlichen Meinungen über etwaige Gefahrenmomente bei den B.C.G.-Impfungen in der Praxis und über deren Wert oder Unwert dienstbar gemacht werden muß. Hiervon wird es in erster Linie abhängen, ob und inwieweit eine allgemeine Freigabe der Manipulationen mit dem B.C.G. in den Kreis der Erwägungen zu ziehen ist. Ohne groß angelegte Statistik ist eine Klärung der hier tatsächlich obwaltenden Verhältnisse nicht gut denkbar, wenn es auch immer wieder heißt, daß jede Statistik durch subjektive Einstellung mehr oder weniger gefärbt werden kann, sei es im günstigen oder ungünstigen Sinne. Auf andere Weise ist eine Übersicht über Impfergebnisse schon gar nicht zu gewinnen. Wenn nun die Verteilung des Impfstoffes und das Einholen der Berichte über die Ergebnisse der Impfungen in jedem einzelnen Lande nicht in einer Hand vereinigt werden, ist mit Sicherheit zu erwarten, daß viel für die Beurteilung der Impfmethode wertvolles Material verloren geht. Wir kennen aus zahlreichen anderen Anlässen nur zu gut die großen Schwierigkeiten, unter denen es erst gelingt, die einzelnen Bausteine für eine Statistik zusammenzutragen. Wieviel Zeit, Mühe und Ausdauer, Urgezen, persönliche Interventionen u. dgl. m. sind erforderlich, trotz Mitwirkung und Unterstützung der obersten Staats- und Landesbehörden, bis unter Berücksichtigung jedes einzelnen Faktors der Enderfolg einigermaßen überblickt werden kann?

Eine Dezentralisierung der Impfstoffverteilung und der Sammlung von Berichten über die Impfergebnisse im gegenwärtigen Zeitpunkte muß im Hinblick auf die Sicherheit der Gesamtbeurteilung der B.C.G.-Impfungen für untunlich bezeichnet und daher abgelehnt werden. Ich verweise darauf, daß bei einer Reihe von altbewährten Impfungen (Lyssaschutzimpfung, Pockenimpfungen u. a. m.) bekanntlich auch heute noch den auf eine Dezentralisierung gerichteten Bestrebungen starker Widerstand entgegengesetzt wird. Um wieviel mehr erfordert ein noch so junges, heiß umstrittenes Verfahren, wie die B.C.G.-Impfung, die Vereinigung aller Fäden in einer Hand! Ständig ergeben sich hier noch neue Fragestellungen, deren Beantwortung sich jeweils nur aus dem sich allmählich an den länderweise bestehenden Zentralstellen zusammenkommenden Material ablesen lassen wird.

Abgesehen davon mahnen aber auch Vorfälle aus der allerletzten Zeit zur allergrößten Vorsicht in bezug auf die Abgabe von B.C.G.-Stammkulturen für die Herstellung des Impfstoffes. Ich meine damit die schweren Unfälle, die sich in Lübeck in bisher unaufgeklärter Weise nach Impfungen von Säuglingen

nach der Calmetteschen Methode in erschreckend hoher Zahl ereignet haben. Es erscheint mir sogar die Forderung durchaus gerechtfertigt, die B.C.G.-Stammkulturen und die Herstellung des Impfstoffes ausschließlich erfahrenen Bakteriologen zu überantworten. Auch sollte die Verabreichung des Impfstoffes wohl ausschließlich dem graduierten Arzte bzw. Tierarzte vorbehalten bleiben.

Prof. Dr. Bruno Lange äußert sich soeben erst in der Deutschen med. Wochenschrift 1930, S. 929 dahin, daß nach den bisherigen Erfahrungen und trotz der Lübecker Vorfälle die Erprobung der immunisierenden Wirkung des Calmetteschen Verfahrens durchaus gerechtfertigt erscheint. Solche Impfungen müssen aber unter strenger Beachtung der gebotenen Vorsichtsmaßnahmen geschehen. Die Impfstoffbereitung und die laufende Kontrolle der B.C.G.-Kulturen sollte grundsätzlich zentralisiert werden und nur in größeren Tuberkuloselaboratorien erfolgen, die über ausreichende eigene Erfahrungen mit der Calmetteschen Kultur verfügen, und ferner unter staatlicher Aufsicht.

Es dürfte sich empfehlen, die zur Diskussion gestellte Frage, ob an den bestehenden Verhältnissen — Bindung der Herstellung und Abgabe der Vaccine B.C.G. an wissenschaftliche Institute und Unterstellung der gesamten Impfungen unter autoritative Leitung — vorderhand überhaupt nicht weiter zu erörtern. Vielmehr erscheint es durchaus erwünscht, und besonders begrüßenswert, daß alle bisher in dieser Angelegenheit ländersweise führend befaßten Stellen aus all den angeführten Gründen auch weiterhin dabei die Oberleitung behalten.

In seiner Arbeit „Ziele und Wege der Immunitätsforschung der Tuberkulose“ hat R. Kraus eine ähnliche Stellungnahme bekundet:

„Soll die Schutzimpfung vor Über- oder Unterschätzung bewahrt und auf eine solide Grundlage gestellt werden, so müssen von seiten autoritativer Anstalten eingehende Nachprüfungen durchgeführt werden. Erst dann, wenn man sich klinisch und autoptisch bei interkurrent verstorbenen Fällen von der Unschädlichkeit einerseits und Wirksamkeit andererseits überzeugt hat, ist die Zeit gekommen, die Impfung der Allgemeinheit zu übergeben. Aber selbst dann wird es besonderer staatlicher Organisationen bedürfen, um den Impfstoff herzustellen und die notwendige Kontrolle über die Impflinge zu besitzen, ähnlich wie es heute bei der Schutzimpfung gegen Lyssa im Pasteur-Institut geschieht.“

## **Immunitätsstudien.**

### **Experimentelle Prüfung der Immunität nach Vorbehandlung mit B.C.G.**

Mit besonderer Spannung wird begreiflicherweise einer endgültigen Beurteilung der immunisierenden Fähigkeiten des B.C.G. entgegengesehen. Die Bewertung des Effektes der Impfung einer künstlichen Infektion gegenüber begegnet bis nun recht geteilten Meinungen, wie es auch kaum anders zu erwarten ist, da die bei einer natürlichen Infektion obwaltenden Verhältnisse bei künstlich vollführten Ansteckungsversuchen wohl kaum jemals in analoger Weise reproduziert werden können. Die bisher aus der Praxis bekannt gewordenen Erfahrungen und Beobachtungen sind aber wegen des noch unzureichenden Zeitraumes mangelhaft. So steht denn auch derzeit die Frage des Wertes der B.C.G.-Impfung noch im Brennpunkte lebhaftester Diskussion.

Eber wirft die Frage auf, ob es nach dem von Calmette geltend gemachten Prinzip überhaupt möglich ist, durch eine erstmalig in frühester Jugend auszuführende, alljährlich zu wiederholende subcutane Einspritzung avirulenter Rindertuberkelbacillen Rindern eine erhöhte Widerstandskraft auch gegenüber der späteren enzootischen Stallinfektion zu verleihen und ob eine solche Schutzimpfung auch für die älteren, in voller Milchleistung stehenden Rinder harmlos ist? Die Calmettesche Rinderschutzimpfung steht oder fällt mit der Bejahung oder Verneinung dieser Frage.

Vorderhand mangelt es noch an einer hinreichend langen Nachprüfung (nach Eber 6—8 Jahre) des Calmetteschen Verfahrens. Eber neigt jedoch zu der Annahme, daß es nicht dem geringsten Zweifel unterliegen kann, daß auch der Calmettesche Impfstoff das nicht wird leisten können, was die in ihrer Wirkung auf den Rinderkörper weit aggressiveren Impfstoffe Bovovaccine und Tauruman nicht zu leisten vermochten. Auch die Harmlosigkeit der bei in Milchleistung stehenden Rindern ausgeführten B.C.G.-Impfungen zieht Eber in Zweifel. Seiner Meinung nach ist nicht zu erwarten, daß der Impfstoff B.C.G. in Zukunft bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose eine Rolle zu spielen berufen sein wird. Die jährliche Wiederholung der Schutzimpfung bei allen in der Ausnutzung befindlichen, tuberkulosegefährdeten Rindern hält Eber für praktisch undurchführbar und wirtschaftlich untragbar.

Lignièrès erkennt den B.C.G.-Impfungen bei Kälbern zwar eine deutlich in Erscheinung tretende Resistenzhöhung gegen eine tuberkulöse Infektion zu im Vergleiche zu ungeimpft gebliebenen Kontrolltieren, die jedoch nur relativ und von kurzer Dauer ist. Früher oder später, je nach Sensibilität und Infektionsgrad, gelingt die künstliche oder geht die natürliche Infektion an. Von den Revaccinationen hält Lignièrès nur so viel, daß sie die tuberkulöse Infektion wohl hinausschieben, sie aber nicht zu verhindern vermögen. Da B.C.G. für die Kälber unschädlich ist, erscheint seine Anwendung in verseuchten Beständen geboten, um das Auftreten tuberkulöser Erkrankungen hinauszuzögern. Auf die allgemeinen sanitären und hygienischen Maßnahmen kann dabei aber niemals verzichtet werden.

Nach S. A. Petroff und Branch ist die experimentelle Basis für Impfungen mit B.C.G. am Menschen noch nicht gegeben. Der durch B.C.G. erreichbare Impfschutz ist nur schwach und keinesfalls größer als er durch Verabreichung abgetöteter Bacillen erzielt werden kann. Petroff lehnt gegenwärtig die Anwendung des B.C.G. ab.

Wenig aussichtsreich beurteilen Uhlenhuth, Müller und Hillenbrandt die B.C.G.-Impfungen. Die Prüfung der Immunität erfolgte in ihren Versuchen vergleichsweise in der Art, daß je 6 mittels subcutaner Tuberkulinisierung als tuberkulosefrei ermittelte Rinder mit je 100 mg B.C.G. bzw. mit je 100 mg Tb. 18-Kultur subcutan geimpft wurden. (Die Kultur Tb. 18, eine alte, von Behring herstammende Laboratoriumskultur boviner Tuberkelbacillen, hat sich schon vor mehreren Jahren bei der von Uhlenhuth vorgenommenen Virulenzprüfung an Meerschweinchen, ähnlich wie der B.C.G. schwach virulent erwiesen.) Eine dritte Gruppe von 6 Rindern erhielt je 1 g des Tb. 18 intraperitoneal. Die drei Gruppen von immunisierten Rindern wurden 3 Monate nach der Impfung mit 6 ungeimpft gebliebenen Kontrollen, mit 3 an offener Lungentuberkulose leidenden und reichlich Tuberkelbacillen aushustenden Kühen, auf die Dauer von 10 Monaten in einem Stalle zusammen untergebracht, so zwar, daß die kranken Kühe ständig ihren Standplatz wechselten und mehrmals mit jedem der geimpften Rinder in länger währendem Kontakt blieben. Hernach wurden alle 4 Gruppen von Rindern geschlachtet. Ergebnis: An Tuberkulose waren erkrankt: die 6 ungeimpften Kontrollrinder und aus jeder der 3 Gruppen von mit B.C.G. und Tb. 18 immunisierten Rinder je 4, während je 2 Rinder gesund verblieben sind. Die Autoren werfen die Frage auf, ob das Gesundbleiben von je 2 Tieren der 3 immunisierten Gruppen nicht auf eine verschiedene Widerstandskraft dieser Rinder gegen die tuberkulöse Infektion zurückzuführen sein dürfte? Das Ergebnis dieses Versuches spricht für die Gleichwertigkeit des B.C.G. und des Tb. 18: Die Kultur von Calmette-Guérin hat in ganz gleicher Weise wie Uhlenhuths Tb. 18 gegen die natürliche Stallinfektion geschützt oder nicht geschützt. Die Autoren sprechen daher dem B.C.G. die Eigenart ab, durch lang dauernde Abschwächung auf Gallenährböden besondere immunisierende Eigenschaften erlangt zu haben. In den von Uhlenhuth schon seinerzeit (1927) auf Grund seiner Versuche mit Tb. 18 geäußerten Zweifeln über die Möglichkeit einer wirksamen Immunisierung gegen Rindertuberkulose sind die Verfasser nun neuerlich bestärkt worden und sie erwarten sich daher

keinen besonderen Nutzen von der B.C.G.-Impfung für die Praxis. Immerhin liegen die Verhältnisse bei neugeborenen Kälbern wesentlich günstiger und daher erscheint ihnen die Prüfung der peroralen Immunisierung von Kälbern mit B.C.G. geboten.

Forschner, Jundell und Magnusson fanden den B.C.G.-Impfstoff für Kälber unschädlich. Den Impfschutz bezeichnen sie nicht immer für ausreichend. Eine gewisse Immunität aber konnten sie feststellen. Mangels einer einwandfreien Versuchsanordnung erachten sie jedoch selbst eine Wiederholung ihrer Versuche für notwendig.

Nach B. Lange und Wethmar hat zwar die subcutane Vorbehandlung von Rindern und Schafen zu einer stärkeren und länger anhaltenden Tuberkulinempfindlichkeit geführt als die Schutzimpfung per os. Dennoch ist in diesen Versuchen nach Verfütterung großer Bacillenmengen ziemlich regelmäßig eine spezifische Umstimmung verursacht worden. Aus der festgestellten spezifischen Überempfindlichkeit der Versuchstiere nach erfolgter B.C.G.-Impfung darf aber nicht ohne weiteres auf einen Schutz gegen die Infektion geschlossen werden. Bei einem Teile der nach Vorbehandlung allergisch gewordenen Rinder und Schafe war ein Schutz gegenüber experimenteller Infektion nicht nachzuweisen. Besonders verwiesen wird auf Versuche an neugeborenen Kälbern und an neugeborenen Schafen, in denen die Vorbehandlung mit B.C.G. per os nicht einmal gegenüber einer relativ schwachen intravenösen Infektion einen hinreichend starken Schutz auszulösen vermochte. Auch die subcutane Impfung versagte in einem Teil der Fälle, trotzdem nur eine relativ schwache Prüfungsinfektion zur Anwendung kam. Bei der Mehrzahl der Tiere stellte sich jedoch ein sichtbarer Erfolg der Impfung ein. Im Vergleich zu dem von Behring und Koch für Rinder angegebenen Schutzimpfungsverfahren hat sich die B.C.G.-Impfung als „deutlich unterlegen erwiesen“. B. Lange und Wethmar schließen daraus, daß die einmalige subcutane Impfung von Rindern mit der Kultur B.C.G. in der Praxis ebensowenig befriedigende Ergebnisse haben wird, wie die einmalige intravenöse Schutzimpfung mit lebenden humanen Bacillen.

Die Aussicht auf Verbesserung des Impferfolges in der Praxis durch Wiederholung der Schutzimpfung ist nach der Meinung der Autoren gering. Von einer Schutzimpfung per os bei Kindern mit der von Calmette angegebenen Dosis dürfte nach ihrer Ansicht ein Erfolg nicht zu erwarten sein. Die Erfolgsaussichten scheinen für die subcutane Anwendung des Impfstoffes günstiger zu sein. Ob hier auch die kleinen in der Praxis in Betracht kommenden Impfstoffdosen eine brauchbare Immunität ergeben und ob durch wiederholte Impfung der Erfolg kleiner Dosen verbessert wird, hängt von dem Ausgange weiterer Versuche ab.

In einer weiteren Arbeit setzt sich B. Lange mit dem Calmetteschen Impfverfahren in folgender Weise auseinander: „Da es sich von selbst verbietet, Menschen mit virulenten Tuberkelbacillen zu infizieren, um eine spezifische Immunität zu setzen, und da andererseits die durch abgetötete Bacillen und erst recht durch Saprophyten erzeugte Resistenzsteigerung viel zu gering ist, hat nach meiner Ansicht nur ein Schutzimpfungsverfahren, das sich abgeschwächt virulenter lebender Bacillen bedient, gewisse Aussichten auf Erfolg. Eine solche Schutzimpfung, wie das Verfahren von Calmette, schafft jedenfalls im Laboratoriumsversuch einen, wenn auch zeitlich und quantitativ beschränkten Schutz. Ob dieser Schutz für die Praxis von Wert ist, steht noch dahin. Hohe Erwartungen werden wir auch an eine Schutzimpfung mit abgeschwächt virulenten lebenden Bacillen nicht knüpfen dürfen, denn es ist heute noch nicht einmal bewiesen, ob der stärkste spezifische Schutz, den wir überhaupt kennen, der nach virulenter Infektion, für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose die Bedeutung hat, die man ihm fast allgemein beimißt.“

Isabolinsky und Gitowitsch haben gleichfalls gefunden, daß der Stamm B.C.G. fast keine vaccinerenden Eigenschaften für Meerschweinchen erkennen läßt, da die Injektion desselben Meerschweinchen vor einer nachfolgenden Infektion mit virulenten Bacillen nicht schützt.

Von Remlinger und Bailly wird darauf hingewiesen, daß sich mit B.C.G. vorbehandelte Meerschweinchen gegen eine nachfolgende Infektion mit virulenten Tuberkelbacillen ganz anders verhalten sollen als Affen, Rinder und Kaninchen. Meerschweinchen sind nach der Impfung gegen eine virulente Infektion nicht geschützt.

Aussichtsreich und vielversprechend erscheinen viele von den inzwischen aus verschiedenen Ländern erschienenen Berichten über die Ergebnisse der Schutzimpfung von Neugeborenen mit B.C.G., von denen hier nur jene von Malvoz, Cantacuzène, Tsekhnovitzer, Jakhnis u. a. erwähnt sein sollen.

Günstige Befunde bei Versuchen in der Veterinärpraxis verzeichnen vor allem Guérin, A. Ascoli und das spanische bakteriologische Institut Alfonso XIII. in Madrid.

Daß durch die Vorbehandlung mit dem Stamme B.C.G. eine Immunität gegen eine experimentelle und natürliche Infektion ausgelöst werden kann, haben schon frühzeitig nach den durch Calmette und seine Mitarbeiter veröffentlichten Arbeiten auch andere Forscher berichtet. Vor allem ist A. Ascoli in großzügig angelegten Versuchen, über die eine ansehnliche Zahl von Publikationen erschienen ist, zu der Überzeugung gelangt, daß die Immunisierung gegen eine virulente tuberkulöse Infektion mit Hilfe des B.C.G. bei Ziegen, Kälbern und Kindern gelingt. Von russischer Seite haben sich in erster Linie Tsekhnovitzer und Korschun eingehend mit allen auf die B.C.G.-Impfungen Bezug habenden Fragen beschäftigt. Während Tsekhnovitzer zunächst eine Immunität gegen Tuberkulose bei stomachal-subcutan vorbehandelten Kaninchen und Rindern feststellte, zeigte Korschun, daß nach Vorbehandlung mit kleinen Mengen B.C.G. ( $\frac{1}{10}$ —5 mg) Meerschweinchen der Reinfektion mit virulenten Tuberkelbacillen widerstanden. Selter verzeichnet sehr instruktive Versuche über die immunisierende Wirkung des B.C.G. Subcutan an einer Körperseite mit B.C.G. geimpfte Meerschweinchen wurden nach 44 Tagen an der anderen Körperseite ebenfalls subcutan mit je  $\frac{1}{1000}$  mg virulenter Tuberkelbacillen behandelt. Bei der Tötung dieser Tiere nach 150 Tagen waren die Lymphknoten auf der mit virulentem Material infizierten Körperseite hochgradig tuberkulös verändert und zum Teil verkalkt, während bei den nicht vorbehandelten Kontrolltieren außer derartigen Lymphknotenveränderungen auch eine Generalisation der Tuberkulose in den inneren Organen stattgefunden hatte. Nach Selters Ansicht war ein immunisierender Effekt der B.C.G.-Impfung nicht zu verkennen, da bei einzelnen Versuchstieren die Generalisation der Erkrankung verhütet werden konnte.

Nach F. Gerlach und R. Kraus widerstehen subcutan mit B.C.G. vorbehandelte Rhesusaffen einer intracutanen Infektion mit humanen und bovinen Tuberkelbacillen, die bei den Kontrolltieren progrediente Tuberkulose hervorruft. Dies spricht dafür, daß eine Infektionsimmunität gegen virulente Infektion mit Tuberkulose nicht nur durch virulente Tuberkelbacillen hervorgerufen werden kann, sondern auch durch abgeschwächte, tuberkulogene, jedoch nicht pathogene Stämme, die bloß lokalisierte, benigne Herde erzeugen.

Nach Angaben M. Tsekhnovitzers erwerben Kälber im allgemeinen nach Impfung mit B.C.G. einen deutlichen Schutz gegen eine experimentelle, virulente Infektion. — Bei neugeborenen Kindern vorgenommene Schutzimpfungen erwiesen sich durchaus unschädlich. Hervorgehoben wird eine bedeutende Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit unter den schutzgeimpften Kindern.

Nach dem Berichte der ukrainischen Kommission (1925—1928) sind mit der Vaccination mit B.C.G. bei den kleinen Nagetieren in Laboratoriumsversuchen keine konstanten Ergebnisse zu erzielen. Diese Inkonstanz ist bedingt durch Alter der Tiere, Einverleibungsart und Dosis der virulenten Infektion. Den Rindern verleiht die Impfung mit B.C.G. einen deutlichen Schutz gegen die experimentelle Infektion. Die Immunisierung der Neugeborenen mit B.C.G. erweist sich in der Praxis vollkommen gefahrlos, und das Zurückgehen der Tuberkulosesterblichkeit bei den Geimpften (verglichen mit jener bei den ungeimpften Kontrollen) im infizierten Milieu spricht dafür, daß diese Methode in ausgedehnterem Maße in Anwendung genommen werden sollte.

Bankin erzielte bei Rindern durch Impfung mit B.C.G. eine Resistenz gegen virulente tuberkulöse Infektionen.

Kereszturi, Camille und H. Park William gelangten zu der Überzeugung, daß die Impfung mit dem B.C.G. sichtlich einen Immunitätszustand schafft, lassen aber die Frage offen, auf welche Zeit sich dieser Impfschutz erstreckt.

Nègre, Boquet und Valtis erbrachten den Nachweis, daß junge B.C.G.-Kulturen ein wesentlich höheres antigenes Vermögen haben als die für gewöhnlich zur Anwendung gelangenden 30 Tage alten Kulturen.

Versuche von Imamura und Takahashi zeigen, daß sich Meerschweinchen, die mit  $\frac{1}{100}$  bis 20 mg B.C.G. intraperitoneal vorbehandelt worden sind, gegen eine nachfolgende Infektion mit virulenten humanen Tuberkelbacillen refraktär verhalten. Zugunsten des Verfahrens von Calmette-Guérin sprechen auch die Versuche von Sataku, in denen die mit B.C.G. intestinal vorbehandelten Meerschweinchen viel geringere Ver-

änderungen der Lymphknoten und der inneren Organe nach intestinaler virulenter Infektion aufwiesen, als die unvorbehandelten Kontrolltiere.

Buschmann schreibt der B.C.G.-Impfung gleichfalls das Zustandekommen eines wirksamen Schutzes gegen die experimentelle Infektion mit Tuberkelbacillen zu.

In den Versuchen von O. Kirchner und H. F. Newton war bei subcutan mit B.C.G. vorbehandelten Meerschweinchen ein deutlicher Schutz gegen eine tuberkulöse Infektion zu erkennen, der sich in einer bis zu 3 Monaten dauernden Verzögerung des Eintretens der regionären Drüsenerkrankung äußerte. Die Drüsenerkrankung wurde deutlich, sobald die lokale Impfreaktion einen gewissen Umfang unterschritten hatte.

Subcutan mit hoher B.C.G.-Dosis vorbehandelte Affen zeigten in einwandfreier Weise, aber zeitlich begrenzt, eine Resistenzhöhung gegenüber einer intracutanen Infektion mit einem virulenten Stamme, die sich in einer, mehrere Wochen betragenden Verzögerung der regionären Drüsenerkrankung ausdrückte.

In den weiteren Versuchen O. Kirchners über die Schutzimpfung mit B.C.G. zeigten sich Meerschweinchen mehrere Monate hindurch immun gegen eine virulente tuberkulöse Infektion, während bei schutzgeimpften Affen bloß eine wenig hervorstechende Verzögerung im Krankheitsverlauf wahrzunehmen war. Was die immunisierenden Fähigkeiten des B.C.G. betrifft, decken sich Kirchners Beobachtungen mit jenen Calmettes, sofern hohe Dosen des B.C.G. subcutan verimpft werden. Hingegen weichen die bei Affen erzielten Ergebnisse von den günstigen Befunden Wilberts ab.

C. Chagas teilt mit, daß mit B.C.G. geimpfte Kälber, die seit 2 Jahren im innigen Kontakt mit tuberkulösen Tieren lebten, vollkommen gesund geblieben sind. Er verzeichnet ebenso ein vortreffliches Gedeihen bei 656 geimpften, in tuberkulösem Milieu lebenden Kindern. Diese guten Erfolge bedingten eine starke Zunahme der Impfung in Rio de Janeiro.

Heynsius van den Bergh konstatiert unter den mit B.C.G. vorbehandelten Neugeborenen in den ersten 18 Lebensmonaten eine niedrigere Tuberkulosesterblichkeit als bei den den gleichen Verhältnissen unterliegenden unbehandelten Kontrollkindern.

Durch Röntgenisierung weist er nach, daß einzelne der klinisch vollkommen gesund befundenen Kinder doch Anzeichen tuberkulöser Veränderungen in den Lungen zeigen, von denen zufolge ihres Verhaltens aber angenommen werden muß, daß es sich um durchaus gutartige Prozesse handelt. Sonach dürfte die Impfung mit B.C.G. wohl zu keinem absoluten, aber wohl zu einem relativen Schutz gegen die tuberkulöse Erkrankung führen.

Bei der Prüfung der immunisierenden Wirkung des B.C.G. gelang Rollé die Feststellung, daß jüngere (3—4 Wochen alte) Kulturen einen höheren Immunitätsgrad auslösten als ältere (8—16 Wochen alte), wie sich bei der Nachprüfung mit virulenten Tuberkelbacillen herausstellte.

Aus Immunisierungsversuchen mit B.C.G., die M. E. Rist und J. Misiewicz ausgeführt haben, ist zu entnehmen, daß die B.C.G.-Impfung nur einen relativen Schutz gegen eine nachfolgende intraperitoneale Infektion mit Tuberkulose hervorruft, der sich aber sehr lange und kräftig auswirkt.

J. Heimbeck nahm in Norwegen Versuche vor mit subcutanen Injektionen von B.C.G. an Pirquet-negativen Erwachsenen und Kindern, wobei erwiesen werden konnte, daß die subcutane Impfung zu Allergie führt. Diese Allergie soll erfahrungsgemäß dieselbe Tuberkuloseimmunität bewirken, wie eine benigne, natürliche Tuberkuloseinfektion.

A. de Assis und O. Dupont haben neugeborene Kälber subcutan mit B.C.G. geimpft und diese ohne weitere Vorsichtsmaßregeln im tuberkuloseverseuchten Bestande im ständigen Kontakt mit den übrigen Tieren belassen. Alle manifesten und enteralen Formen von Tuberkulose konnten auf diese Weise unterdrückt werden. Doch fanden sich nahezu regelmäßig wenig ausgebreitete Infektionen von Lymphdrüsen, die also durch die Schutzimpfung mit B.C.G. nicht verhindert werden konnten.

De Assis und O. Dupont bestätigten dann weiter in einem ergänzenden Bericht, daß die B.C.G.-Impfung der neugeborenen Kälber vollkommen unschädlich ist, daß sie die klinischen Formen der Tuberkulose bei den geimpften Tieren, die mit anderen klinisch tuberkulös erkrankten Tieren im Kontakt sind, eliminiert, und zwar ganz unabhängig von speziellen Maßnahmen, die Ernährung und Isolierung in der allerersten Jugend betreffend.

Die einfache Vornahme der B.C.G.-Impfung an sich hat genügt, um in manchen Fällen während 20 Monaten einen absoluten Schutz gegen die natürliche Infektion mit Tuberkulose zu gewähren.

Mouquet hat 73 verschiedene Tiere einer Menagerie in Paris der Schutzimpfung mit B.C.G. unterzogen, von denen zur Zeit der Berichterstattung noch 43 in gutem und sehr gutem Gesundheitszustande am Leben sind. Der B.C.G. wurde für sämtliche Tierarten, an denen experimentiert werden konnte, vollkommen ungefährlich befunden. Bei keinem der schutzgeimpften Tiere, die autopsiert werden konnten, waren tuberkulöse Veränderungen nachweisbar.

Obuchowskyj und Paschkowskyj finden in ihren Versuchen bei Kälbern die immunisierenden Eigenschaften des B.C.G. bedeutend. Während die infizierten Kontrollkälber in kurzer Zeit an hochgradiger tuberkulöser Kachexie eingegangen sind, blieben die vaccinierten Kälber bis zu ihrer Schlachtung am Leben. Gegenüber einer intravenösen Injektion eines sehr virulenten Tuberkelbacillenstammes bekundeten diese Kälber eine deutlich ausgeprägte Resistenz. Bei der Obduktion vaccinierten und hernach geschlachteter Kälber sind mehr oder weniger deutlich ausgeprägte tuberkulöse Herde gefunden worden, die im Vergleich zu denen bei Kontrollkälbern als unbedeutend zu bezeichnen waren.

Merill J. King experimentierte an Kälbern, die von auf Tuberkulin nicht reagierenden Müttern stammten und mit pasteurisierter Milch aufgezogen worden waren, außerdem bei Affen und Meerschweinchen. Fütterung mit B.C.G. bei Kälbern und Meerschweinchen führte nicht zu einer Schutzwirkung gegen Tuberkulose. Subcutane und intraabdominale Vaccination führte zu geringgradigen, nicht progredienten tuberkulösen Prozessen bei Affen und Meerschweinchen. Bei Meerschweinchen kam vereinzelt auch anscheinend progressive Tuberkulose zur Beobachtung. Es ließen sich aber aus allen diesen Prozessen Neuinfektionen nicht hervorrufen. Nach Infektionsversuchen bei vaccinierten Tieren mit lebenden, virulenten Kulturen erkrankten die Versuchstiere wohl an Tuberkulose, aber weniger ausgebreitet als nicht vaccinierte Tiere.

H. Baer faßt die Ergebnisse der in der Schweiz bisher durchgeführten Schutzimpfungen beim Rind dahin zusammen, daß von 272 Tieren geimpft wurden: zum ersten Male 53, revacciniert einmal 38, zweimal 40, dreimal 33, viermal 6. 72 Impflinge sind nicht mehr kontrollierbar, 30 standen um oder wurden getötet. Von diesen waren 23 frei von Tuberkulose, 7 wiesen tuberkulöse Veränderungen auf. 77% waren also frei von Tuberkulose. Bei den übrigen fanden sich in 57% der Fälle abgeheilte Prozesse, teilweise verkalkte bei 29%, frische Tuberkulose bei 14%. Die bisherigen Befunde scheinen vorläufig zur Annahme zu berechtigen, daß eine gewisse Erhöhung der Widerstandskraft gegenüber tuberkulösen Infektionen erworben wird.

E. Seiferle gibt einen kurzen vorläufigen Bericht über Impfversuche mit B.C.G. bei 247 Kälbern im Kanton Zürich. Bei der Schlachtung waren von 8 einmal revaccinierten Rindern 5 frei von Tuberkulose, 2 zeigten abgeheilte Bronchialdrüsen-Tuberkulose und eines Lungen- und Brustfelltuberkulose. Von 7 zweimal revaccinierten Rindern erwiesen sich 6 tuberkulosefrei, während eines an einer leichten Lungen- und Mediastinallymphknotentuberkulose erkrankt war. Von 2 dreimal revaccinierten Rindern war eines vollkommen gesund, wogegen das zweite abgeheilte kleine Tuberkuloseherde erkennen ließ. Diese Resultate sprechen zugunsten einer Schutzwirkung des B.C.G. Eine Neigung zur Lokalisation und Abheilung der tuberkulösen Prozesse bei den schutzgeimpften Tieren war unverkennbar.

Nach F. v. Hutyra widerstehen Meerschweinchen, bei denen die B.C.G.-Impfung keine offensichtliche Erkrankung verursacht hat, nachher einer nicht allzuschweren künstlichen Infektion mit bovinen Tuberkelbacillen. Wie sich v. Hutyra zu den B.C.G.-Impfungen stellt, geht aus einem Bericht über einen von diesem Forscher kürzlich gehaltenen Vortrag hervor:

„v. Hutyra hielt im Budapester königlichen Ärzteverein einen Vortrag über die von Calmette eingeführten Schutzimpfungen gegen Tuberkulose. Diese Schutzimpfungen sind in Ungarn noch nicht über einige tastende Versuche hinausgelangt. Eine Statistik von mehreren tausend Fällen ergibt die Ungefährlichkeit des Verfahrens. Die Immunität tritt, wie die von v. Hutyra und anderen Forschern angestellten Tierversuche zeigen, ungefähr nach drei Wochen ein, dauert 1—1½ Jahre und ist so groß, daß in der Mehrzahl der Fälle die Tiere sogar gegen künstliche Infektion immun werden. Das gleiche kann bei Säuglingen vorausgesetzt werden. Die Imprägnierung des Lymphgefäßsystems muß aber möglichst früh erfolgen, denn sie wird unwirksam, wenn der Säugling bereits durch die Mutter oder die Umgebung infiziert ist. Wenn die Ergebnisse bisher auch noch nicht

alle Hoffnungen erfüllt haben, so sind sie doch im allgemeinen günstig und die Schutzimpfung erscheint besonders begründet, wenn ein Kind in infizierter Umgebung geboren wird und aus dieser nicht entfernt werden kann. In überfüllten, nicht gelüfteten Wohnungen fallen 70–80% der Neugeborenen der Krankheit zum Opfer. Hier steigert also die kaum mit einem Risiko verbundene Schutzimpfung mindestens vorläufig beträchtlich die Immunität und gewährt die Hoffnung, daß die Kinder in der gefährlichsten Zeit ihres Lebens die natürliche Infektion wenigstens soweit bekämpfen werden, daß sie ihnen keine schweren Erkrankungen verursacht.“

Dem Vortrage folgte ein lebhafter Gedankenaustausch. Nach Ansicht des Universitätsprofessors Baron Dr. Alexander Korány, der übrigens der Ansicht des Vortragenden zustimmte, bedürfe die wissenschaftliche Basis der Calmetteschen Methode noch der Bestätigung, die statistische Argumentation gewisser Korrekturen, doch halte er die Versuche zum Schutze der so großen Gefahren ausgesetzten Säuglinge heute bereits für vollständig begründet, zumal da nach den bisherigen Erfahrungen die Schutzimpfungen ungefährlich seien. In ähnlichem Sinne äußerten sich auch die übrigen Gelehrten, die sich an der Debatte beteiligten.

Wenn Watson die Meinung vertritt, daß Tuberkuloseimpfungen überflüssig seien, da sich als bestes Tuberkulosebekämpfungsverfahren die Keulung der auf Tuberkulin positiv reagierenden Tiere bewährt, so muß dem entgegengehalten werden, daß ein derartiger Standpunkt für Amerika berechtigt sein mag, da dies dort ein niedriger Verseuchungsgrad mit Tuberkulose beim Rindvieh und die zur Verfügung stehenden Geldmittel rechtfertigen. Überall dort aber, wo wir Tuberkuloseverseuchungen in Rinderbeständen in hohen Prozentsätzen nachweisen, zumal in wirtschaftlichen Verhältnissen und Nöten, die uns die unerträglichsten Beschränkungen auferlegen, wird dieser Standpunkt Watsons kaum Anhänger zu gewinnen vermögen. Hier wird man aber schon ein solches Verfahren begrüßen, das zwar nicht ideale Verhältnisse zu schaffen vermag, das aber doch geeignet erscheint, eine Besserung der bestehenden Verhältnisse herbeizuführen.

Haring, Traun, Hayes und Henry bezeichnen die nach subcutaner Impfung von Rindern mit Dosen von 100 mg eintretende Immunität als ausreichend gegen eine intravenöse oder subcutane virulente Infektion. Die intracutane, intravenöse oder orale Immunisierung mit B.C.G. erweist sich der subcutanen nicht überlegen.

Der durch B.C.G. bewirkte Impfschutz ist nicht immer ausreichend, um die Infektion vom Verdauungstrakt aus gänzlich zu verhindern, man findet vielmehr häufig Tuberkulose der Cervical- und Mesenteriallymphknoten. Die hauptsächlichste Schutzwirkung des B.C.G. scheint in einer Verzögerung bzw. Verhinderung der Ausbreitung tuberkulöser Infektionen zu bestehen, die nach vollzogener Schutzimpfung zur Auswirkung gelangen. Sichtlich verhindert die subcutane Impfung das Zustandekommen klinischer Tuberkulose in tuberkulös infizierten Herden, auch bei massiven Infektionen. Die Vornahme der B.C.G.-Impfungen bei Rindern wird besonders für solche Gebiete empfohlen, in denen die Kontrollmaßnahmen wirkungslos sind oder in denen ein Erfolg der Tuberkulosestillungsverfahren in den nächsten Jahren nicht zu gewärtigen ist.

Nachdem ich gemeinsam mit R. Kraus bei Affen Versuche angestellt hatte, um eine nach Impfung mit B.C.G. zustande gekommene Immunität gegen Tuberkulose zu ermitteln, setzte ich zunächst meine schon seinerzeit begonnenen Versuche von Immunitätsprüfungen bei Meerschweinchen und Kaninchen fort. Die recht verschiedenartigen Ergebnisse solcher Versuche, wie sie in der Literatur verzeichnet sind, veranlaßten mich, von großen Versuchsreihen für die Immunitätsprüfungen bei kleinen Versuchstieren abzusehen und ausgedehnte diesbezügliche Versuche eher an möglichst zahlreichen Kälbern durchzuführen, weil mir unter ungekünstelten Bedingungen eine ungleich sicherere Beurteilung des Effektes von Impfungen mit B.C.G. gewährleistet erschien.

#### Meerschweinchen.

Gemäß den Propositionen des Pariser Programmes wurden zwei Gruppen von Meerschweinchen im Alter von 1–3 Wochen zu je 12 Stück mit B.C.G.

vorbehandelt. Jedes der 12 Meerschweinchen der einen Gruppe erhielt, am 8. 4. 1929 beginnend, in zweitägigen Intervallen 10 subcutane Injektionen von je 2 mg (insgesamt 20 mg) von B.C.G. 8. Den 12 Tieren der anderen Gruppe wurden in 24stündigen Intervallen 6 Mahlzeiten von je 10 mg und 4 Mahlzeiten zu je 20 mg B.C.G. 8 mit Zuhilfenahme der Pipette auf oralem Wege einverleibt (140 mg Gesamtdosis).

Am 22. Mai 1929, also 6 Wochen nach erfolgter Vaccination, wurde die Infektion der subcutan immunisierten Meerschweinchen vorgenommen, und zwar wurde jedem Versuchstier je 1 Tropfen einer Emulsion des hochvirulenten bovinen Tuberkelbacillenstammes „Vallée“ (0,01 g in 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung) in den Lidsack eingeträufelt.

Am 8. und 11. 5. 1929 verendete je ein Versuchstier aus dieser Gruppe. An den verschiedenen Impfstellen hatten sich kleine Abscesse entwickelt, sonst fanden sich keine Veränderungen vor. Die übrigen 10 Tiere verblieben während der 7 Monate anscheinend gesund und nahmen an Körpergewicht zu. Tötung am 8. 11. 1929. Alle 10 Meerschweinchen ohne Befund. Die drei nicht mit B.C.G. vorbehandelten und in ganz gleicher Weise infizierten Kontrolltiere lebten zwar noch am 11. 11. 1929, an welchem Tage sie getötet wurden, waren aber hochgradig abgemagert und sichtlich krank. Die Obduktion dieser drei Kontrollen erwies das Vorhandensein schwerer generalisierter tuberkulöser Krankheitsprozesse (Lungen-, Leber-, Milz-, Nieren- und Lymphknotentuberkulose). Der Befund bei dem schwerst erkrankten Kontrolltier 5 soll in Kürze wiedergegeben werden: Kleinbohngroßer Absceß in der Unterhaut am Brusteingang. Eitrige Pleuritis beiderseits. Pneumonie sämtlicher Lungenlappen mit linsengroßen nekrotischen Herden. Verstreute punktförmige, graugelbe Leberherde. Starke Milzschwellung, Nierentuberkulose. In Ausstrichen aus pleuritischen Exsudat, aus Lymphknoten und anderen Körperorganen spärliche säurefeste Stäbchen.

Es haben also die bald nach ihrer Geburt in einem zehnmaligen Turnus mit der Gesamtdosis von 20 mg B.C.G. subcutan immunisierten Meerschweinchen einer virulenten, von der Conjunctiva aus vorgenommenen Infektion mit dem bovinen Stamm „Vallée“ widerstanden, während die nicht vorbehandelten in analoger Weise infizierten Kontrolltiere an progredienter Tuberkulose schwer erkrankt sind.

Jedes der während der ersten drei Lebenswochen in der bereits angegebenen Art oral in einem Turnus von 10 Mahlzeiten mit der Gesamtmenge von 140 mg auf oralem Wege mit B.C.G. vorbehandelten 12 Meerschweinchen wurde zwei Monate später, am 7. und 8. Juni 1929, zweimal, und zwar jedesmal mit je 5 mg des bovinen Stammes „Vallée“, auf dem Fütterungswege infiziert. 3 von diesen Versuchstieren, die am 9., 20. und 23. 4. verendet sind, scheiden aus (1 Meerschweinchen ohne Befund, 2 mit Dünndarmentzündung). Die 9 übrigen, getötet am 11. 11. 1929, ohne Befund. 3 Kontrollen, nicht vorbehandelt mit B.C.G.: 1 Meerschweinchen, Nr. 5, spontan verendet am 11. 11. 1929 an hochgradiger, generalisierter Tuberkulose (Abb. 31). Die beiden anderen Kontrollen am gleichen Tage getötet. Meerschweinchen Nr. 4: Lungen- und Bronchiallymphknotentuberkulose, Nr. 3: Milz- und Nierentuberkulose.

Die in 10 Mahlzeiten oral mit B.C.G. immunisierten Meerschweinchen widerstanden ausnahmslos einer 3 Monate später in zweimaligen Teildosen von 5 mg folgenden, künstlichen oralen Infektion mit dem bovinen Stamm „Vallée“, die bei den nicht vorbehandelten

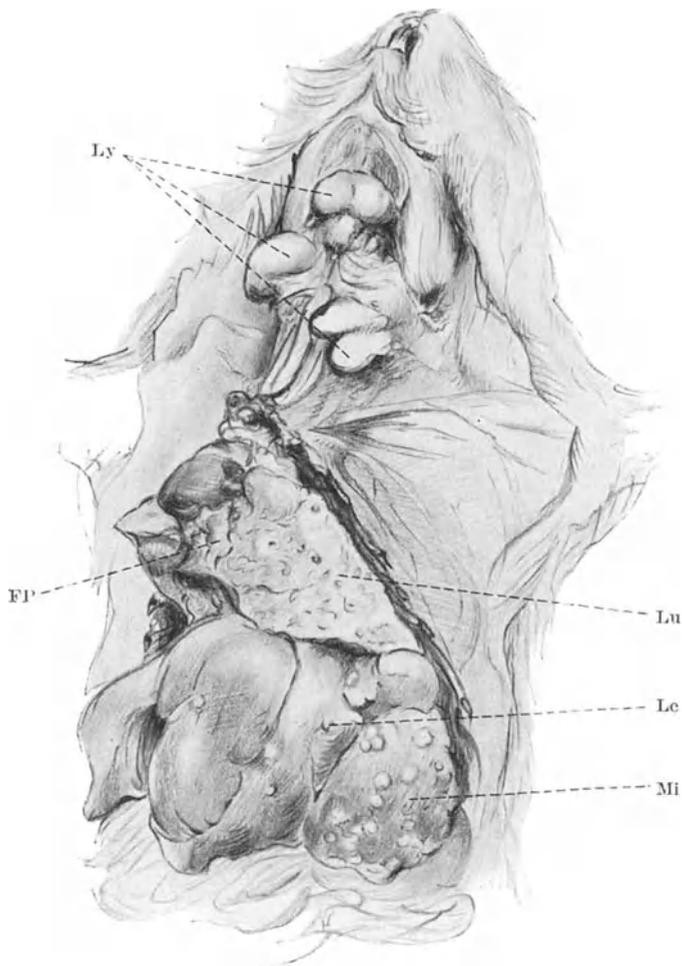


Abb. 31. Kontrollmeerschweinchen 5 für Immunitätsprüfung. Ohne Vorbehandlung mit B.C.G. infiziert von der Conjunctiva aus mit 1 Tropfen einer Emulsion des virulenten bovinen Tbc.-Stammes „Vallée“. Ly Lymphknoten im Kehlgang, Lu Lungentuberkulose, Le Lebertuberkulose, Mi Milztuberkulose, FP fibrinöse Pleuritis.

Kontrolltieren in der gleichen Zeit zu weit fortgeschrittenen tuberkulösen Erkrankungen und in einem Falle zu Spontan-tod geführt hatte.

#### Kaninchen.

10 Kaninchen im Alter von 18 Tagen erhielten, am 8. April 1929 beginnend, an 10 aufeinanderfolgenden Tagen pro Tag und Tier 20 mg B.C.G. per os verabreicht (Gesamtdosis 200 mg). Am 7. Juni 1929 (2 Monate später) folgten 2

mit Intervall von 24 Stunden verabreichte infizierende Mahlzeiten von je 10 mg des bovinen Stammes „Vallée“. Sämtliche Tiere entwickelten sich gut und kamen bis zum 8. 11. 1929 gut durch. Bei der an diesem Tage vorgenommenen Tötung der nun 7½ Monate alten Versuchstiere wurden bei 5 von ihnen nur mehr oder weniger starke, durch Coccidien bedingte Veränderungen des Darmes und der Leber angetroffen. 1 Tier erschien vollkommen gesund, bei den 4 übrigen Kaninchen bestanden tuberkulöse Prozesse in verschiedenen Organen. Kaninchen Nr. 7 hatte nur in den Nieren einige wenige hirsekorngroße Tuberkel aufzuweisen, Nr. 9 in sämtlichen Lungenlappen hirsekorn- bis linsengroße grauspeckige Knötchen und einige miliare Tuberkel in den Nieren. Kaninchen Nr. 3 in beiden Spitzen- und Hauptlappen der Lunge Konglomerate von kleinsten graurötlichen Knötchen, die an der Schnittfläche allerfeinste graugelbliche Zentren erkennen lassen, außerdem ein stecknadelkopfgroßer, tuberkulöser Herd in der Leber und wenige miliare grauweiße Knötchen in der Rindenschicht der Nieren. Kaninchen Nr. 5 zeigte leicht ödematöse Partien in beiden Hauptlappen der Lunge und einige verstreut sitzende Tuberkel in den Nieren. Die 3 als Kontrollen dienenden, nicht mit B.C.G. vorbehandelten und in gleicher Weise zur selben Zeit mit dem Stamm „Vallée“ infizierten Kaninchen zeigten sich in ganz ähnlicher Weise erkrankt wie die 4 vorhin bezeichneten, mit B.C.G. oral vorimmunisierten Kaninchen, ohne daß gegenüber diesen auffällige graduelle Unterschiede zu ermitteln gewesen wären.

Von den 10 oral mit B.C.G. in der Gesamtdosis von 200 mg vorbehandelten Kaninchen, die 2 Monate hernach gleichfalls auf dem Fütterungswege mit 20 mg des bovinen Stammes „Vallée“ infiziert worden waren, hatten 6 Tiere 5 Monate hindurch dieser virulenten Infektion widerstanden (Nebenbefund bei 5 von ihnen: Coccidiose), wogegen die 4 übrigen tuberkulöse Veränderungen an Innenorganen aufwiesen, die graduell ungefähr mit jenen bei den 3 Kontrollkaninchen vorgefundenen übereinstimmten. Auf eine orale Immunisierung mit B.C.G. widerstand hier also während der fünfmonatlichen Beobachtung nur ein Teil der prophylaktisch vorbehandelten Tiere der nachfolgenden Infektion mit virulenten Tuberkelbacillen.

Parallel mit den oral immunisierten wurden 10 andere Kaninchen am 29. 4. 1929 einmal intravenös mit je 30 mg B.C.G. geimpft. Ehe noch eine virulente Infektion vorgenommen werden konnte, verendeten sämtliche Tiere dieser Serie Ende Mai 1929 an einer interkurrent stattgehabten Infektion mit hämorrhagischer Septicämie, so daß diese Versuchsreihe für eine Beurteilung der Immunität nicht in Betracht gezogen werden kann.

Ein ähnliches Mißgeschick betraf eine Versuchsreihe von 14 Rhesusaffen, von denen Anfang März 1929 12 je eine subcutane Injektion von 50 mg B.C.G. erhalten hatten, der nach 6 Wochen eine solche von 1/10000 mg des Stammes „Vallée“ nachfolgte, ebenso wie bei den 2 übrigen Affen, denen fünfmal je 50 mg B.C.G. auf dem Fütterungswege verabreicht worden waren. Schon nach wenigen Tagen erlag der erste Affe einer hochgradigen allgemeinen Tuberkulose, dem dann in Intervallen alle übrigen, an schweren Tuberkulosen leidenden Affen nachfolgten. Der letzte von den 14 mit B.C.G. vorbehandelten Affen verendete am 16. 11. 1929. Sämtliche Affen dieses Transportes waren, wie sich zeigte, schon zur Zeit ihres Einlangens im Institute an Tuberkulose erkrankt.

### Rinder.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Prüfungen der Immunität durch virulente Infektionen bei Rindern, die mit B.C.G. vorbehandelt worden sind.

Zwei  $\frac{1}{2}$ -jährige Kälber, Nr. 16 u. 19, und eine 7jährige Pinzgauerkuh Nr. 11123, wurden am 24. 3. 1929 subcutan am Trierl mit je 50 mg B.C.G. 8 vom 4. 3. 1929 geimpft. 6 Wochen später, am 8. 5. 1929, erfolgte die virulente Infektion der drei so vorbehandelten Tiere durch intravenöse Injektion von 5 mg einer gut gewachsenen, 5 Wochen alten Kultur des bovinen Stammes „Vallée“. Die subcutane B.C.G.-Impfung verursachte in diesen, wie in allen übrigen Fällen bloß eine vorübergehende lokale Infiltration der Impfstelle, die bis auf einen bestehenbleibenden kleinen, derben Knoten wieder resorbiert wurde. Unmittelbar nach der virulenten Infektion war bei den beiden Kälbern eine 2 Tage anhaltende Erhöhung der Körpertemperatur zu registrieren, Maximum bei Nr. 16  $40,0^{\circ}$  C, bei Nr. 19  $40,5^{\circ}$  C. Wie die beigeschlossenen Temperatur- und Gewichtskurven besagen (Abb. 32, 33, 34), wurde bei der Kuh Nr. 11123 eine Reaktion im Gefolge der Infektion überhaupt niemals kenntlich und auch die beiden infizierten Kälber hatten nach dem erwähnten einmaligen, rasch vorübergehenden Fieberanfall weiter keine Abweichungen der Temperatur von der Norm gezeigt. Die Entwicklung der geimpften und künstlich tuberkulös infizierten Kälber war als äußerst befriedigend zu bezeichnen und auch die in diesen Versuch einbezogene Kuh 11123 äußerte andauernd das beste Wohlbefinden. Bei normaler Stallhaltung und gleichbleibender Fütterung wurden während der Gesamtdauer der Beobachtung der infizierten Tiere bis zum 23. bzw. 26. 11. 1929 nachstehende Gewichtszunahmen erzielt: Kalb Nr. 16 von 125 kg auf 285 kg, Kalb Nr. 19 von 135 kg auf 257 kg und Kuh 11123 von 434 kg auf 500 kg.

Gelegentlich der Schlachtung waren bei keinem dieser 3 Rinder tuberkulöse Veränderungen auffindbar.

In ganz ähnlicher Weise wurde eine Immunitätsprüfung bei zwei weiteren, etwa  $\frac{1}{2}$ -jährigen Kälbern Nr. 21 und 22 vorgenommen. Nur erfolgte hier die Impfung mit je 50 mg B.C.G. am 25. 3. 1929 intravenös, während die virulente Infektion ganz ebenso wie vorhin, 6 Wochen später, am 8. 5. 1929, vorgenommen wurde. Außer einem einmaligen, kurz andauernden Anstieg der Körpertemperatur bei beiden Kälbern sogleich nach der Infektion keine sonstwie kenntlich werdende Reaktion bis zum Tage der Schlachtung am 27. bzw. 29. 11. 1929 (s. Temperatur- und Gewichtskurven, Abb. 35 und 36). Gewichtszunahme in 8 Monaten bei Nr. 21 122 kg, bei Nr. 22 150 kg. Obduktionsbefund vollkommen negativ.

Einer auf derartigen Versuchen von Behring und Koch fußenden Anregung von Geheimrat Neufeld auf der Pariser Konferenz folgend, wurde von mir vergleichsweise bei 2 halbjährigen Kälbern (Nr. 15 und 20) eine Immunisierung gegen eine analog wie vorhin, 6 Wochen später, mit je 5 mg des Stammes „Vallée“ künstlich gesetzte intravenöse Infektion versucht. Dabei wurde so vorgegangen, daß jedes der beiden Kälber am 25. 3. 1929 mit 50 mg eines virulenten humanen Tuberkelbacillenstammes („Czerny“) vorbehandelt wurde. Bei beiden Tieren stellten sich alsbald nach Verabreichung der immunisierenden Dosis der humanen Bacillen unregelmäßige Schwankungen der Körpertemperatur ein. Wie aus den abgebildeten Temperaturkurven zu ersehen ist, waren daraufhin Temperatursteigerungen auf etwa  $40^{\circ}$  C öfters zu verzeichnen. Diese, im Vergleiche zu den mit B.C.G. geimpften Rindern auffallende



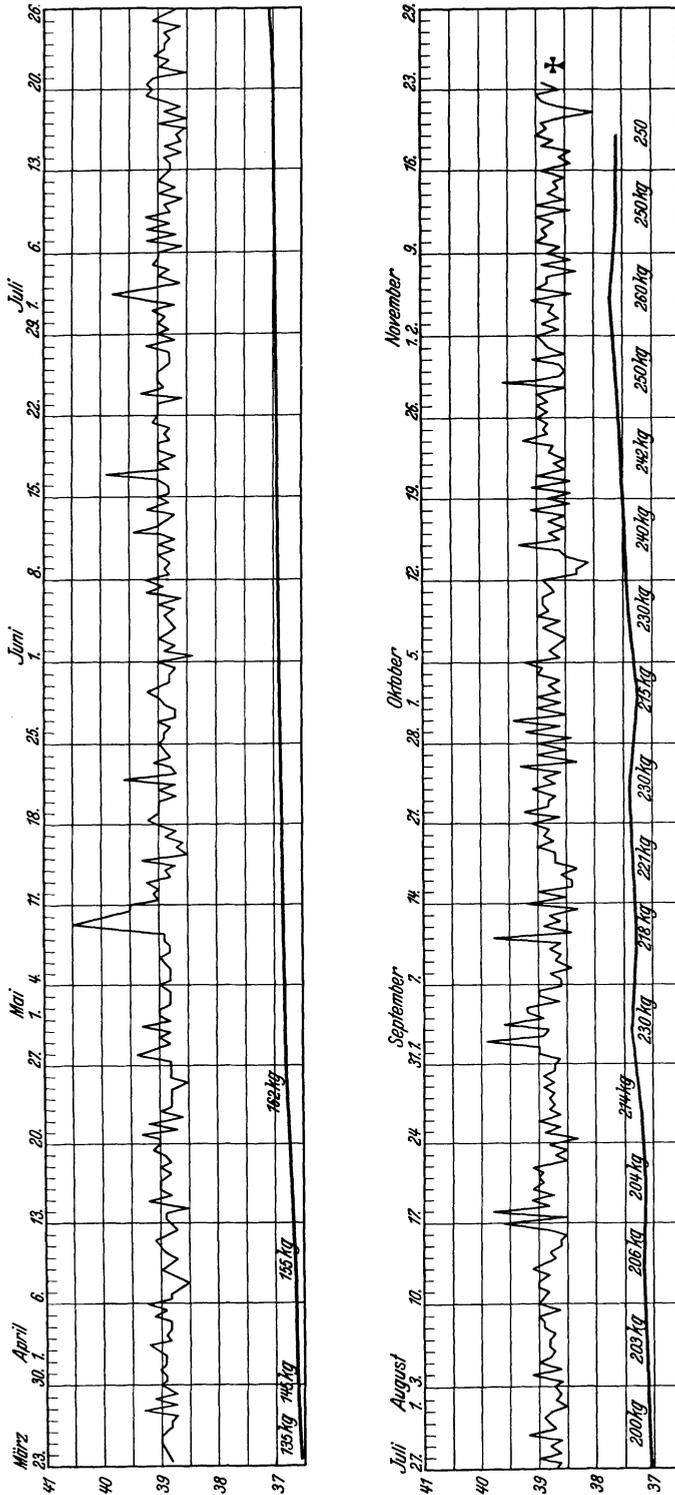


Abb. 33. Kalb Nr. 19, Pinzgauer Rasse, 1/2 Jahr alt, 25. 3. 1929 50 mg human. Tbc. „Czérny“ virulent subcutan. 8. 5. 1929 infiziert mit 5 mg Tbc. bovin. „Vallée“ intravenös.

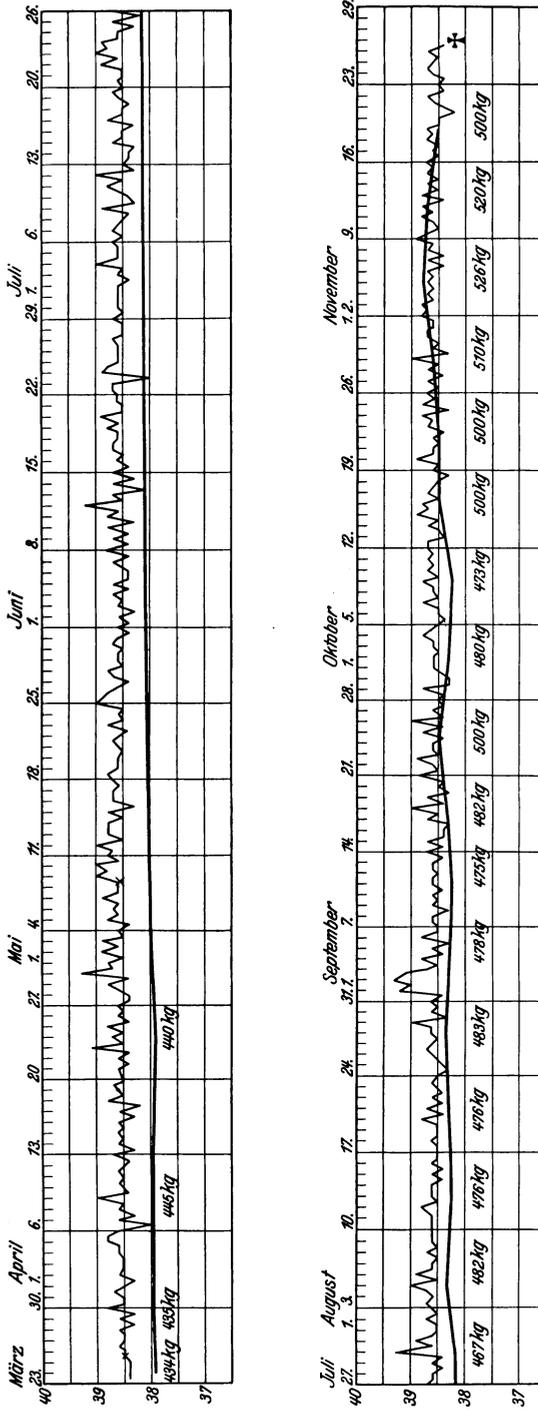


Abb. 34. Kuh Nr. 11123, Pinzgaauer Rasse, 7 Jahre alt, 25. 3. 1929 50 mg B.C.G. 8 vom 4. 3. 1929 subcutan.  
8. 5. 1929 infiziert mit 5 mg Tbc. bovin. „Vallée“, intravenös.

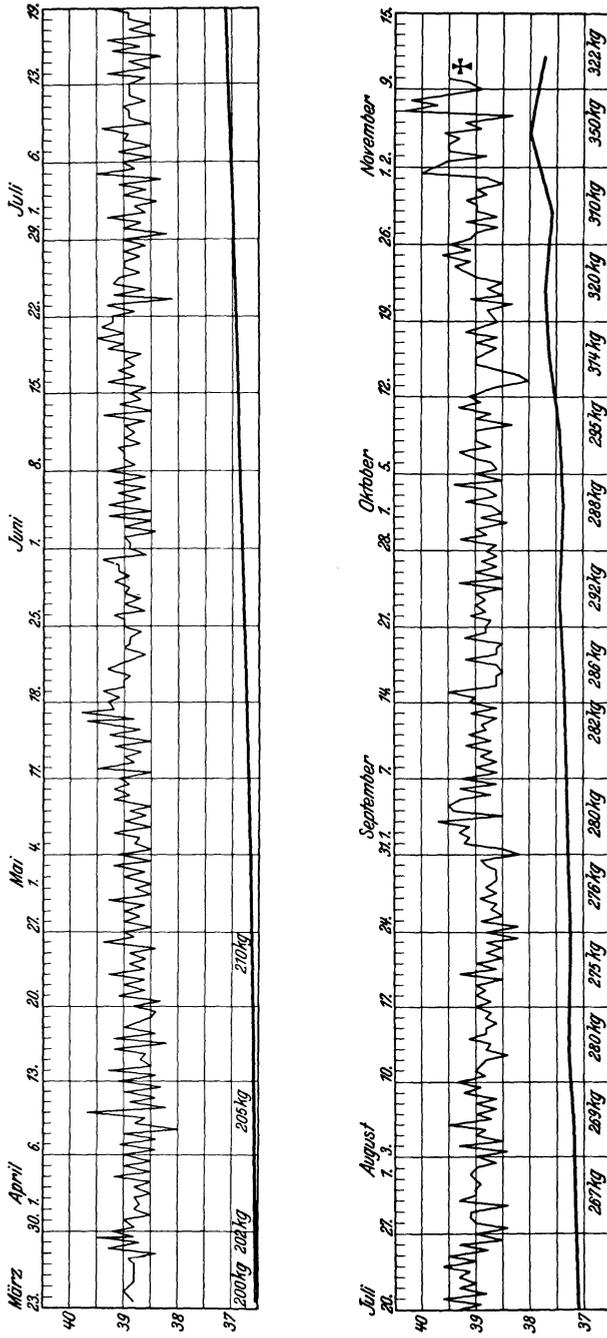


Abb. 35. Kalb Nr. 21, Stier, Pingrauer Rasse,  $\frac{1}{2}$  Jahre alt, 25. 3. 1929 50 mg B.C.G. 8 vom 4. 3. 1929 intravenös.  
8. 5. 1929 infiziert mit 5 mg Tbc. bovin. „Vallée“ intravenös.



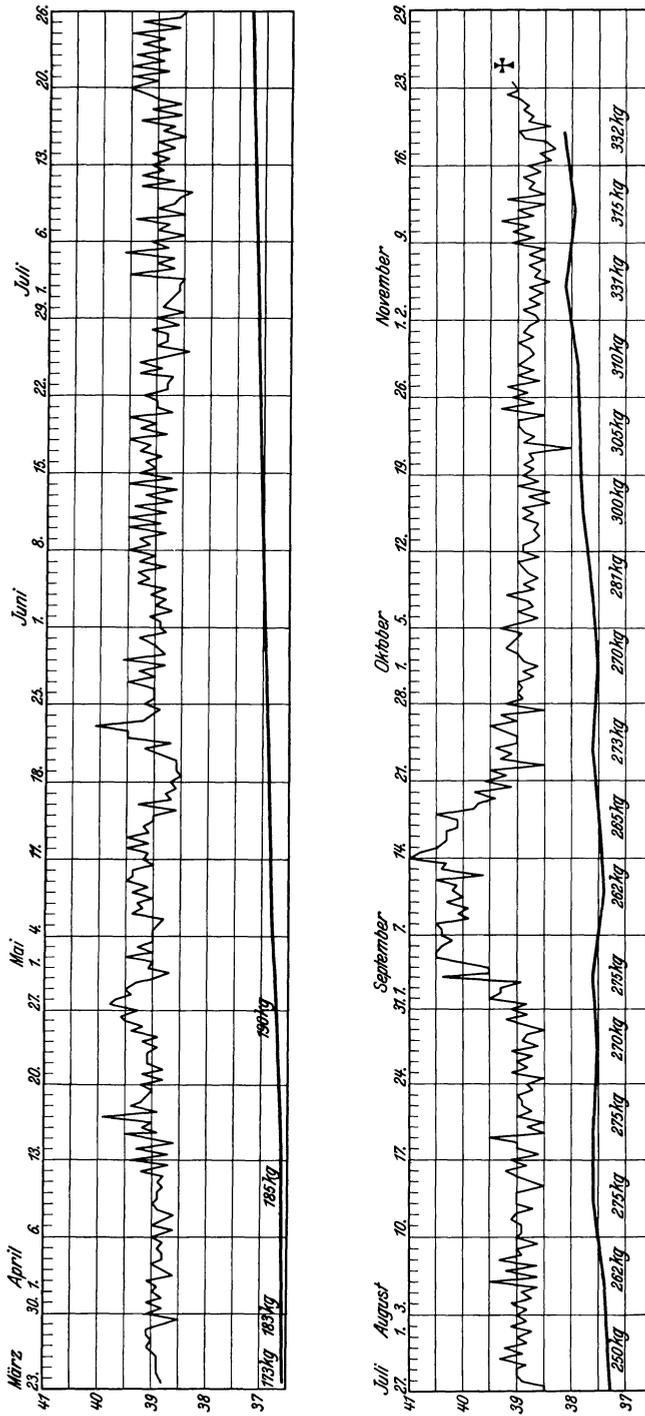


Abb. 37. Kalb Nr. 15, Pinzgauer Rasse, 1/2 Jahr alt, 25. 3. 1929 50 mg human. Tbc. „Czerny“ virulent intravenös.  
8. 5. 1929 infiziert mit 5 mg Tbc. bovin. „Vallée“ intravenös.

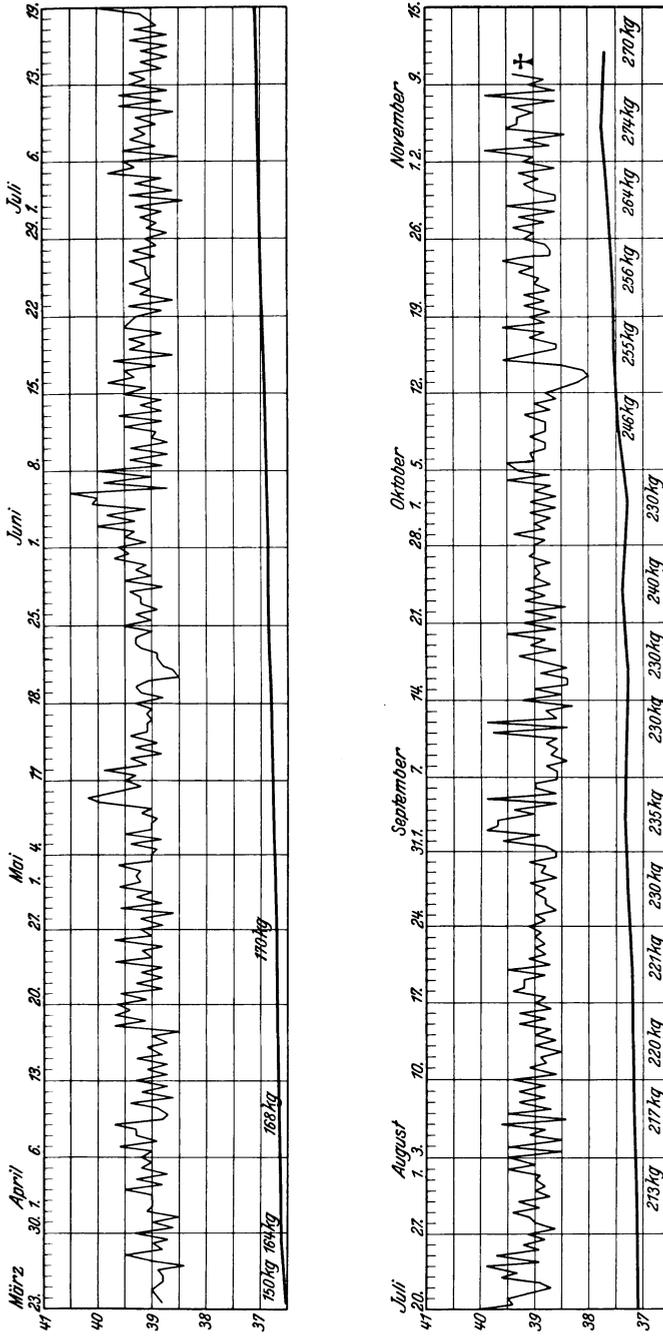


Abb. 38. Stierkalb Nr. 20, Pinzgauer Rasse, 1/2 Jahr alt, 25. 3. 1929 50 mg human. Tbc. „Czerny“ virulent intravenös.  
8. 5. 1929 infiziert mit 5 mg Tbc. bovin. „Vallée“ intravenös.

Unruhe im Ablauf der Temperaturkurve steigerte sich dann noch zusehends, sobald am 8. Mai die infizierende intravenöse Injektion von je 5 mg des Stammes „Vallée“ verabfolgt worden war. Rectaltemperaturen von 40,5° C kehrten



Abb. 39.

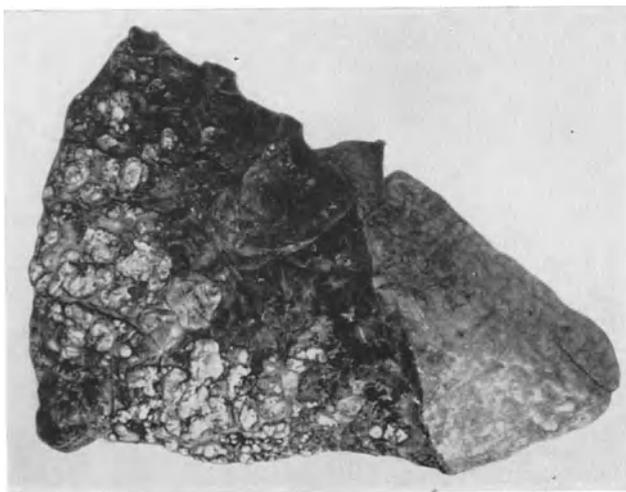


Abb. 40.

Abb. 39 und 40. Kalb Nr. 15, schutzgeimpft am 25. 3. 1929 mit 50 mg virulenten humanen Tbc.-Bacillen, 6 Wochen später infiziert mit 5 mg des virulenten, bovinen Stammes „Vallée“. Lungentuberkulose mit herdförmigen Nekrosen, Verkäsung und bronchiektatischen Kavernen.

des öfteren wieder, bei Kalb Nr. 15 ergab sich im September 1929 eine 3 Wochen andauernde Fieberphase mit einem Temperaturmaximum von 41° C. Die Gewichtszunahmen dieser beiden Kälber erfuhren zuweilen Unterbrechungen, wengleich das Gesamtgewicht bei beiden bis zur Schlachtung am 23. bzw. 29. 11. 1929 eine beträchtliche Vermehrung erfuhr, bei Nr. 15 um 159 kg, bei

Nr. 20 um -120 kg (Abb. 37 und 38). Während bei der Schlachtung des Kalbes Nr. 20 gar keine pathologisch-anatomischen Veränderungen festzustellen waren, war Kalb Nr. 15 an Lungen- (Abb. 39 und 40), Mediastinal- und Bronchiallymphknotentuberkulose erkrankt. Die Lungenveränderungen speziell bestanden hauptsächlich in herdförmigen Nekrosen mit Verkäsung und in bronchiektatischen Kavernen bis zu Walnußgröße (reichlich Tuberkelbacillen).

Um einen Vergleich mit einer unter gleichen Kautelen stattgefundenen intravenösen Infektion ziehen zu können, wurden gleichzeitig auch 3 unvorbehandelte Kontrollrinder (Nr. 11, 12 und 17) in den Versuch eingestellt. Durch die Beschau der geschlachteten 3 Kontrollrinder wurde die schon intra vitam an verschiedenen Symptomen (Husten, Abmagerung, Lymphknotenschwellung u. a.) deutlich kenntliche tuberkulöse Erkrankung bestätigt, ebenso auch durch die bakteriologischen und histologischen Untersuchungen von makroskopisch veränderten Organteilen. Die 8jährige Kontrollkuh Nr. 11 war 5 Wochen nach der virulenten Infektion unter akuten tuberkulösen Symptomen spontan ver-

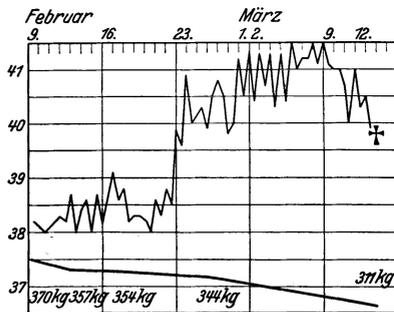


Abb. 41. Kuh Nr. 11, Mariahofer-Kreuzung, 8 Jahre alt, 11. 2. 1929 5 mg Tbc. bovin. virulent intravenös.

endet. Die Temperatur- und Gewichtskurven der 3 Kontrolltiere zeigen gegenüber jenen der mit B.C.G. immunisierten Rinder sinnfällige Unterschiede (zeitweilig starke Temperatursteigerungen und Gewichtsschwankungen bzw. Gewichtsabnahmen, Abb. 41, 42, 43).

Fasse ich die Ergebnisse meiner auf eine Prüfung der immunisierenden Fähigkeiten des B.C.G. gerichteten Versuche zusammen, so gelange ich zu einem günstigen Gesamtergebnis. Sowohl die subcutan als auch die oral mit B.C.G. vorbehandelten Meerschwein-

chen widerstanden ausnahmslos einer nachträglichen virulenten Infektion. Von den auf dem Fütterungswege versuchsweise mit B.C.G. immunisierten Kaninchen erkrankte auf die künstliche Infektion hin ein Teil der Versuchstiere, wogegen die übrigen gesund verblieben. Zwei weitere Versuchsreihen (Kaninchen und Rhesus-Affen) scheidet aus, da diese Tiere interkurrent starben. 2 Kälber im Alter von  $\frac{1}{2}$  Jahr und eine 7jährige Kuh, die subcutan mit B.C.G. geimpft und hernach durch intravenöse Injektion infiziert worden waren, blieben von einer tuberkulösen Erkrankung verschont, ebenso wie zwei  $\frac{1}{2}$ jährige Kälber, die nach intravenöser B.C.G.-Impfung gleichfalls auf intravenösem Wege einer künstlichen Infektion unterzogen wurden. Von zwei gleichweise mit humanen virulenten Tuberkelbacillen immunisierten, gleichalterigen Kälbern, die ebenso intravenös infiziert wurden, erkrankte das eine an einer schweren Tuberkulose. Die zu jeder einzelnen dieser Gruppen gehörigen Kontrolltiere erkrankten durchwegs an schweren tuberkulösen Prozessen.

Besonders zu bemerken ist, daß der Forderung von Geheimrat Neufeld gemäß die virulente Infektion in allen diesen Fällen an ein- und demselben Tage mit der gleichen Bacillenemulsion vor-

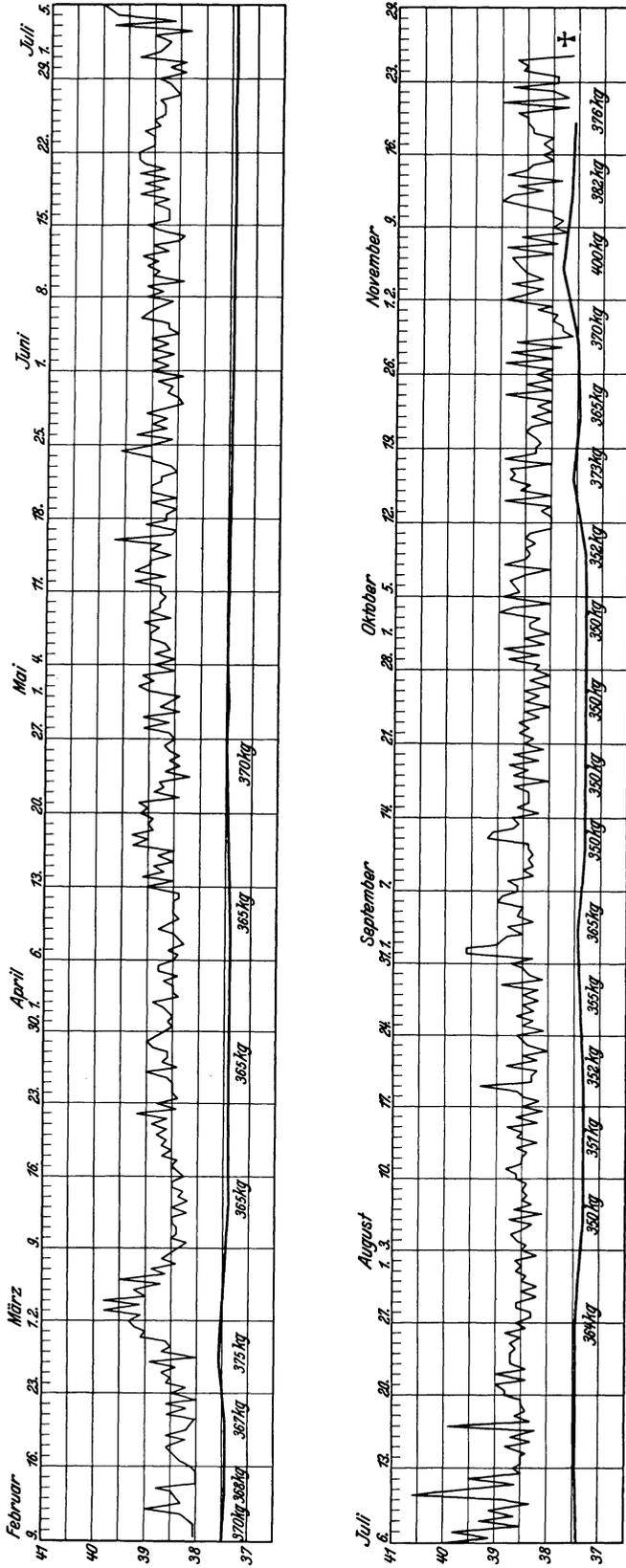


Abb. 42. Kuh Nr. 12, Mariahofer Kreuzung, 8 Jahre alt, 11. 2. 1929 5 mg Tbc. bovin „Lille“ virulent intravenös.

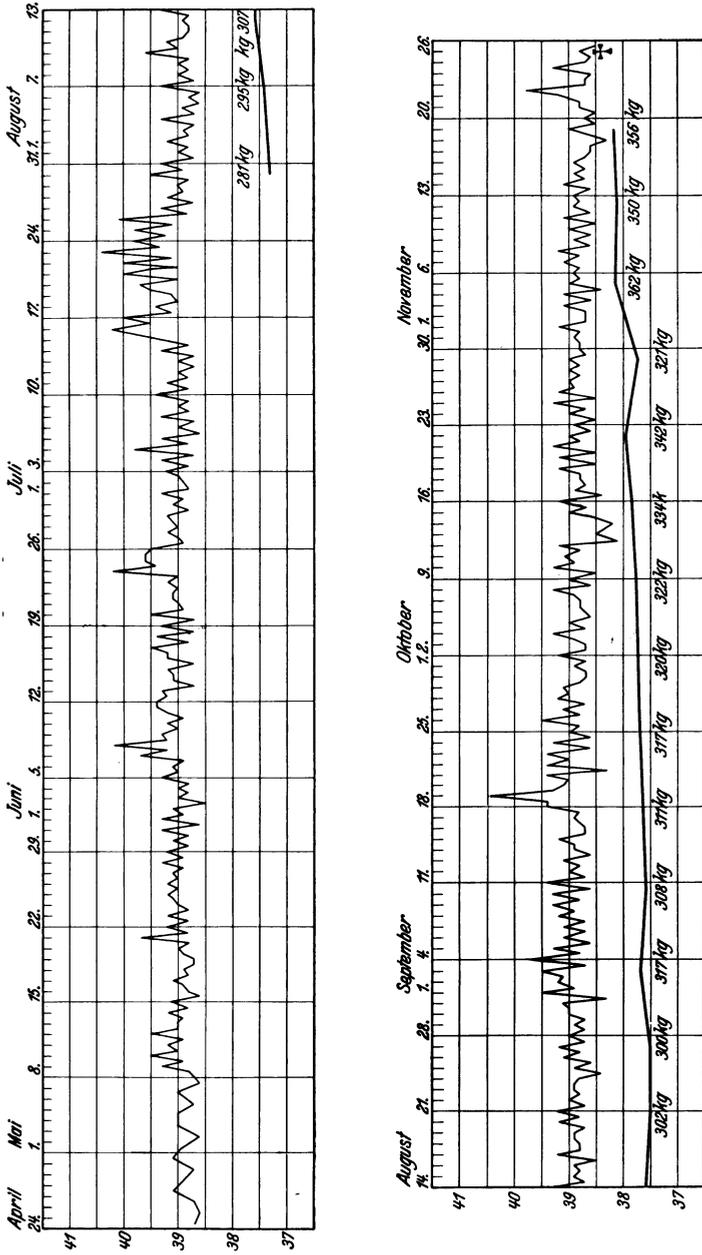


Abb. 43. Kontrolltier Jungochs Nr. 17, Mariahofer-Kreuzung, 1 Jahr alt, 8. 5. 1929 5 mg Tbc. bovin. „Vallée“ intravenös.

genommen wurde, die von einer einzigen üppig gewachsenen Kartoffelkultur des bovinen Stammes „Vallée“ hergestellt worden war, so daß also in allen diesen Versuchen auch weitestgehend analoge quantitative und qualitative Verhältnisse Berücksichtigung fanden, die der Beurteilung der Ergebnisse zugrunde gelegt werden müssen.

Eine Entscheidung darüber, ob es sich bei einer so offenkundig werdenden Wirksamkeit der Vorbehandlung mit B.C.G. um Immunität oder bloß um eine Erhöhung der Resistenz gegen eine tuberkulöse Infektion handelt, vermag ich nicht zu entscheiden, auch nicht, wenn ich die bisher durchaus günstigen Resultate unserer Schutzimpfungen mit B.C.G. in der Praxis mit ins Kalkül ziehe. Calmette selbst bedient sich für den sich nach der Vaccination mit B.C.G. ergebenden Zustand bei den geimpften Individuen des von Edmont Sergent (Algier) geprägten Begriffes „Prémunition“, wodurch dem besonderen Charakter dieser Immunität Ausdruck gegeben werden soll.

### **Bisherige Ergebnisse der Schutzimpfungen mit B.C.G. bei Kälbern in tuberkuloseverseuchten Rinderbeständen in Österreich.**

Im dritten Jahre meiner Laboratoriumsversuche mit B.C.G., nachdem bereits Vorversuche an Kälbern von eigens für diese Zwecke im Mödlinger Institute eingestellten tuberkulösen Kühen durchgeführt worden waren, gelangte in Österreich das Verfahren der Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette-Guérin auch in tuberkuloseverseuchten Rinderbeständen an neugeborenen Kälbern zur Erprobung. Da die erwähnten Vorversuche einen günstigen Ausgang nahmen, schien es angezeigt, zunächst in beschränktem Ausmaße praktische Tierärzte für eine probeweise Einführung des Verfahrens in besonders stark mit Tuberkulose infizierten Rinderbeständen zu interessieren. Nach den ersten derartigen mit Vorsicht und Zurückhaltung vorgenommenen Kälberimpfungen verstrich ein längerer Zeitraum, in welchem die Erprobung des Verfahrens ins Stocken geriet, was offensichtlich durch eine abwartende Haltung der Impftierärzte verursacht wurde, die der Ingebrauchnahme dieser Impfungen zuerst teils ängstlich, teils mißtrauisch gegenüberstanden, weil von verschiedenen Seiten Bedenken gegen diese Impfungen geäußert worden waren. Als dann aber mit der Zeit der günstige Ablauf der ersten Schutzimpfungen offenbar wurde, stellte sich allmählich eine immer lebhaftere Nachfrage nach B.C.G.-Impfstoff ein, und es fanden diese Impfungen nun in verschiedenen Landesteilen Österreichs Eingang. Die steigende Tendenz in der Anforderung von B.C.G.-Impfstoff besteht nun auch weiterhin fort. Damit hat sich gezeigt, daß meine von Anbeginn hinsichtlich einer Einführung dieses Verfahrens in die Praxis vorgefaßte Meinung die richtige war: Ein solches Verfahren muß sich von selbst richten; stiftet es Gutes und Nützlichendes, so wird es sich auch ohne jede Agitation durchsetzen, ergibt sich eine Nützlichkeit nicht, so wird es von selbst und ohne Gegenagitation von der weiteren Anwendung ausgeschaltet werden, um so eher dann, wenn sich etwa gar eine Gefährlichkeit der Methode erweisen sollte.

Eine kurze Darstellung der Erfahrungen mit den B.C.G.-Impfungen in der Praxis, die wir bisher in Österreich sammeln konnten, soll als Beitrag für die Beurteilung der Aussichten dienen, die sich bei Anwendung der B.C.G.-Impfungen bei neugeborenen Kälbern eröffnen.

Seit 1. Januar 1928 sind in Österreich mehr als 1000 neugeborene Kälber in stark mit Tuberkulose infizierten Rinderbeständen einer Schutzimpfung mit B.C.G. unterzogen worden, viele von ihnen sind einmal, manche bereits ein zweites und ein drittes Mal der Revaccination unterzogen worden.

Nachstehend wird der Erlaß des Bundesministeriums für Land- und Forstwirtschaft in Wien wiedergegeben, durch den die B.C.G.-Impfungen im gesamten Bundesgebiete Österreichs geregelt worden sind.

Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft.

Zl. 29 421 — Vt. V./1927. Rindertuberkulose; Bekämpfung.

An alle Landesregierungen und den Wiener Magistrat als politische Landesbehörde, Abt. 43.

Laut Berichtes der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling würde es sich auf Grund eingehender Versuche empfehlen, im Rahmen der Tuberkulose-Tilgungsaktionen auch die Schutzimpfung der neugeborenen Kälber mit „B.C.G.“ nach Calmette-Guérin durchführen zu lassen, um den Schutzwert dieser Methode, von der heute bereits feststeht, daß sie bei subcutaner Anwendung mindestens unschädlich ist, auch in der Praxis zu erproben.

Zu dem gedachten Zwecke wird die Vaccine „B.C.G.“ nach Calmette-Guérin an die mit der versuchsweisen Schutzimpfung betrauten Tierärzte von der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling ebenso wie das für die Tuberkulinisierung der zu den Kälbern gehörigen Muttertiere erforderliche Tuberkulin unentgeltlich zur Abgabe gelangen.

Die näheren Details über das Prinzip, die Art und die Durchführung der Vaccination wollen aus der dem beiliegenden Formulare eines Impfausweises enthaltenen Gebrauchsanweisung entnommen werden.

Für eine Beurteilung des Effektes dieser versuchsweisen Schutzimpfungen, die genauestens nach der Vorschrift vorgenommen werden müssen, ist der dem Impfstoffe beigegebene Impfausweis genauestens ausgefüllt der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling jeweils unverzüglich zur Verfügung zu stellen.

Um den Schutzwert dieser Methode kennen zu lernen, ist eine Evidenzhaltung und Kontrolle der geimpften Tiere im Vergleiche zu ungeimpft gebliebenen Kontrolltieren erforderlich. Auch muß bei der allfälligen Schlachtung geimpfter Tiere der genaue Schlachtfund ermittelt und die Einsendung tuberkulöser oder tuberkuloseverdächtiger Organe solcher Tiere an die Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling zur Überprüfung veranlaßt werden.

Hierauf wird die Aufmerksamkeit der Landesregierung (des Magistrats) zur weiteren notwendigen Veranlassung mit der Einladung gelenkt, in der Angelegenheit die im dortigen Verwaltungsgebiete im Sinne des h. o. Erlasses Zl. 2038 vom 23. März 1920 gebildete Landeskommision zu befassen und die von dieser Kommission in Vorschlag gebrachten Tierärzte, als welche in erster Linie die Amtstierärzte in Betracht kämen, mit der Vornahme der versuchsweisen Impfungen zu betrauen, worüber die Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung zu verständigen ist.

Über die im dortigen Verwaltungsgebiete vorgenommenen versuchsweisen Impfungen und ihr Ergebnis wolle seinerzeit anher berichtet werden.

4. Januar 1928.

Der Bundesminister:

Thaler.

Den einzelnen, die B.C.G.-Impfungen durchführenden Tierärzten wird mit dem Impfstoff für jeden Rinderbestand ein Impfausweis zugesandt, der austgefüllt späterhin an das Mödlinger Institut zurückgeleitet wird. Außerdem finde aber auch noch in der Mödlinger Anstalt zugleich mit der Abgabe des Impfstoffes eine Registrierung jeder einzelnen Impfung statt, so daß jederzeit, sofern es sich notwendig erweist, z. B. bei säumiger Berichterstattung, im direkten Wege

eine Verbindung zwischen Impfstoffbezieher und -abgabestelle hergestellt werden kann.

Die von der Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling zur Ausgabe gelangenden Impfausweise sind in Anlehnung an den von A. Ascoli ausgegebenen Ausweis in folgender Form gehalten:

**Impfausweis Nr. ....**

über die Tuberkuloseschutzimpfung nach Calmette-Guérin mit B.C.G.

Gemeinde: .....

Bezirkshauptmannschaft: .....

Impftierarzt: (Name und Adresse) .....

Rinderbestand: (Gehöft) .....

Besitzer: .....

Gesamtzahl der Rinder: .....

Kurzer Vermerk über etwaige in diesem Rinderbestande herrschende seuchenhafte Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose und deren Verlauf:

.....  
 .....

| Laufende Nummer | Ohrmarke | Rasse | Geburtsdaten | Datum der 1. Impfung<br>Op. Nr. und Datum<br>des Impfstoffes | Verlauf der 1. Impfung | Augen-<br>probe                          |                | Datum der 2. Impfung<br>Op. Nr. und Datum<br>des Impfstoffes | Verlauf der 2. Impfung | Datum der 3. Impfung<br>Op. Nr. und Datum<br>des Impfstoffes |                | Verlauf der 3. Impfung | Datum der 4. Impfung<br>Op. Nr. und Datum<br>des Impfstoffes |  | Verlauf der 4. Impfung | Interkurrente<br>Krankheiten bei dem<br>geimpften Tiere | Anmerkung |  |
|-----------------|----------|-------|--------------|--|------------------------|--|----------------|--|------------------------|--|----------------|------------------------|--|--|------------------------|---|-----------|--|
|                 |          |       |              |  |                        | Reaktion der<br>Mutter auf<br>Tuberkulln | Haut-<br>probe |  |                        | Reaktion der<br>Mutter auf<br>Tuberkulln                     | Haut-<br>probe |                        |  |  |                        |   |           |  |
| a               | b        | c     | d            | e  | f                      | g  |                | h  | i                      | l  |                | m                      | n  |  | o                      | p   | q         |  |
|                 |          |       |              |  |                        |  |                |  |                        |  |                |                        |  |  |                        |   |           |  |

NB. b) Im Falle des Verlustes der Ohrmarke ist diese durch eine andere zu ersetzen und diese Veränderung anzumerken.

f), i), m), o), Anzuführen, ob „normal“ oder „abnormal“, in letzterem Falle wäre Näheres anzuführen.

g) Die Reaktion bezeichnen mit + wenn positiv, - wenn negativ, ± wenn zweifelhaft.

p) Die Art, den Verlauf des Leidens angeben; im Falle der Verendung oder der Schlachtung die Sektionsergebnisse.

Die Gebrauchsanweisung für die B.C.G.-Impfungen hält sich an die von den französischen Autoren gegebenen Weisungen und hat nachstehenden Wortlaut:

### **Gebrauchsanweisung**

**für die Schutzimpfung gegen Tuberkulose beim Rind mit „B.C.G.“ nach Calmette - Guérin.**

**Prinzip der Vaccination:** Die Vaccine besteht aus einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbacillen vom bovinen Typus, die nach einem besonderen Verfahren abgeschwächt worden sind. Die subcutane Verimpfung der Vaccine ruft bei einem tuberkulosefreien Tiere eine lokale knotenförmige Reaktion von der Größe eines Tauben- oder Hühnereies hervor, die nicht schmerzhaft ist und nicht in Eiterung übergeht. Ein auf diese Weise geimpftes Tier reagiert mehrere Monate hindurch auf die Tuberkulinisierung. Diese positive Tuberkulinreaktion unterbleibt von jenem Zeitpunkte an, in welchem die lokale Impfreaktion zur Gänze verschwindet, im allgemeinen zwischen dem 10. und 15. Monate nach der Impfung. Während dieser Zeit soll das Tier gegen eine tuberkulöse Infektion geschützt sein.

Tiere, die für diese Schutzimpfung in Betracht kommen: Schutzgeimpft werden ausschließlich neugeborene Kälber, und zwar solche, die im tuberkulösen Milieu zur Welt kommen und die daher in besonders hohem Maße einer frühzeitigen Infektion mit Tuberkulose ausgesetzt sind, ferner auch alle jene neugeborenen Kälber, die zwar in tuberkulosefreier Umgebung geboren sind, für welche aber späterhin die Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion besteht.

In dem einen wie in dem anderen Falle sollen alle neugeborenen Kälber, gleichgültig welcher künftigen Nutzung sie späterhin zugeführt werden, sobald als möglich nach der Geburt, spätestens aber innerhalb der ersten 15 Lebenstage, der Schutzimpfung gegen Tuberkulose unterzogen werden.

**Durchführung der Vaccination:** Eine 10 cm<sup>3</sup>-Injektionsspritze, die vor dem Gebrauch gründlich auszukochen ist, wird mit einer entsprechend langen und starken Kanüle armiert und mit dem Inhalte einer Phiolen, die vorher gut durchzuschütteln ist, durch direktes Aufziehen aus der Phiolen mit der Vaccine gefüllt. Der Einstich soll tief in das Bindegewebe des Triels, gegen das untere Drittel der Hautfalte erfolgen. Die so geimpften Tiere bedürfen weiter keiner besonderen Sorgfalt.

Jedes geimpfte Kalb erhält eine Ohrmarke, die im Falle des Verlustes durch eine neue zu ersetzen ist, was aber vermerkt werden muß.

**Nachimpfung:** Die Tuberkuloseschutzimpfung nach Calmette-Guérin soll nach Ablauf eines Jahres nach den vorangeführten Richtlinien wiederholt werden.

Im Falle, daß das geimpfte Tier aus irgendwelchen Gründen verenden sollte oder notgeschlachtet werden müßte, hätte der Impftierarzt der Sektion beizuwohnen, den klinischen und pathologisch-anatomischen Befund genauestens zu erheben und Material für die notwendigen Laboratoriumsuntersuchungen zu entnehmen, das entsprechend verpackt, unverzüglich auf dem kürzesten Wege dem Institute einzusenden ist.

**Art und Weise der Abgabe und Verwendung der Vaccine:** Die Vaccine wird in Einzeldosen, in zugeschmolzenen Phiolen zu je 10 cm<sup>3</sup> abgegeben, von denen jede für ein Kalb bestimmt ist. Vor dem Eröffnen sind die Phiolen kräftig zu schütteln, um die Bakterien in der Aufschwemmung fein zu verteilen.

Die Vaccine muß so rasch als möglich nach dem Empfang verbraucht werden, unbedingt aber innerhalb eines Zeitraumes, der 1 Woche nicht überschreitet.

Die Vaccine „B.C.G.“ nach Calmette-Guérin wird den mit der versuchsweisen Tuberkuloseschutzimpfung betrauten Tierärzten gratis abgegeben.

Bestellungen auf die Vaccine „B.C.G.“ sind im kürzesten Wege rechtzeitig (evtl. telegraphisch) an die Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung in Mödling zu richten.

Es wird dringendst ersucht, den vorliegenden Impfausweis mit größtmöglicher Sorgfalt zu führen, alles einzutragen, was für den Endzweck der Versuche von Belang sein könnte. Jedwede vom Impftierärzte beobachtete Besonderheiten im Gefolge der Impfung wären schleunigst dem Institute bekanntzugeben.

Seit der Pariser B.C.G.-Konferenz wird den österreichischen Impftierärzten nun auch noch eine nach den dort gefaßten Beschlüssen eingeschränkte Versuchsanordnung für die Impfungen in der Praxis zugemittelt, die wie folgt abgefaßt ist:

**Tuberkuloseschutzimpfung der neugeborenen Kälber mit B.C.G. nach Calmette-Guérin.**

Die Pariser Völkerbundkonferenz vom Oktober 1928 hat für die Durchführung dieser Impfungen bei Kälbern eine eigene Versuchsordnung empfohlen.

Während nämlich die Unschädlichkeit des B.C.G. für Rinder als festgestellt gelten kann, vermag die Wirksamkeit des B.C.G. erst im Verlaufe einer langen Zeit durch strenge vergleichende Prüfungen an vaccinierten Tieren und Kontrolltieren festgestellt werden, die jeweils dem gleichen infizierten Milieu angehören. Für solche Versuche kommen Rinderbestände in Betracht, in denen Aufzucht betrieben wird und von denen ein gewisser Prozentsatz (wenigstens 40%) der Tiere eine positive Tuberkulinreaktion gibt. In solchen Fällen ist eine kleine gesonderte Abteilung vorzusehen, die schon im voraus gründlich zu desinfizieren und ständig in sauberem Zustande zu halten ist, woselbst ausschließlich die neugeborenen und schutzzuimpfenden Kälber sofort nach ihrer Geburt unterzubringen sind. Diese Kälber sind unbedingt künstlich mittels einer Saugflasche oder eines Tränkeimers zu ernähren und zwar entweder mit abgekochter Milch oder, was vorzuziehen ist, mit Milch von Kühen, die auf Tuberkulin nicht reagieren. Die Fütterung der Kälber mit der mütterlichen Colostralmilch ist ausdrücklich zu untersagen. Bloß die Hälfte der neugeborenen Kälber, weibliche und männliche Tiere möglichst in gleicher Zahl, wird der Schutzimpfung mit B.C.G. innerhalb der ersten 15 Lebenstage unterzogen. Die Nachimpfung hat alljährlich einmal zu erfolgen.

Die andere Hälfte der neugeborenen Tiere, gleichfalls, wenn möglich, männliche und weibliche Tiere in gleicher Zahl, wird genau den gleichen Lebensbedingungen unterworfen, wie die Gruppe der schutzgeimpften Tiere, jedoch werden auch diese bis zum Tage ihrer Aufteilung im gemeinsamen Stalle an einem eigenen Orte isoliert. Mit größter Genauigkeit ist die Abstammung eines jeden der Kälber beider Gruppen zu registrieren.

30 Tage nach vorgenommener Schutzimpfung ist der Impfschutz voll entwickelt und von diesem Zeitpunkte an werden die schutzgeimpften und die Kontrolltiere unter normalen Bedingungen gehalten, d. h. nach Belieben unter die übrigen Tiere des Bestandes aufgeteilt. Nur durch eine Ohrmarke und genaues Signalement soll für die Möglichkeit einer jederzeitigen Identifizierung vorgesorgt sein.

Es wird ferner empfohlen, um in keiner Weise die Empfänglichkeit der Tiere zu beeinflussen, die Vornahme von Tuberkulinproben zu unterlassen. Lediglich der Schlacht- oder Obduktionsbefund bei den schutzgeimpften und Kontrolltieren soll schließlich über den Erfolg der Impfungen entscheiden. Der Obduktions- oder Schlachtbefund hätte besonders zu berücksichtigen: die Beschaffenheit der verschiedensten Körperlymphknoten (präscapuläre, retropharyngeale, bronchiale, mediastinale und mesenteriale), der serösen Häute und der Parenchyme. In jenen Fällen, in denen tuberkuloseverdächtige Veränderungen angetroffen werden, sind dieselben einer eingehenden bakteriologischen und histo-pathologischen Untersuchung zuzuführen.

Die Versuche werden solange als notwendig unter diesen Bedingungen, womöglich fünf aufeinanderfolgende Jahre hindurch, fortgeführt, um ein Urteil über den Wert dieser Methode zu erlangen.

Ich gehe nun zur Besprechung der Impfergebnisse bei neugeborenen Kälbern über:

Von den allerersten von praktizierenden Tierärzten in schwer verseuchten Rinderbeständen schutzgeimpften Kälbern habe ich nach Ablauf von  $\frac{3}{4}$  und 1 Jahr 3 angekauft, um sie des besonderen Interesses wegen im Institute selbst untersuchen zu können. Es handelt sich dabei um solche Kälber, die entgegen den bestehenden Vorschriften bei den offen tuberkulös erkrankten Muttertieren belassen worden waren.

Aus einem zur gänzlichen Auflösung bestimmten Rinderbestand konnten 2 Kälber im Alter von 9 Monaten käuflich erworben werden, die von offen

lungentuberkulösen Kühen stammten und von denen eines am 5., das andere am 9. Tage nach der Geburt mit B.C.G. subcutan schutzgeimpft worden war. Die offene Lungentuberkulose der Mutterkühe war schon intra vitam durch Untersuchung von Lungenschleimproben sichergestellt worden. Bei der Schlachtung dieser beiden Rinder fand sich in dem einen Falle eine hochgradige Tuberkulose der Lungen, der Pleura und der Bronchial- und Mediastinallymphknoten; im anderen Falle, der ebenso hochgradige Veränderungen gleicher Art aufwies, waren außerdem Leber und Milz stark tuberkulös verändert. Im Vergleich dazu zeigten die beiden ständig mit den kranken Müttern in Kontakt gebliebenen  $\frac{3}{4}$  Jahr alten Kälber nur geringgradige Veränderungen, wenngleich eine stattgehabte tuberkulöse Infektion bei ihnen nicht zu verkennen war. Bei dem einen Kalb waren nur die Bronchiallymphknoten vergrößert, die einige total

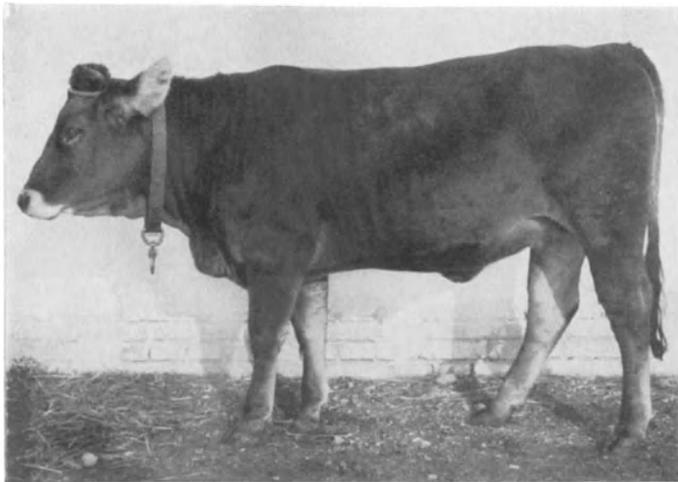


Abb. 44. Kalb Nr. 45 im Alter von 7 Monaten, vor der Schlachtung, geimpft mit 50 mg B.C.G. 8 subcutan. Bei der tuberkulösen Mutter belassen und mit tuberkulosebacillenhaltiger Milch gefüttert.

verkalkte Herde enthielten, während die Lungen selbst von jedweden Veränderungen freigeblieben waren. Bloß an der Lungenpleura fanden sich bündelartige Filamente in größerer Zahl. Das andere Kalb wies Erkrankungsherde lediglich in den bronchialen und mediastinalen Lymphknoten auf, die starke Vergrößerung erkennen ließen und an den Schnittflächen viele dicht beisammenliegende mohnkorngroße, zum Teil verkäste, überwiegend jedoch total verkalkte Herde, die zum Teil als kreibige Massen durch Druck auf die Lymphknoten ausgepreßt werden konnten.

Ein am 8. 5. 1927 von einer tuberkulösen Kuh geborenes und am 7. Lebenstage mit B.C.G. subcutan schutzgeimpftes Kalb Nr. 45 wurde absichtlich im gemeinsamen Kuhstalle an der Seite der kranken Mutter belassen und mit nicht pasteurisierter Muttermilch durch Saugkübel ernährt. (Ausscheidung von Tuberkelbacillen mit der Milch des Muttertieres nachgewiesen!) Am 6. 12. 1927, im Alter von 7 Monaten, wurde dieses Kalb vom Institute angekauft und übernommen. Klinisch keine Anzeichen einer Erkrankung. Körperliche Entwicklung sehr gut (Abb. 44). Auf die am 10. 12. 1927 angestellte Tuberkulin-Augen-

und Subcutanprobe reagierte das Kalb positiv. (Augenprobe: Schwellung des unteren Augenlides, schleimig-eitriger Augenausfluß; Sensibilisierung: vermehrter eitriges Ausfluß. Das Verhalten der Körpertemperatur gibt die nebenstehende Kurve wieder (Abb. 45).

Auch eine heftige Herdreaktion gelangte dabei mit zur Wahrnehmung: Starke Schwellung und Temperaturerhöhung an der Stelle der subcutanen B.C.G.-Injektion an der rechten Seitenfläche des Halses, Anschwellung der präscapulären Lymphknoten derselben Seite.

Am 10. 1. 1928 Schlachtung, Alter des Kalbes 8 Monate. Bei der Autopsie wurde eine auf intestinalem Wege stattgehabte tuberkulöse Infektion aufgedeckt. In zwei Darmlymphknoten fanden sich die einzigen überhaupt nachweis baren tuberkulösen Herde vor, bis stecknadelkopfgroße, zumeist total verkalkte grau gelbe Herde (Abb. 46), in denen bei mikroskopischer Untersuchung spärlichst säurefeste Stäbchen zu finden waren. Alle übrigen Körperorgane ohne Befund.

3 gegen Tuberkulose mit B.C.G. schutzgeimpfte Kälber, die bei ihren an offener Tuberkulose leidenden Muttertieren aufgezogen

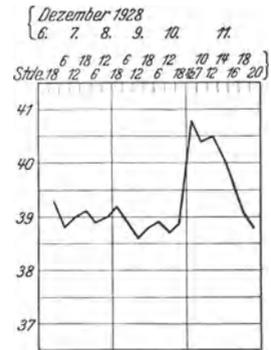


Abb. 45. Kalb Nr. 45.

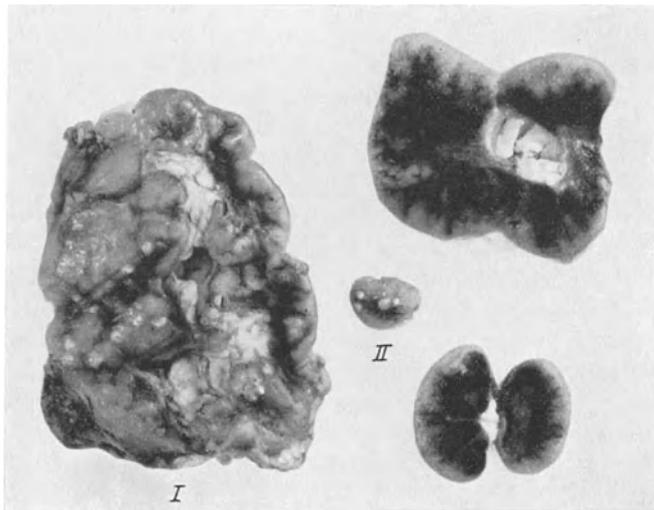


Abb. 46. Die auf 2 Darmlymphknoten (I und II), beschränkt gebliebenen, verkalkten, tuberkulösen Herde bei Kalb Nr. 45.

wurden, erwiesen sich also bei der Schlachtung nach 9 bzw. 8 Monaten nur geringgradig mit Tuberkulose infiziert. Die Infektion war zu dieser Zeit, dem Infektionsmodus entsprechend, auf einzelne Lymphknoten bzw. Lymphknotengruppen beschränkt. In diesen Fällen bestand die Infektionsmöglichkeit vom ersten Tage an, geraume Zeit früher also, ehe der Impfschutz entwickelt war. Nach unseren Erfahrungen an nicht vorbehandelten Kälbern

in analogen Verhältnissen erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß hier die bloß lokalisiert gebliebenen tuberkulösen Erkrankungen der Kälber dem Zustandekommen einer relativen Immunität im Gefolge der B.C.G.-Impfung zuzuschreiben sein dürften.

Es folgt nun die vorläufige Beurteilung der bisherigen Ergebnisse der von praktizierenden Tierärzten in mit Tuberkulose verseuchten Rinderbeständen in verschiedenen Landesteilen Österreichs bei neugeborenen Kälbern ausgeführten B.C.G.-Schutzimpfungen. Über ein mittels Rundschreiben an diese Veterinäre gerichtetes Ersuchen sind 29 Berichte über die bei den geimpften Kälbern gemachten Beobachtungen eingelangt. Zur Zeit, im dritten Jahre seit Einführung der B.C.G.-Impfung in die Praxis, werden bei uns, wie schon erwähnt, mehr als 1000 mit B.C.G. gegen Tuberkulose schutzgeimpfte Kälber in Evidenz gehalten.

Wie sich zeigt, können aber unter den in Österreich bestehenden, recht verschiedenartigen lokalen Verhältnissen bei weitem nicht immer alle für die Vornahme dieser Impfungen von der Pariser Konferenz aufgestellten Bedingungen eingehalten werden.

Manche unserer Tierbesitzer sind nicht dazu zu bewegen, im Stalle eine eigene Abteilung für die neugeborenen Kälber vorzusehen, um so deren Absonderung zu ermöglichen. Auf die Verabreichung der Colostralmilch wollen nur die wenigsten verzichten und künstliche Ernährung der Kälber mit abgekochter Milch mit Hilfe der Saugflasche oder des Tränkeimers oder die Zuteilung der Kälber zu tuberkulosefreien Ammenkühen ist meist nur in größeren Gutsherrschaften zu erreichen. Aber auch sonst sind hier und da Abweichungen von den festgesetzten Richtlinien zu verzeichnen. So wurde z. B. mehrfach die nach der Geburt für die Impfung zu beobachtende Frist beträchtlich überschritten, ja es ist vorgekommen, daß vom Impftierarzt zugewartet wurde, bis im Laufe einiger Wochen in einem Bestande mehrere Kälber zur Welt gekommen waren, die dann alle auf einmal der Impfung unterzogen wurden.

Es muß erwartet werden, daß derartige Schwierigkeiten, sofern sie nicht überwunden werden können, den Auswirkungen der Impfmethode zum Nachteil gereichen werden, falls die strengen Bedingungen zu Recht erhoben worden sind. Trotzdem es aber nicht immer möglich war, programmgemäß vorzugehen und in manchen Fällen sogar mehrere der für die Impfungen geltenden Bedingungen nicht eingehalten werden konnten, erfährt die B.C.G.-Impfung der Kälber, soweit sie bis jetzt bewertet werden kann, zufolge der uns vorliegenden Berichte, ungeteilt eine überaus günstige Beurteilung. Wir verzeichnen bis nun nicht einen einzigen auch nur einigermaßen ungünstigen Befund. Ein großer Teil der eingelangten Auskünfte beschränkt sich bloß auf die stets wiederkehrende Feststellung, daß bei den subcutan schutzgeimpften und nach Jahresfrist revaccinierten Kälbern keine den Gesundheitszustand schädigende Reaktionen zur Wahrnehmung gelangen, daß sich vielmehr alle Kälber nach der Impfung bleibend des besten Wohlbefindens erfreuen und munter und bei guter Saug- bzw. Freßlust sind. Stets entwickelt sich als einziger zu vermerkender Folgezustand an der Stelle der subcutanen Impfung ein zunächst unbedeutendes Infiltrat, das allmählich in einen bleibenden, etwa walnuß- oder haselnußgroßen Knoten umgewandelt wird. Die Entwicklung der geimpften Kälber vollzieht sich in zufriedenstellendster Weise, insbesondere unter

Berücksichtigung der in den Versuchsbeständen ungeimpft gebliebenen Kontrollkälber, bei denen durch Schlachtung bisher vielfach tuberkulöse Krankheitsprozesse nachzuweisen waren, während bis jetzt unter allen unseren mit B.C.G. schutzgeimpften Kälbern, außer den drei eingangs erwähnten Fällen, erst ein einziger Fall einer tuberkulösen Infektion ermittelt werden konnte, der nachstehend näher beschrieben wird.

Unter den mehr als 1000 schutzgeimpften Kälbern sind einstweilen 16 Verendungs- bzw. Notschlachtungsfälle gemeldet worden, bei denen stets eine genaue Untersuchung des Kadavers vorgenommen werden konnte. In einem Falle handelte es sich um Kälberruhr, dreimal um Kälberlähme, einmal um Kälberdiphtherie, in zwei weiteren Fällen um septische Pleuropneumonie, drei Kälber waren Infektionen mit hämorrhagischer Septicämie erlegen. Ein Kalb ging an akuter Tympanitis ein, ein anderes akquirierte eine eitrige Otitis media und wurde geschlachtet. Eine Notschlachtung erfolgte wegen eines Fütterungsfehlers. Kalb Nr. 116 erlag einer Infektion mit *B. Abortus Bang*, Kalb Nr. 110 geschlachtet wegen hochgradiger Rachitis. Eine Notschlachtung betrifft ein Kalb mit anhaltendem Darmkatarrh. Während bei 15 von ihnen nicht das mindeste Anzeichen einer Tuberkulose zu finden war, erwies sich ein mit Ohrmarke Nr. 101 gekennzeichnetes Kalb eines Stiftsmeierhofes in Sch. mit über 50% auf Tuberkulin positiv reagierenden Kühen insofern tuberkulös infiziert, als in den stark vergrößerten Bronchiallymphknoten zahlreiche verkäste, zum Teil verkalkte Herde vorhanden waren, in denen sich Tuberkelbacillen fanden. Dieses Kalb war außerdem auch an einer infektiösen Kälberpneumonie schwer erkrankt, die sämtliche Lungenlappen ergriffen hatte. Drei andere in dem gleichen Bestande zur selben Zeit an infektiöser Kälberpneumonie erkrankte, mit B.C.G. schutzgeimpfte Kälber konnten daraufhin durch die sofort eingeleitete spezifische Serumtherapie gerettet werden und befinden sich nun anscheinend dauernd vollkommen wohl.

Es soll hier aber auch eine Wahrnehmung verzeichnet werden, die diesbezügliche weitere Beobachtungen anregen soll. In vier verschiedenen Rinderbeständen, in denen die neugeborenen Kälber mit B.C.G. schutzgeimpft wurden, stellten sich bei den Impfungen innerhalb weniger Tage bis zu 3 Wochen nach der Impfung Erkrankungen ein, bei denen wir vorderhand nicht zu beurteilen vermögen, ob und in welchem Zusammenhang dieselben evtl. mit der B.C.G.-Impfung zu bringen sind. In dem schon früher erwähnten Stiftsmeierhofe war es die infektiöse Kälberpneumonie, in drei anderen Rinderbeständen hämorrhagische Septicämie, die wir nach vollzogener Tuberkuloseschutzimpfung bei den Kälbern auftreten sahen. Es wäre daran zu denken, daß hier etwa eine im Stadium der Latenz befindliche Infektion aktiviert worden sein könnte, ähnlich wie sich dieses gelegentlich auch bei anderen Impfungen mit Bakterienkulturen ereignet. Diesbezüglich werden uns wohl erst weitere Beobachtungen Aufschluß geben können. Diese Frage sollte aber, wie gesagt, bloß behufs künftiger Erörterungen aufgeworfen werden, ohne daß damit eine Behauptung formuliert werden soll.

Bruno Lange folgert aus Beobachtungen, die er an seinen intravenös mit B.C.G. gespritzten Tieren machen konnte, daß ihm die so geimpften Versuchstiere eine gewisse gesteigerte Disposition für interkurrente Erkrankungen erkennen zu lassen schienen.

Die von den Impftierärzten bisher erstatteten Berichte über die von ihnen bei schutzgeimpften und revaccinierten Kälbern gemachten Wahrnehmungen ergeben in ihrer Gesamtheit, wie schon betont wurde, eine äußerst günstige und vielversprechende Beurteilung des Verfahrens der Schutzimpfung mit B.C.G. Meines Erachtens sind diese Mitteilungen aus der Praxis, die häufig sehr eingehend und detailliert gehalten sind, die wertvollsten Beiträge für die Erlangung einer richtigen Anschauung über die Brauchbarkeit dieser Methode. Wir berücksichtigen überdies dabei auch noch die von den Tierbesitzern abgegebenen Meinungen, die einen Eingriff, wie die Tuberkuloseschutzimpfung, in ihrem wertvollen Tierbestande ständig genauestens verfolgen und strenge kritisch beurteilen. Bei der Fülle des Materials einerseits und der in manchen Punkten häufig sogar im Wortlaut nahezu übereinstimmenden Berichterstattung, kann nur eine auszugsweise Wiedergabe der einzelnen Berichte im Rahmen dieser Abhandlung in Betracht kommen. Die Originale dieser Berichte können jedoch jederzeit eingesehen werden.

Nachstehend einige solche Auszüge aus den bis jetzt vorliegenden Berichten:

Dr. St. in St. G.: Bericht über die B.C.G.-Schutzimpfung bei den neugeborenen und zugekauften Kälbern eines seit 1923 der Behandlung dieses Tierarztes anvertrauten Rinderbestandes, in dem bei der zuletzt vorgenommenen Tuberkulinisierung über 80% der geprüften Kühe positiv reagierten. „Fast jedes Jahr mußte der Besitzer J. W. in O. Rinder (hauptsächlich trüchtige Kalbinnen) wegen fortschreitender Tuberkulose zur Notschlachtung (Sektion: generalisierte Tuberkulose) beantragen. Auch an eine Aufzucht war nicht mehr zu denken, da die abgesetzten Kälber alsbald zu husten und zu kränkeln begannen und nur kümmerlich dahinvegetierten. Der genannte Besitzer war vor dem wirtschaftlichen Ruin.

Ich impfe nun in diesem Bestande die neugeborenen Kälber innerhalb 10 Tagen nach ihrer Geburt mit B.C.G. Sämtliche Impfungen verliefen mit Ausnahme einer unansehnlichen lokalen Infiltration an der Impfstelle reaktionslos. Es war bisher stets noch zu erkennen, daß die geimpften Kälber die nicht geimpften an Körperkonstitution und Fettansatz weit überholten, sowie auch hinsichtlich des Wachstums. Nicht geimpfte Kontrollkälber sind vorhanden. Gesundheitszustand der geimpften Tiere ein hoch erfreulicher. In den späteren Wachstumsperioden waren und sind sie von dem sonst regelmäßig auftretenden Tuberkulosehusteln frei und erscheinen in jeder Hinsicht als eine vorderhand gesunde Nachzucht. Zu betonen ist, daß diese Jungtiere zu 70% von tuberkulösen Müttern stammen. Die bei den jährigen Jungtieren durchgeführten Nachimpfungen verliefen wieder reaktionslos.

Schlußfolgerung: Tierärztlicher Befund äußerst günstig. Genannter Besitzer ist voll des Lobes und des Dankes für diese segensreiche Einrichtung.“

Tierarzt A. E. in W.: Bericht über B.C.G.-Impfungen bei 25 Zuchtkälbern aus acht verschiedenen mit Tuberkulose stark versuchten Beständen. Von den geimpften Kälbern ist keines in Abgang gekommen oder verendet. Impfung im Alter von 8—14 Tagen. „Irgendwelche unangenehme Folgeerscheinungen der Impfung sind in keinem Falle aufgetreten. Die Kälber vertragen die Impfung vollkommen reaktionslos. Die Entwicklung der Tiere ist vollkommen zufriedenstellend. Irgendwelche Erscheinungen einer vielleicht angeborenen oder erworbenen Tuberkulose sind nicht festzustellen.“

Tierarzt R. P. in St.: Von 53 der B.C.G.-Impfung in den ersten Lebenstagen unterworfenen Kälbern sind 3 interkurrent verendet bzw. notgeschlachtet worden. (Es wurden keine tuberkulösen Veränderungen gefunden.) „Alle übrigen geimpften Tiere haben sich tadellos entwickelt und zeigen sich vollkommen gesund. Irgendwelche schädigende Einwirkungen der Impfungen wurden in keiner Weise festgestellt. Der Besitzer selbst gibt an, daß sich diese Kälber gegenüber anderen Jahren besser entwickelt haben. Impfreaktion stets normal in Form einer eigroßen, derben Infiltration an der Impfstelle, die in 3 bis 5 Monaten allmählich zurückging. Störungen im Allgemeinbefinden sind nach der Impfung nicht aufgetreten.

Dieser Bestand ist schwer infiziert und sind durch Sektion bestätigte tuberkulöse Erkrankungen häufig vorgekommen. Die geimpften Kälber wurden unter genau denselben Aufzuchtbedingungen gehalten, wie die zur ungefähr gleichen Zeit geborenen ungeimpften

Kontrollen. Manche dieser ungeimpften Kontrollen haben sich sichtlich weniger gut entwickelt als die geimpften Kälber.

Auch die Alpfung dieser vaccinierten Kälber war eine vorzügliche, ja es scheint, als hätten die vaccinierten Kälber die Alpfung besser vertragen als die auf derselben Alpe aufgetriebenen nicht vaccinierten Kälber.

Ich möchte nun meine Beobachtungen zusammenfassend zum Ausdruck bringen:

„Ich halte die B.C.G.-Impfung für ein wertvolles unschädliches Unterstützungsmittel zur Durchführung der tuberkulosefreien Aufzucht von Kälbern in schwer von Tuberkulose heimgesuchten Stallungen, wenn auch meine auf kleiner Basis gemachten Erfahrungen keinen weitgehenden Schluß bezüglich des allgemeinen Wertes des Verfahrens zulassen. Aber es möge sich dieser kleine Baustein in den Rahmen der großen Beobachtungen einfügen, das Fortschreiten dieser Erkenntnis begünstigend.“

Anschließend ein Ersuchen um B.C.G.-Vaccine zur Revaccination von 6 Kälbern.

Tierarzt S. K. in B.: „Ich habe meinem ersten günstig lautenden Berichte über die B.C.G.-Schutzimpfung im Bestande der Gutsverwaltung F. vorläufig nichts Wesentliches hinzuzufügen. Bemerkenswert erscheint mir, daß ich bei der Revaccination der Einjährigen niemals einen Impfabseß hatte, was bei der ersten Impfung der Säuglinge doch manchmal vorkam und daß die Impfgeschwulst bedeutend rascher resorbiert wird.“

Die Gutsverwaltung F. in B. äußert sich zu diesen in ihrem schwer infizierten Rinderbestande nun schon in großer Zahl durchgeführten Impfungen wie folgt: „Seitdem wir die Impfung mit B.C.G. durchführen, ist uns auch kein Kalb mehr an Tuberkulose umgestanden. Die Nachwirkung der Impfung ist durchwegs als gering zu bezeichnen, da es nur zu handtellergroßen Schwellungen an der Stelle der Impfung kommt, die bereits nach einigen Tagen verschwunden sind. Umstehungsfälle haben sich in geringer Zahl ereignet und betrafen durchwegs, wie einwandfrei ermittelt wurde, an anderen Krankheiten leidende oder nicht geimpfte Kälber. Die ältesten unserer gegen Tuberkulose schutzgeimpften Tiere sind jetzt  $1\frac{3}{4}$  Jahre alt. Leider läßt sich der volle Erfolg der Schutzimpfung noch nicht absehen, doch hoffen wir, daß es uns zur gegebenen Zeit möglich sein wird, Ihnen in anerkanntester Weise die Nachricht übermitteln zu können, daß, wie wir uns erhoffen, unser Nachwuchs an Rindern frei von Tuberkulose ist. Bis dorthin erbitten wir uns Ihre fernere weitestgehende Unterstützung und es soll nicht an unserer Mitwirkung fehlen, Klarheit über alle schwebenden Fragen zu schaffen.“

Tierarzt Sch. in W.: „Sämtliche Kälber, die vor mehr als 1 Jahr schutzgeimpft wurden, bis auf eines, das wegen eines Fütterungsfehlers notgeschlachtet wurde, sind sehr gut entwickelt. Husten oder vergrößerte Drüsen wurden bei keinem beobachtet. Gegenüber anderen Kälbern, die nicht geimpft wurden, stehen Größe, Konstitution und Lebhaftigkeit nicht nach.“

Dr. P. in G.: Nach einem bereits früher erstatteten überaus günstig lautenden Bericht aus einer Landesackerbauschule in G. wird ergänzend mitgeteilt, daß 7 Jungrinder nachgeimpft worden sind, „die einen vorzüglichen Nährzustand aufweisen, niemals seit der ersten Impfung krank waren. Außer dem Jungtier Nr. 120, das noch von der erstmaligen Impfung im Vorjahre her ein etwa eigroßes Infiltrat an der Impfstelle aufweist, zeigten die revaccinierten Jungtiere keinerlei Impfreaktionen. Jungtier Nr. 117 wurde, prächtig entwickelt, nach Polen abverkauft. Auf die guten Erfolge der B.C.G.-Impfungen in diesem Bestande hat sich nun auch die Gutsverwaltung in St. M. bei G. bereit erklärt, die Impfung nach Calmette-Guérin in ihrem hochgradig mit Tuberkulose verseuchten Rinderbestande durchführen zu lassen.“

Dr. A. M. in W. verfügt erst über einjährige Beobachtungen, so daß er sich über Erfolg oder Mißerfolg nicht zu äußern vermag. Er teilt bloß mit, daß „die Impfung selbst, die durchweg an 3—4 Tage alten Kälbern der Montavoner Rasse vorgenommen wurde, von den Tieren ohne die allergeringsten Nebenerscheinungen ertragen wurde, daß dieselben vielmehr nach der Impfung immer frisch und bei guter Trinklust waren. Wachstum und Gewichtszunahme ist bei den geimpften Tieren zufriedenstellend“.

Oberveterinärarzt B. in L.: „Die geimpften Rinder sind nun  $1\frac{1}{2}$ jährig und bereits zum zweiten Male geimpft. Sie sind insgesamt sehr gut entwickelt. Mißerfolg wurde bisher keiner beobachtet. Die Revaccination wurde anstandslos ertragen, es trat keine üble oder

nachhaltige Reaktion auf. Ein Teil dieser Rinder steht in mit Tuberkulose besonders stark verseuchten Stallungen, aber bei keinem von ihnen ist bisher Husten oder ein anderes Zeichen, welches auf Tuberkulose schließen ließe, aufgetreten.“

Tierarzt A. M. in A.: Rinderbestand der Gutsverwaltung in K. zu 70% mit Tuberkulose verseucht. „Die B.C.G.-Impfungen wurden nur bei den weiblichen Kälbern durchgeführt, da die Stierkälber ausnahmslos der Schlachtung zugeführt werden. Geimpfte und nicht geimpfte Kälber wurden gemeinsam in einem Raume aufgezogen, und zwar wurden sie Ammen zugeteilt. Bisher ist eine Kalbin, nicht geimpft, weil galt geblieben, der Schlachtung zugeführt worden. Im Beanstandungs-Zertifikat war Tuberkulose der Lungen und des Bauchfells angegeben. Die gut entwickelten 1—1½-jährigen schutzgeimpften Kalbinnen wurden jährl. das zweite Mal schutzgeimpft. Sowohl bei der Schutzimpfung der Kälber als auch bei der Nachimpfung der Jährlinge wurden keine besonderen Reaktionen wahrgenommen.“

Dr. A. K. in F.: „Meine Erfahrungen über die B.C.G.-Schutzimpfung sind günstige. Die klinische Untersuchung ergibt bis jetzt keinerlei Anhaltspunkte für Tuberkulose.“

Die Landesregierung in K. übersendet ein Verzeichnis der in ihrem Verwaltungsgebiet vorerst mit B.C.G. schutzgeimpften 22 Kälber aus tuberkulös infizierten Beständen, die weiter gezüchtet werden sollen. „Irgendwelche nachteilige Folgen der Impfung sind nicht aufgetreten. Es ist kein einziges der geimpften Kälber in Fortfall gekommen. Es steht zu erwarten, daß noch eine größere Zahl von Besitzern verseuchter Bestände von dieser Impfung Gebrauch machen wird.“

Tierarzt O. L. in R.: „Die bei Kälbern mit B.C.G.-Impfstoff angestellten Schutzimpfungen zeigten bei diesen Tieren in keiner Weise nachteilige Folgen. Die Impfreaktion an der Impfstelle war unbedeutend: haselnußgroße Schwellung, teilweise größer, bis gänseei-groß. Sauglust und Allgemeinbefinden der Tiere wurde nicht im geringsten beeinträchtigt. Auch sonst entwickeln sich die Tiere sehr gut.“

Dr. S. in G.: „Die Kälber vertrugen die Tuberkulose-Schutzimpfung reaktionslos. Keines der geimpften Kälber verweigerte nach der Impfung die Milchaufnahme. Der Besitzer betonte, daß die geimpften Kälber an Körpergewicht innerhalb kurzer Zeit mehr zunahmen als die nicht geimpften, die er deshalb von der Aufzucht ausschaltete (Schlachtung). Die geimpften, zur Aufzucht verwendeten Kälber stammen aus einem schwer tuberkulösen Bestand.“

Dr. P. in S.: „Die von mir in S. bisher mit B.C.G.-Vaccine geimpften neugeborenen Kälber, welche in derselben Zahl gegenüber nichtgeimpften Kälbern gezogen werden, sind ständig unter meiner Kontrolle. Es hat sich bisher gezeigt, daß sich die geimpften Kälber gut entwickeln. Die Reaktion ist bei allen Kälbern in der normalen Stärke und im normalen Zeitraume aufgetreten. Seit der Zeit der Impfungen sind keine Kälber an Jungtierkrankheiten erkrankt. Bei einigen der geimpften Tiere ist festzustellen, daß sie sich besonders gut entwickeln. Alle aber sind gut genährt, frisch, lebhaft, und zeigen niemals auch nur die leichtesten Symptome eines Kränklichseins. Jedenfalls kann ich bisher keinen beobachteten Nachteil der Impfungen melden.“

Tierarzt H. in R.: „Ich bin mit der Tuberkuloseschutzimpfung sehr zufrieden, die ohne jedwede Störung des Allgemeinbefindens sehr gut getragen wird. Die Entwicklung der Konstitution vollzieht sich äußerst vorteilhaft. Der Besitzer ist von diesem großartigen Erfolg ausnehmend freudig überrascht.“

Tierarzt B. in L.: „Bei jedem Impfling trat an der Impfstelle eine Geschwulst von Walnuß- bis Hühnereigröße auf, die aber nie abscedierte, sondern nach einiger Zeit wieder verschwand. Die Impflinge zeigten nach der Impfung kein verändertes Benehmen. Sauglust blieb unbeeinflußt.“

Dr. A. K. in Fr.: „Die von mir mit dem B.C.G.-Impfstoff schutzgeimpften Kälber zeigten weder unmittelbar nach der Impfung noch später irgendwelche verdächtige Krankheitserscheinungen. Ein abschließendes Urteil puncto Empfänglichkeit für Tuberkulose ist mir derzeit noch nicht möglich.“

Dr. Sch. in W.: „Von meinen geimpften Kälbern gedeihen alle recht gut. Drüsen-schwellungen keine. Das derzeitige Resumé wäre vom klinischen Standpunkte aus nicht ablehnend.“

Tierarzt G. in M. sendet einen umfangreichen Bericht mit vier Impfausweisen, betreffend die von ihm seit 2 Jahren ausgeführten B.C.G.-Impfungen bei 183 Kälbern. Davon sollen bloß die wichtigsten Teile auszugsweise angeführt werden: „Diesen Bericht erlaube ich mir mit dem Bemerken zu übermitteln, daß es mir zufolge der bestehenden Verhältnisse nicht möglich war, Ihre Instruktionen genau einzuhalten und diesem Umstande muß es zugeschrieben werden, daß Sie das Resultat dieser Schutzimpfungen nicht voll befriedigen wird. Jedenfalls ergaben sich aber trotzdem Erfahrungen, welche das Calmette-Guérinsche Verfahren als äußerst wertvoll erscheinen lassen.

Die Impfungen wurden in zwei großen, modern und zweckmäßig eingerichteten Stallungen durchgeführt, wo beständig 240—280 Stück Vieh aus dem gesamten Besitz zusammengetrieben werden. Es handelt sich durchwegs um auf Tuberkulin positiv reagierende Kühe, Kalbinnen, Zugochsen und Kälber. In diesen zwei Stallungen sind alle Tiere an Tuberkulose krank und werden dieselben, wenn die Krankheit weit vorgeschritten ist, notgeschlachtet.

Die wenigsten der von hier untergebrachten tuberkulösen Kühe stammenden Kälber wurden gleich nach der Geburt schutzgeimpft, sondern erst in einem viel späteren Zeitpunkte, im Alter von 5 Wochen. Die Kälber wurden dann in diesem verseuchten Milieu belassen, und zwar die ungeimpften  $\frac{1}{2}$ , die geimpften ein ganzes Jahr.“

Während sämtliche ungeimpft gebliebenen Kontrollen ausnahmslos tuberkulös befunden wurden, konnte die Tuberkulose bei den geimpften Jungtieren trotz der ganz unzulänglich eingehaltenen Vorschriften für die B.C.G.-Impfungen, noch dazu bei einer Haltung in einem ausnehmend stark mit Tuberkulose verseuchten Milieu stark heruntergedrückt werden, wie eine mehrfache Untersuchung dieser Tiere ergeben hat.“ In Unkenntnis der Sachlage hat der betreffende Veterinär vor Erstattung des Berichtes eine Tuberkulinisierung auch bei sämtlichen mit B.C.G. geimpften Kälbern vorgenommen und nur in 30% positive Reaktionen bekommen. Er hebt dies hervor, weil er und die Gutsverwaltung von früher her mit mindestens 70—80% positiv reagierenden Tieren zu rechnen gewohnt waren; außerdem verzeichnet er mit zunehmendem Alter der Impflinge ein stetes Abnehmen der Zahl der positiv reagierenden Tiere, so daß er schreibt, „ich glaube annehmen zu können, daß ein großer Teil dieser noch reagierenden Tiere bei der nächsten Tuberkulinimpfung nicht mehr reagieren wird.“ Ein weiterer Bericht wird in einem halben Jahr in Aussicht gestellt.

Ungünstigere Bedingungen, als die hier bei Durchführung der Impfungen bestehenden, sind wohl kaum denkbar. Man darf wohl mit Spannung die seinerzeit festzustellenden Befunde bei der Schlachtung erwarten.

Tierarzt F. in L.: „In einem Bestande von 12 Kühen reagierten im Jahre 1928 11 auf Tuberkulin positiv. 4 Kühe wurden der Schlachtung zugeführt, jede war schwer tuberkulös erkrankt. Die Kälber aller dieser Rinder sind unmittelbar nach der Geburt der B.C.G.-Impfung unterzogen worden und gedeihen ausnehmend sehr gut. Vom 26. bis 28. 2. 1930 soll die zweite Impfung mit B.C.G. bei den nun einjährigen Kälbern vorgenommen werden, weshalb um Zusendung des erforderlichen Impfstoffes ersucht wird.

Tierarzt G. in M.: „Für den hierortigen Bestand von 100 Stück Jungtieren im Alter von 1— $\frac{1}{4}$  Jahr wird um B.C.G.-Vaccine für die Revaccination ersucht. Diese 100 Stück sind gleich nach der Geburt mit B.C.G. geimpft und größtenteils in den tuberkulös infizierten Beständen belassen worden. Alle bisher mit B.C.G. geimpften Tiere sind gut gedeihen, sehen prächtig aus und zeigen klinisch nichts, woraus auf die Anwesenheit von Tuberkulose geschlossen werden könnte.“

Wenn gesagt werden sollte, daß von mir nur günstig lautende Auszüge aus den eingelangten Berichten wiedergegeben wurden, ungünstige Urteile aber völlig vermißt werden, so entspricht dies durchaus den tatsächlichen Verhältnissen. Es sind nur einige wenige dieser Berichte hier nicht reproduziert worden, weil sie vorläufig noch nicht auf den Effekt der Schutzimpfung eingehen, sondern sich einstweilen nur auf die Feststellung der absoluten Unschädlichkeit der B.C.G.-Impfungen bei Kälbern beschränken, von der wir glauben überzeugt sein zu dürfen. Es liegt heute, im dritten Jahre dieser Schutzimpfungen bei Kälbern in Österreich, noch kein einziger Bericht aus der

Veterinärpraxis vor, der das mindeste Bedenken äußern oder Nachteiliges im Gefolge der Impfungen auch nur andeuten würde.

Die von uns gehegte Hoffnung, daß wir in der B.C.G.-Impfung der neugeborenen Kälber ein wertvolles Hilfsmittel bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose an die Hand bekommen haben dürften, ist auf Grund der bis zum gegenwärtigen Zeitpunkte in Österreich gesammelten Erfahrungen noch nicht ins Wanken gekommen, vielmehr erheblich gestärkt worden.

Nach meinem Dafürhalten dürfen wir allerdings nicht mit einer absoluten Immunität nach B.C.G.-Impfung rechnen. Beobachtungen, die ich während der Drucklegung dieses Berichtes machen konnte, sind eine wichtige Ergänzung zu den vorhin mitgeteilten Befunden, wonach ich bei B.C.G.-geimpften und massiven tuberkulösen Infektionen ausgesetzten Kälbern auf einzelne Lymphdrüsengruppen beschränkte tuberkulöse Veränderungen, zum Großteil verkalkt, angetroffen habe. Der Hauptsache nach dürfte die Schutzwirkung der B.C.G.-Impfungen darin bestehen, daß massive virulente Infektionen zwar nicht gänzlich wirkungslos gemacht, wohl aber verzögert und bloß auf einzelne Lymphknoten oder Gruppen solcher (mediastinale, mesenteriale) lokalisiert werden. Es wird mit anderen Worten das Ausbleiben klinischer Tuberkulosen bei B.C.G.-geimpften Rindern zu erwarten sein; in der beschriebenen Art lokalisiert bleibende, wirtschaftlich jedoch bedeutungslose tuberkulöse Herde in infizierten Rinderbeständen dürften aber ziemlich häufig zur Wahrnehmung gelangen. Sollte sich diese meine Annahme bestätigen, so hätte dies einen gegenüber den Voraussetzungen Calmettes und Guérins zwar eingeschränkten, aber doch großen Erfolg der B.C.G.-Impfungen zu bedeuten.

Soeben (März 1930) haben auch Haring und seine Mitarbeiter über analoge Wahrnehmungen berichtet und eine ganz ähnliche Meinung geäußert.

Wir erwarten in kürzester Zeit eine noch viel ausgedehntere Anwendung der B.C.G.-Impfungen in der Praxis, wozu die Veröffentlichung der bisherigen günstigen Wahrnehmungen durch die Behörden zweifellos ihren Teil beitragen wird.

Eines Folgezustandes bei mit B.C.G. geimpften Tieren muß wegen der Auswirkung auf praktische Verhältnisse aber doch noch gedacht werden. Bekanntlich werden die mit B.C.G. in verschiedener Weise vorbehandelten Individuen regelmäßig auf längere Zeit tuberkulinempfindlich. Die Dauer des Bestehens dieser Tuberkulinallergie ist bisher wohl nicht feststehend, doch lassen sich nach den vorliegenden übereinstimmenden Wahrnehmungen mindestens mehrere Monate nach einer B.C.G.-Impfung mehr oder weniger intensive Tuberkulinreaktionen nachweisen. Es macht mir den Eindruck, als ob Intensität und Dauer der sich auf die Einverleibung von B.C.G. einstellenden Allergie gegen Tuberkulin in einem Abhängigkeitsverhältnis zu der in Anwendung gekommenen Dosis des B.C.G. stehen dürfte. Wie ich an kleinen Versuchstieren, aber auch bei Rindern, oftmals erweisen konnte, fehlen bei den in einem späten Zeitpunkte auf B.C.G.-Impfung tuberkulinpositiv reagierenden Tieren aktive tuberkulöse Prozesse vollständig.

Auf praktische Verhältnisse übertragen bedeutet das demnach, daß jedes mit B.C.G. schutzgeimpfte, von Tuberkulose freie Rind auf eine zumindest innerhalb einer Reihe von auf die Schutzimpfung mit B.C.G. folgenden Monaten vorgenommene Tuberkulinisierung hin im positiven Sinne reagieren wird. Für einen Käufer, der bisher die Übernahme von Rindern von dem negativen Ergebnisse der Tuberkulinproben abhängig gemacht hat, entfällt somit künftighin bei mit B.C.G. schutzgeimpften Rindern auf längere Zeit die Möglichkeit der Prüfung der Tiere auf Tuberkulosefreiheit mittels Tuberkulin. Man wird daher diesem Umstande wohl Rechnung tragen und erwägen müssen, ob sich nicht etwa da oder dort die B.C.G.-Impfungen infolge der durch sie bedingten Tuberkulinallergie zuungunsten des Handels mit Rindern, ganz besonders aber zum Nachteil des Exportes nach Auslandsstaaten auswirken werden. Daß unter solchen Bedachtnahmen ein Erschwernis für den Absatz von Handelsrindern befürchtet werden müßte, wenn für den Eventualfall nicht schon beizeiten Vorkehrungen getroffen werden könnten, ist meines Erachtens nicht von der Hand zu weisen, aber noch nirgends entsprechend betont worden. Erst nach Abschluß dieses Berichtes teilen Haring und seine Mitarbeiter mit, daß die Tuberkulinempfindlichkeit B.C.G.-geimpfter Rinder dieselben in Californien zeitweilig unverkäuflich macht.

Ich würde daher glauben, daß man derartigen Unzukömmlichkeiten am besten noch in der Weise begegnen könnte, daß man international einer einheitlichen Kennzeichnung aller mit B.C.G. geimpften Rinder Geltung verschaffen sollte, etwa so, daß man bei jedem der geimpften Tiere eine Ohrmarke mit den Buchstaben B.C.G. und der Jahreszahl der Impfung anbringt. Es wäre damit nicht nur auf die Unsicherheit der Beurteilung etwaiger positiver Tuberkulinreaktionen bei solchen Tieren hingewiesen, sondern es bestünde damit zugleich die Möglichkeit, alle B.C.G.-geimpften Tiere zu erfassen, selbst wenn sie als Handelsvieh mehrfache Ortsveränderungen mitzumachen hätten. Wo und wann immer ein so gekennzeichnetes Rind zur Schlachtung gelangen würde, könnte der Befund bei der Beschau festgehalten und dadurch viel Material gerettet werden, das uns wichtige Aufschlüsse über die Wirksamkeit der B.C.G.-Impfung zu geben vermöchte, das uns aber derzeit beim Wechseln des Standortes der Rinder leider oft noch verloren geht.

### Schlußsätze.

1. Um die Unschädlichkeit des B.C.G. zu prüfen, wurden große Versuchsreihen verschiedener Tierarten mit hohen Dosen der Kultur B.C.G. subcutan, intraperitoneal, intravenös, intratracheal, subdural (intracerebral) bzw. intratesticulär geimpft. Im allgemeinen vertrugen die Versuchstiere die von mir gewählten Impfstoffmengen gut. Spontane Verendungsfälle sind zwar unter den kleinen Laboratoriumstieren (Meerschweinchen, Kaninchen und weißen Ratten) der meisten Gruppen zu verzeichnen gewesen, doch ist deren Prozentsatz im Verhältnis zur Gesamtzahl der Versuchstiere als niedrig zu bezeichnen und außerdem läßt es sich nicht entscheiden, in welchen Fällen die Annahme von „Tuberkulose Tod“ gerechtfertigt ist, da sich unter den während der Versuchsdauer verstorbenen Tieren auch solche mit minimalsten Veränderungen fanden, die kaum als Ursache des Todes angesehen werden konnten und sogar solche,

bei denen pathologisch-anatomische Veränderungen vollends vermißt wurden. Bei den größeren und großen Tierarten (Ziegen, Katzen, Hunden, Kälbern und Rindern) scheint es zu bedeutenderen Reaktionen oder ernstesten Schädigungen der Gesundheit im Gefolge der Impfung auch bei Anwendung ausnehmend hoher Dosen des B.C.G. keinesfalls zu kommen. Der Stamm B.C.G. ist zufolge seines Verhaltens den kleinen Versuchstieren gegenüber zweifellos als eine zwar in hohem Maße abgeschwächte, aber nicht vollständig avirulente Kultur boviner Tuberkelbacillen zu bezeichnen. Die Reaktionen dieser Kleintiere scheinen ihrem Grade nach weniger von der Dosis der verimpften Kultur als vielmehr von individuellen Eigenheiten der Versuchstiere und dem Alter der zur Einverleibung gelangenden Kulturen beeinflußt zu werden. Bei intravenöser oder intraperitonealer Impfung kleiner Versuchstiere stellen sich mitunter tuberkulöse Prozesse mit einer gewissen unverkennbaren Neigung zur Generalisation ein, während bei anderen Einverleibungsarten lediglich lokalisierte tuberkulöse Veränderungen in Erscheinung treten. Bei allen im Zusammenhange mit der Impfung bei kleinen Versuchstieren stehenden Anzeichen einer Infektion mit den verimpften Bacillen gelangt man zu der Überzeugung, daß diese Prozesse, wo immer sie Platz greifen, von gutartigem Charakter sind, da sie eben nur auf die Dauer weniger Wochen oder Monate, also während einer beschränkten Zeit allermeistens lokalisiert bestehen bleiben, um sich dann wieder vollkommen zurückzubilden und restlos auszuheilen. Der Ausfall der Experimente, d. h. der Grad und die Ausdehnung der auf die Impfungen hin sich entwickelnden Organveränderungen bei den Versuchstieren steht aber auch in Abhängigkeit zu der Art und Weise, in der die Bacillenemulsionen bereitet werden.

Unter den von mir geltend gemachten Umständen halte ich dafür, daß dem Stamm B.C.G. wohl ein geringer Virulenzgrad für kleine Versuchstiere zuzuerkennen ist, aus dem ich aber eine Schädlichkeit im Hinblick auf die Vornahme von Schutzimpfungen gegen Tuberkulose bei Kälbern und Rindern nicht abzuleiten vermag. Die von mir festgestellten Veränderungen bei den kleinen Versuchstieren, Absceß- und Tuberkelbildung, gleichen weitgehend jenen, wie sie sich nach Verimpfung abgetöteter Tuberkelbacillen an verschiedenen Organen ergeben, ein Argument mehr, daß ich mich für berechtigt halte, für die Unschädlichkeit des Stammes B.C.G. einzutreten.

2. Die Rückübertragung krankhafter, durch Impfung mit B.C.G. bei kleinen Versuchstieren erzeugter Prozesse gelingt in einem Teil der Fälle, ebenso wie die fortlaufende Passage von Tier zu Tier, vorausgesetzt, daß diese Passageversuche rechtzeitig, d. h. in einem frühen Stadium der Entwicklung dieser Prozesse erfolgen.

Virulenzsteigerungen im Verlaufe dieser Passageversuche, wie sie von v. Hutyra, Korschun erwiesen wurden, konnte ich in oft wiederholten und lang fortgeführten Reihenversuchen zunächst niemals feststellen, erst unmittelbar vor Abschluß dieser Arbeit ergab sich bei einem Meerschweinchen (Nr. 256) in der zweiten Passage des B.C.G. ein Fall schwerster generalisierter Tuberkulose, vergleichbar nur mit dem Effekt einer Infektion mit hochvirulentem, tuberkulösem Material. Ich kann daher die Möglichkeit einer Virulenz- bzw. Pathogenitätssteigerung des B.C.G. im Verlaufe von Passagen

in vereinzeltten Fällen bei kleinen Versuchstieren wohl nicht ausschließen, es scheinen sich aber solche Fälle bloß ganz ausnahmsweise und nur unter besonderen, nicht näher bekannten Umständen zu ereignen. Vor allem gelingt es nicht, solche Virulenzsteigerungen willkürlich oder systematisch zu erreichen. Mit Ausnahme des erwähnten einzigen Falles beim Meerschweinchen Nr. 256 war auch in mehrgliedrigen Passagen, bis zur 5. Passage und darüber hinaus, bei Meerschweinchen und Kaninchen eine Steigerung der Pathogenität nicht zu erzielen, ebensowenig bei anderen Tierarten, namentlich niemals bei Kälbern und Rindern, was im Hinblick auf die praktische Auswirkung wichtig anzuführen erscheint.

So oft auch aus Organveränderungen der Versuchs- und Passagetiere Tuberkelbacillenkulturen erzielt werden konnten, war es doch immer wieder nur der Stamm B.C.G. mit seinen charakteristischen Eigenschaften, der herausgezüchtet wurde, wie sich gelegentlich der Virulenzprüfungen herausstellte.

3. Die Antwort auf die Frage, welche Eigenschaften überhaupt dem B.C.G. nach unseren bisherigen Erfahrungen als charakteristisch zugesprochen werden können, glaube ich einstweilen folgendermaßen beantworten zu können: Der Stamm B.C.G. ist eine im hohen Maße abgeschwächte, aber nicht völlig avirulente Tuberkelbacillenkultur. Die durch verschiedenartige Einverleibung des Stammes B.C.G. ausgelösten tuberkulösen Veränderungen sind gutartig, da sie sich im Laufe der Zeit zurückbilden und gänzlich ausheilen. Sie sind im Frühstadium ihres Auftretens bis zu einer gewissen Grenze fortlaufend von Tier zu Tier übertragbar. Aus bisher nicht näher bekannten Gründen kann aber anscheinend die Pathogenität des B.C.G. durch Passage bei kleinen Versuchstieren offensichtlich eine Steigerung erfahren. Für Kälber und Rinder scheint der Stamm B.C.G. vollkommen apathogen zu sein. Die immunisierenden Eigenschaften des B.C.G. im gegenwärtigen Zeitpunkte zu beurteilen, wäre verfrüht.

4. Die von Petroff und seinen Mitarbeitern durch Dissoziation aus der Vollkultur des B.C.G. gewonnenen beiden Kolonietypen „R“ und „S“ bestehen morphologisch zu Recht. Außerdem finden sich aber auch mannigfache Übergangsformen zwischen diesen beiden Kolonietypen. In biologischer Hinsicht besteht aber, wie die Virulenzprüfung ergibt, keinerlei nachweisbarer Unterschied zwischen „R“- und „S“-Kolonien und etwaigen sonstigen Kolonieformen und ist speziell hervorzuheben, daß sich auch eine von Petroff an R. Kraus ausgehändigte, von mir in Versuchen an Kleintieren und Kälbern in ausnehmend hohen Dosen auf ihre Virulenz geprüfte Original-„S“-Kultur Petroffs vollständig inoffensiv für die Versuchstiere erwiesen hat.

Es ist mir daher auf Grund meiner eigenen Versuche nicht möglich, die Annahme Petroffs zu bestätigen, daß durch Dissoziation des B.C.G.-Stammes ein Kolonietypus „S“ abgespalten wird, der sich für Versuchstiere im Vergleich zum B.C.G. höher virulent und pathogen erweist.

5. Die im Gefolge von B.C.G.-Impfungen bei kleinen Versuchstieren auftretenden makroskopisch als tuberkulös anzusprechenden Organveränderungen bei Versuchstieren werden bei histologischer Untersuchung als verschiedene Stadien tuberkulöser Prozesse kenntlich, die sich aber gewöhnlich von typischen Tuberkeln nach virulenter Infektion in mehrfacher Hinsicht unterscheiden. Wie ich schon seinerzeit ausgeführt habe, besteht häufig eine große Ähnlichkeit zwischen den histologischen Bildern bei mit B.C.G. geimpften Tieren und jenen,

die nach Injektion abgetöteter Tuberkelbacillen erhalten werden. Die während einer relativ kurzen Zeit vorwiegend in Lungen, Leber und Milz auftretenden Knötchen zeigen nur in den allerseltensten Fällen, man kann sagen, nur ausnahmsweise, eine zentrale verkäste Zone (Leberknötchen). In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich um Epitheloidzellentuberkel mit spärlichen Riesenzellen. Die makroskopisch feststellbare Ausheilung dieser Prozesse wird auch durch die histologische Untersuchung der Organe bestätigt, denn etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr nach der B.C.G.-Impfung ist auch in den mikroskopischen Schnitten von der früheren Knötchenaussaat in den Organen nicht die mindeste Spur mehr zu finden. Es bleiben weder mikroskopisch kenntliche Gewebsschädigungen, noch Narbengewebe oder dergleichen als Residuen zurück, so daß sich die von B.C.G.-geimpften Tieren stammenden Organe von denen unvorbehandelter, gesunder Tiere auch histologisch nicht unterscheiden lassen. Wir können also, abgesehen von den grob sinnlichen makroskopischen Befunden, längere Zeit nach erfolgter Einverleibung auch noch so großer Mengen von B.C.G. bei Versuchstieren auf dem Wege eingehendster histologischer Untersuchungen tatsächlich eine vollständige und restlose Ausheilung, eine *Restitutio ad integrum* aller etwa im Gefolge der B.C.G.-Impfungen auftretenden Organläsionen feststellen.

6. Die Prüfung der Widerstandsfähigkeit von in verschiedener Weise mit B.C.G. vorbehandelten Versuchstieren gegen eine nachfolgende künstliche Infektion mit Tuberkelbacillen läßt eine oft sehr beträchtliche Resistenz dieser Tiere gegen die virulente Infektion erkennen.

Außer den schon früher an mit B.C.G. vorbehandelten Affen vorgenommenen Immunitätsprüfungen, die zugunsten dieses Verfahrens zu sprechen scheinen, haben nun auch die neuerlichen Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen unter Zuziehung der erforderlichen Kontrollen zu Resultaten geführt, die einen Erfolg verheißen.

Meerschweinchen, die im Alter von 1–3 Wochen in einem mehrmaligen Turnus mit der Gesamtdosis von 20 mg B.C.G. subcutan behandelt worden waren, widerstanden einer von der *Conjunctiva* aus vorgenommenen Infektion mit dem hochvirulenten bovinen Stamm „Vallée“, ebenso wie die in 10 Mahlzeiten oral mit B.C.G. behandelten und auf dem Fütterungswege mit virulenten bovinen Tuberkelbacillen infizierten Meerschweinchen. Die orale Immunisierung von Kaninchen erwies sich zum Schutze gegen eine künstliche Infektion nur bei einem Teile der Versuchstiere ausreichend, während der andere Teil tuberkulös erkrankte.

Auch die zu Immunitätsprüfungen im Institute dienenden Kälber und Rinder erwiesen sich nach Impfung mit B.C.G. gegen die nachfolgende künstliche Infektion mit dem hochvirulenten bovinen Stamm „Vallée“ geschützt, da sie bei der Schlachtung frei von Tuberkulose befunden wurden. Von zwei vergleichsweise mit virulenten humanen Tuberkelbacillen immunisierten Rindern blieb eines auf die Infektion hin gesund, das andere erkrankte an einer schweren Lungentuberkulose.

7. Wenn die im Institute vorgenommenen Immunitätsprüfungen bei mit B.C.G. geimpften Tieren so günstig verliefen, daß das Verfahren der B.C.G.-Impfung als aussichtsreich bezeichnet werden muß, obwohl die Bedingungen bei Vornahme künstlicher Infektionen, wie aus vielen ähnlichen Versuchen

schon lange hinreichend bekannt ist, ungleich ungünstiger liegen als bei einer unter natürlichen Verhältnissen im tuberkulösen Milieu spontan vor sich gehenden tuberkulösen Infektion, so wird die Annahme einer günstigen Auswirkung der B.C.G.-Impfung gegenüber einer tuberkulösen Infektion vollends gerechtfertigt, durch die bisherigen Erfahrungen, die mit dem Verfahren der Tuberkuloseschutzimpfung nach Calmette-Guérin in der Veterinärpraxis in Österreich an mehr als 1000 Kälbern gemacht werden konnten. Die Zahl dieser Impfungen nimmt denn auch täglich zu und die genannte Zahl 1000 bedeutet hier nur einen einstweiligen Abschluß als vorläufige Basis für eine Bemessung des Wertes dieses Verfahrens.

Von der Gesamtzahl dieser geimpften Tiere sind bisher 16 in verschiedenen Altersstufen durch Verendung oder Notschlachtung infolge interkurrenter Krankheiten in Wegfall gekommen, die obduziert und frei von tuberkulösen Veränderungen befunden worden sind, mit Ausnahme eines Kalbes aus einem schwer verseuchten Bestande, bei dem die Bronchiallymphknoten tuberkulös erkrankt waren. Drei weitere Kälber, die zu den allerersten zählen, die bei uns überhaupt der Impfung zugeführt wurden, waren nach der Schutzimpfung unter besonders harten Bedingungen aufgezogen worden, da sie seit der Geburt in ständigem Kontakt mit den offen euter- bzw. lungentuberkulösen Muttertieren belassen wurden. Obwohl diese drei Kälber zweifellos einer dauernden und ausgiebigen Ansteckungsmöglichkeit ausgesetzt waren, förderte die Untersuchung der nach 9 Monaten bzw. 1 Jahr geschlachteten Tiere nur minimale, auf die Lymphknoten des Respirations- bzw. Digestionstraktes lokalisierte, zum Großteil vollständig verkalkte tuberkulöse Herde zutage. Diese vier Fälle, in denen sich trotz vorgenommener Schutzimpfung geringfügige, den Infektionsweg kennzeichnende, auf bestimmte Lymphdrüsengruppen beschränkt gebliebene, der Verkalkung anheimgefallene tuberkulöse Läsionen vorfanden, sind vorerst die einzigen gewesen, die zu unserer Kenntnis gelangt sind.

Erst während der Drucklegung dieser Arbeit sind mehrfach derartige Befunde erhoben worden, so daß es den Anschein erweckt, als ob in Fällen, in denen die schutzgeimpften Kälber andauernden, massiven Infektionen ausgesetzt werden, eine relative Immunität nach B.C.G.-Impfungen in der Weise zum Ausdruck kommt, daß eine Verzögerung des Wirksamwerdens der Infektion und eine Beschränkung derselben auf Lymphknoten und Lymphknotengruppen erfolgt.

Die aus verschiedenen Teilen Österreichs bisher vorliegenden Impfbefunde der Veterinäre sprechen sich einmütig dahin aus, daß die B.C.G.-Impfungen und die Revaccinationen von den Kälbern sehr gut vertragen werden und lediglich eine unbedeutende lokale Reaktion an der Impfstelle zur Folge haben, ohne das Allgemeinbefinden der Impflinge auch nur im mindesten zu beeinflussen. Die Entwicklung der geimpften Kälber in tuberkulösen Rinderbeständen vollzieht sich im Vergleich zu den ungeimpft gebliebenen und vielfach der Tuberkulose erliegenden Kontrolltieren ausnahmslos gut. Wir verfügen unter anderem über solche Rinderbestände, in denen angeblich bis zum Zeitpunkt der Einführung der B.C.G.-Impfungen eine Aufzucht von Kälbern wegen des hohen Anfalles von Tuberkulose nicht möglich war und in denen die mit B.C.G. schutzgeimpften Kälber nun als eine anscheinend vollkommen gesunde Nachzucht gut gedeihen. Auf das Ausbleiben jeglichen Anzeichens tuberkulöser Erkrankungen (Husten,

Lymphknotenschwellungen u. dgl. m.) bei den schutzgeimpften Kälbern wird wiederholt verwiesen.

Besonders anzuführen ist, daß sämtliche B.C.G.-Impfungen bei uns nur Tiere aus schwer mit Tuberkulose verseuchten Beständen mit 50—100% tuberkulösen Rindern betreffen, daß ferner die von der B.C.G.-Konferenz in Paris aufgestellten Richtlinien in vielen Fällen nicht eingehalten werden. Die Entziehung der Colostralmilch, die vierwöchentliche Isolierung der neugeborenen Kälber in einer eigenen Stallabteilung sowie die Ernährung der Kälber für diese Zeit mit Milch gesunder Ammenkühe oder mit pasteurisierter Milch, sind eben Forderungen, die seitens der landwirtschaftlichen Kreise in Österreich der besonderen Verhältnisse wegen vielfach nicht erfüllt werden. Trotzdem wir ein so häufiges Abweichen von der erwünscht erscheinenden Versuchsanordnung konstatieren müssen, können wir aber dennoch, wie den Auszügen aus den eingelangten Impfausweisen zu entnehmen ist, bis jetzt nur einen zufriedenstellenden Erfolg der B.C.G.-Impfungen bei den Kälbern in stark mit Tuberkulose verseuchten Beständen verbuchen, was daher hinsichtlich der Beurteilung dieses Verfahrens um so höher zu veranschlagen ist.

Die Unschädlichkeit des B.C.G. für Kälber scheint nach unseren Beobachtungen nicht mehr in Frage zu kommen. Bezüglich der immunisierenden Fähigkeiten des B.C.G., die wir zwar noch keineswegs endgültig zu beurteilen vermögen, können wir nach den uns einstweilen vorliegenden Mitteilungen mit Recht die besten Hoffnungen hegen, um so mehr als bis heute, im dritten Jahre der B.C.G.-Schutzimpfungen bei Kälbern, in Österreich noch keine Wahrnehmungen über irgendwelche Unzulänglichkeiten oder Nachteile dieser Impfungen gemacht werden konnten.

Weitere Versuche mit dem Verfahren von Calmette-Guérin, die in den nächsten Jahren noch auf viel breiterer Grundlage zur Durchführung gelangen sollen, werden sicherlich die Bereinigung der zur Zeit noch nicht gänzlich geklärten Fragen ermöglichen.

8. Eine allgemeine Freigabe der Manipulationen mit der Vaccine B.C.G., die Herstellung der Emulsionen und die Verteilung des Impfstoffes erscheint mir nicht empfehlenswert. Wie die Lübecker Fälle lehren, können damit sogar große Gefahren für die Impflinge verbunden sein. Klarheit über solche Vorfälle zu erlangen ist hernach immer schwierig, wenn nicht unmöglich. Die Unschädlichkeit des B.C.G. für Kälber betrachte ich zwar unter den bestehenden Bedingungen als eine feststehende Tatsache. Es bietet jedoch die Zentralisierung der Herstellung und der Verteilung des Impfstoffes in bestimmten Instituten der einzelnen Länder den großen Vorteil, daß das gesamte auf die noch in Erprobung stehenden Impfungen Bezug habende Material ländersweise in einer Hand vereinigt und unter Kontrolle bleibt und daher für die Beurteilung der sich bei den Versuchen ergebenden Verhältnisse weitaus leichter und zuverlässiger nutzbar gemacht werden kann. Eine Änderung in dieser Beziehung vor Erlangung einer endgültigen, allgemein einheitlichen Beurteilung der B.C.G.-Impfungen eintreten zu lassen, halte ich für unzweckmäßig.

## Literatur.

- Alexa, E.: Contribution à l'étude du bacille paratuberculeux de la fièvre. Thèse, Sci., Paris: Jouve Edit. 1928.
- Aldershoff, H.: Vortrag über B.C.G., gehalten in Sitzg Ges. Ärzte Wien, Mai 1928.
- Armand-Delille, P. F.: Organisation de la lutte antituberculeuse dans le Finistère et ses conséquences économiques et sociales. Presse méd., 4. Juli 1928, 843.
- Ascoli, A. (1): Le basi della vaccinazione antituberculare profilattica con bacilli vivi. Giorn. roy. Soc. Igiene 1926, H. 7.
- (2): Angiolo Maffucci e la vaccinazione antituberculare con bacilli vivi. Biochimica e Ter. sper., Dez. 1926, H. 8.
- (3) La vaccinazione col metodo Calmette nella profilassi della tuberculosi. Moderno Zoolatro, Okt. 1927.
- (4): La vaccinazione col metodo Calmette nella profilassi della tuberculosi. Monographie. Bologna, Stabilimenti Poligrafici Riuniti, 1927.
- (5): Note sur le vaccin B.C.G. Bull. Union internat. contre la tbc., 3. Okt. 1927.
- (6): Sui requisiti di un vaccino antituberculare. Separatum. 2. Congresso nazionale per la lotta contro la tuberculosi. Milano-Varese, Okt. 1927.
- (7): Perché non si vaccinano contro la tuberculosi all'atto della nascita i figli degli infermi assicurati contro la tuberculosi? Med. ital. 18, 149—154, 25. März 1928.
- (8): Sulla mobilizzazione nell'organismo dei germi della setticemia emorragica per introduzione di bacilli tubercolari. Minerva med. 8, 23, 14. Juni 1928.
- (9): La vaccinazione antituberculare con bacilli vivi negli animali e nell'uomo. Monographie. Milano 1928.
- (10): La vaccination antituberculeuse avec les bacilles vivants chez les animaux et chez l'homme. Monographie. Milano 1928.
- en collaboration avec E. Gentili, G. Gerosa, A. Mangiarotti, D. Nai, F. Omodeo-Zorini: Esperienze di profilassi antituberculare col vaccino B.C.G. Biochimica e Ter. sper., Dez. 1925.
- en collaboration avec E. Gentili, G. Gerosa, A. Mangiarotti, D. Nai, C. Setti, F. Omodeo-Zorini, A. Bassi: Esperienze di profilassi antituberculare col vaccino B.C.G. Clin. vet. 1926, H. 12.
- et collaborateurs: Expériences de prophylaxie antituberculeuse par le vaccin B.C.G. Ann. Inst. Pasteur 41, Nr 3, 317 (1927, März).
- Asserson, M. Alice: A study of tuberculosis in infants tubercle. April 1928, p. 323—331. Amer. Rev. Tbc. 16, 4, 359.
- Assis, A. de (1): Sobre a verificação experimental do B.C.G. Bol. Inst. Vital Brazil, Dez. 1927, 2.
- (2): Vaccinations par le B.C.G. à l'institut Vital Brazil, Niteroi (Brésil). April 1929. Ann. Inst. Pasteur 43, No 8, 996 (1929).
- et O. Dupont (1): Essais de prémunition contre la tuberculose bovine par le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur 42, 1480 (1928).
- — (2): Note aditionelle aux essais de prémunition contre la tuberculose bovine par le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur 43, No 9, 1223 (1929).
- Bablet: Vaccination antituberculeuse par le B.C.G. en Indochine. Arch. Inst. Pasteur Indochine, Dez. 1925, 2.
- Baer, H.: Immunisierung gegen die Rindertuberculose mit Friedmann und B.C.G. im Kanton Zürich. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1929, H. 8, 391.
- Baigue: 3 décès chez des vaccinés au B.C.G. Réunion. méd. Besançon, 2. April 1928.
- Balozet, L.: Absence de toxicité de la tuberculine pour les cobayes ayant reçu de fortes doses de bacilles biliés de Calmette et Guérin (B.C.G.) par injections sous-cutanées. C. r. Soc. Biol. Paris 99, 1312 (1928).
- Bankin, C.: Rapport de la commission de l'Alberta (Canada) sur le vaccin B.C.G. (1927 bis 1928). Ann. Inst. Pasteur 43, 878 (1929).
- Barbier, H.: Tuberculose infantile. Paris: Baillière 1928. 252 p.
- Belonowski: Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberculose mittels B.C.G. Zbl. Bakter. I. Orig. 110, 183 (1929).
- Beneden, J. van (1): La vaccination antituberculeuse des nouveau-nés. Liège méd. 51 (1924).

- Beneden, J. van (2): La vaccination antituberculeuse en Belgique par le B.C.G. *Brux. méd.*, 18. Sept. 1927, 1489.
- (3): La mortalité des Nourrissons élevés en milieu tuberculeux. *Liège méd.*, 21. Aug. 1927, 34.
- Berger: Bericht, Doc. C.H./B.C.G./2. Soc. des Nations 1928.
- Berger, E., H. Hunziker und A. Staehelin: Untersuchungen über den Calmetteschen Tuberkuloseimpfstoff. *Schweiz. med. Wschr.* 58, Nr 34, 839 (1928).
- Bergman, E. (1): Barns utsättande för Tuberkulös Smitta. Uppsala 1918.
- (2): *Dtsch. med. Wschr.* 11, 1310 (1915).
- Bernard, L.: Rapport de la conférence technique pour l'étude de la vaccination antituberculeuse par le B.C.G. *Presse méd.* 1928, 1410.
- et R. Debré: L'infection tuberculeuse chez le nourrisson et sa prophylaxie. *Ann. de Méd.* 13, 5, 391 (1923).
- — et Lelong: Résultats de la prophylaxie antituberculeuse. *Rev. Méd.* 22, 345 (1923).
- — — La cuti-réaction chez les enfants vaccinés par le B.C.G. *Presse méd.* 1928, 1368.
- Bernard, Noël: Le vaccin B.C.G. en Indochine. *Ann. Inst. Pasteur*, März 1927, 284.
- Berthelot, A. und G. Amoureux: Sur les caractères physiques et chimiques du bacille tuberculeux bilité B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* 42, Nr 112, 107 (1928).
- Bessau, G. (1): Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischer Tuberkuloseschutz. *Klin. Wschr.* 72, 172 (1925).
- (2): Tuberkuloseimmunisierung des Menschen. *Beitr. Klin. Tbk.* 67, H. 1/3, 268 (1927).
- Bieling, R. (1): Tuberkulose und Ernährung. *Z. Hyg.* 101, H. 4, 442 (1924).
- (2): Unterernährung und Infektion. *Dtsch. med. Wschr.* 1927, Nr 5, 182 u. Nr 6, 228.
- Biraud, Y.: *Ann. Inst. Pasteur*, März 1927, 217. *Erg. Hyg.* 9, 105 (1928).
- Bisceglie, v.: Versuche über Tuberkuloseschutzimpfungen mit lebendigen durch Radiumbehandlung abgeschwächten Koch-Bacillen. *Z. Immun.forschg.* 6. Dez. 1926.
- A. Juhasz und Schäffer: Tuberkuloseschutzimpfung. *Z. Immun.forschg* 49, 251 (1927).
- Blanc, G.: Premiers documents concernant la prémunition antituberculeuse des nouveau-nés par le vaccin B.C.G., recueillis à Athènes. *Ann. Inst. Pasteur* 41, No 3, 277 (1927, März).
- Bocchini, A.: Ricerche sulla innocuita e sulla efficacia del vaccino B.C.G. nei conigli trattati per via endovenosa. *Riv. Pat. e Clin. Tbc.*, 29. Febr. 1928, II, H. 2, 81. *Pediatr.* 36, 4 (1928). *Ref. Z. Tbk.* 52, 1 u. 6 (1928).
- Böhme, W.: Beitrag zur Virulenzfrage des Koch-Bacillus und Folgerungen hieraus für die experimentelle Tuberkulose. *Z. Tbk.* 48, 383 (1927).
- Boquet, A.: Sur l'absorption et l'élimination des bacilles de la fièvre administrés au cobaye per os. *C. r. Soc. Biol. Paris* 96, 176 (1927).
- et L. Nègre: Pouvoir antigène du B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* 30, 11 (1926, Jan.).
- — et J. Valtis (1): Sur les caractères de la sensibilité tuberculique conférée au cobaye par de doses faibles du bacille bilité de Calmette et Guérin. *C. r. Soc. Biol. Paris* 102, 318 (1929).
- — — (2): Sur les caractères de la sensibilité tuberculique conférée au cobaye par des doses faibles de B.C.G. *Presse méd.* 1929, 1389.
- Borrel, A., L. Boez et A. de Coulon: Etude comparative de la toxicité des corps microbiens et des tuberculines des diverses souches des bacilles tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur* 37, 1012 (1923, Dez.).
- Boynton, Ruth: Tuberculosis mortality among children in Minnesota. *Amer. Rev. Tbc.* 16, 4, 379. *Z. Tbk.* 51, 2, 189 (1928).
- Brault, P. et C. Rochard: A propos du vaccin B.C.G. *Comm. à Soc. Sci. Bretagne*, 27. Jan. 1928.
- Brown, A.: *Arch. Pédiatr.*, Sept. 1913.
- Buschmann, H. (1): Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. *Mshr. Kinderheilk.* 57, 393 (1927, Dez.).
- (2): Contributions à l'étude de la vaccination antituberculeuse par le B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* 43, 838 (1929).
- Calmette, A. (1): *C. r. Acad. Sci. Paris* 150, 2. Nov. 1909; 151, 4. Juli 1910; *Ann. Inst. Pasteur* 25 (1911, Sept.); 27 (1913, Febr.); 28 (1914, April).
- (2): Vaccination du cobaye par le B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur*, Sept. 1921, 561; Sept. 1922, 625.

- Calmette, A. (3): La prévention de la tuberculose dans la première enfance par le vaccin B.C.G. *Mouv. sanitaire*, Juli 1926.
- (4): L'état actuel de nos connaissances sur la vaccination antituberculeuse. *Presse méd.* 1926, No 57.
- (5): An attempt at protective inoculation with B.C.G. against tuberculous infection in man and animals. *Vet. Rec.* 5. März 1927, 219.
- (6): Sur les conditions d'emploi du B.C.G. pour la prémunition des sujets adolescents ou adultes contre l'infection tuberculeuse. *Arch. Méd. mil.* 4, 430 (1927).
- (7): Zur Frage der Schutzimpfung der Neugeborenen gegen Tuberculose mit B.C.G. *Wien. klin. Wschr.* 1928, Nr 1, 14.
- (8): La vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* 42, No 12, 1 (1928).
- (9): Schutzimpfung mit B.C.G. gegen Tuberculose. *Wien. klin. Wschr.* 1928, Nr 21, 725.
- (10): La vaccination préventive des nouveau-nés contre la tuberculose par le B.C.G. Statistiques et résultats du 1. Juli 1924 au 1. Dez. 1927. *Presse méd.*, 11. Jan. 1928, 33.
- (11): Technik der Kulturen des B.C.G. Beschaffenheit des Nährbodens, Herstellung und Aufbewahrung der zum Schutzverfahren dienenden Emulsionen. Kontrollen hinsichtlich Unschädlichkeit bzw. Avirulenz des Schutzstoffes. *Tbk.* 50, 125—131 (1928).
- (12): Technique des cultures de B.C.G. *Separatum*. Paris 1927.
- (13): Schutzimpfung mit B.C.G. gegen Tuberculose. *Wien. klin. Wschr.* 1928, Nr 21.
- (14): Pratique et résultats actuellement connus de la vaccination préventive de la tuberculose des enfants du premier âge par le B.C.G. en France du 1. Juli 1924 au 1. Juli 1928. *Presse méd.* 1928, 1409.
- (15): A propos de la communication de M. Lignières sur la prémunition dans les milieux non infectés de tuberculose. *Bull. Acad. Méd.*, 8. Mai 1928.
- (16): L'infection bacillaire et la tuberculose. Paris: Masson Edit. 1928 (3. édit.), 883 S., 8°.
- (17): Über die Schutzimpfung der Neugeborenen gegen Tuberculose durch den B.C.G. Erwiderung auf den vorstehenden Artikel von H. Chiari, E. Nobel und A. Solé (Wien). *Z. Tbk.* 50, 38 (1928).
- (18): Sur la vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. Son innocuité et ses effets sur la réduction de la mortalité générale infantile. *Ann. Inst. Pasteur* 44, No 1, 1 (1930).
- (19): Tuberkulinallergie und Tuberculoseimmunität. *Z. Tbk.* 53, 193 (1929).
- A. Boquet et L. Nègre (1): B.C.G. et anticorps tuberculeux. *C. r. Acad. Sci. Paris* 173, 959, 21. Nov. 1921.
- — (2): Contribution à l'étude du bacille tuberculeux bilié. *Ann. Inst. Pasteur* 35, No 9, 561 (1921).
- — (3): Essais de vaccination du lapin et du cobaye contre l'infection tuberculeuse. *Ann. Inst. Pasteur* 36, No 9, 635 (1922).
- — (4): Essais de vaccination contre l'infection tuberculeuse par voie buccale chez les petits animaux de laboratoire. *Ann. Inst. Pasteur* 38, 399 (1924, Mai).
- et Ph. Bréhon: A propos du B.C.G. *Presse méd.* 1928, 1368.
- et M. Breton: Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye (infections et essais de vaccination par la voie digestive). *Ann. Inst. Pasteur* 21, No 6, 401 (1907).
- et C. Guérin (1): Contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives. *Ann. Inst. Pasteur* 21, 525 (1907).
- — (2): Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose. *Ann. Inst. Pasteur* 21, No 9, 689 (1908).
- — (3): Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse (séro-thérapie, immunité). *Ann. Inst. Pasteur* 25, 625 (1911).
- — (4): Note à propos du mémoire de M. Chausse. *Ann. Inst. Pasteur* 25, No 9, 642 (1911).
- — (5): Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans l'organisme des vaccinés. *Ann. Inst. Pasteur* 28, 162 (1913).
- — (6): Contributions à l'étude de l'immunité anti-tuberculeuse chez les bovidés. *Ann. Inst. Pasteur* 28, 329 (1914).

- Calmette, A. et C. Guérin (7): Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose. *Ann. Inst. Pasteur* **34**, No 9, 553 (1920).
- — (8): Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux cultivé sur la bile. *Acad. Sci.*, 28. Dez. **1908**, 1456.
- — (9): Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine. *Ann. Inst. Pasteur* **38**, 5, 371 (1924, Mai).
- — (10): Critique des expériences de Forssner, Jundell et Magnusson. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 905.
- — (11): Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberculose. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 2173.
- — A. Boquet et L. Nègre (1): Sur le contrôle du B.C.G. par l'expérimentation sur le lapin et sur le cobaye. *Ann. Inst. Pasteur* **40**, 7, 574 (1926).
- — — (2): La prémunition ou vaccination préventive des nouveau-nés contre la tuberculose par le B.C.G. Statistiques et résultats, 1. Juni 1923 au 1. Dez. 1927. *Ann. Inst. Pasteur*, Jan. **1928**.
- — — (3): The preventive vaccination of new born infants against tuberculosis by means of B.C.G. Statistics, 1. Juli 1924 bis 1. Dez. 1927. *Bull. internat. Union against Tbc.* **5**, No 1 (1928, Jan.).
- — — (4): Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. (1921—1926). *Ann. Inst. Pasteur* **40**, 89 (1926, Febr.).
- L. Nègre et A. Boquet: Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* **61**, 201 (1927, März).
- — — (avec collaboration de B. Weill-Hallé, Wilbert et Turpin): Résultats des essais de prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. 1921—1926. *Presse méd.*, 24. Febr. **1926**, 241.
- — Weill-Hallé et Boquet, Nègre, Wilbert, M. Léger, Turpin (1): Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. *Bull. Acad. Méd.* **91**, 26, 24. Juni 1924. *Revue de la Tbc.* Aug. **1924**, No 4, 483.
- — — — — (2): Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. *Presse méd.*, 2. Juli **1924**, 53.
- Roux, J. Renault et L. Bernard: La vaccination préventive de la tuberculose des enfants du premier âge par le B.C.G. en France (1924—1928). *Vortr. geh. vor Acad. Méd.*, 6. Nov. **1928**. Paris: Masson & Co.
- u. W. Schaeffer: Über Tuberkuloseschutzimpfungen. *Erg. Hyg.* **9**, 55 (1928).
- et collaborateurs: La vaccination préventive contre la tuberculose par le B.C.G. Paris: Masson & Co. **1927**, 250 p.
- Cantacuzène: Trois années de vaccination par le B.C.G. en Roumanie. *Presse méd.* **1929**, 1469.
- Cantacuzène, J.: Essais de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose par le B.C.G. en Roumanie. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, No 3, 274 (1927, März).
- et J. Mihaiesti: Vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. en Roumanie et ses effets sur la décroissance de la mortalité infantile. *Ann. Inst. Pasteur*, März **1928**.
- Catzap: B.C.G. Thèse méd. Bucarest **1928**.
- Chagas, C.: La vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. au Brésil. *Presse méd.* **1928**, 1434.
- Chenard et Ferrier: Un cas fatal d'adénite suppurée chez un enfant vacciné par le B.C.G.; contamination de sa petite soeur. *Bull. Soc. Sci. Bretagne*, 5. Jan. **1928**.
- Chiari, H. (1): Über pathologisch-anatomische Veränderungen bei durch den Calmetteschen Bacillus infizierten Tieren. *M Schr. Kinderheilk.*, Dez. **1927**, 402.
- (2): Pathologisch-anatomische Veränderungen bei mit B.C.G. geimpften Tieren. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, Nr 23, 798.
- E. Nobel u. A. Solé: Versuche mit dem B.C.G.-Stamm Calmettes. *Z. Tbk.* **50**, 1 (1928); *M Schr. Kinderheilk.* **1928**.
- Ciucu, M., M. Francke et Z. Vitner-Rosenthal: Au sujet de la vaccination B.C.G. et de son innocuité. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, No 2, 168 (1929).
- Combe, M.: La tuberculose du nourrisson. Paris: Baillière Edit. **1920**.
- Cordey, S.: Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. *Rev. méd. Suisse rom.*, Dez. **1927**, No 14, 1017.

- Corone: La vaccination préventive des nouveau-nés contre la tuberculose par le B.C.G. *Prat. Méd. franç.*, Mai 1928, 13, 226.
- Coulaud, E. (1): La tuberculose par contamination naturelle chez le lapin. *Ann. Inst. Pasteur* 38, 580 (1924).
- (2): Effets des infections intraveineuses massives de bacille bilié B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* 41, 289 (1927, März).
- Couvelaire, A. (1): Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse. *Presse méd.*, 19. Febr. 1927, 225—227; *Bull. Acad. Méd.* 96, 38, 272 (1926).
- (2): Avenir des enfants nés de femmes atteintes de tuberculose pulmonaire avec expectoration bacillifère. *Bull. Soc. Obstetr.*, 12. Nov. 1923, 469.
- Couvy: La vaccination antituberculeuse par le B.C.G. en Afrique occidentale française. *Ann. Inst. Pasteur* 43, No 8, 1006 (1929).
- Cramer, A.: La prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin Calmette-Guérin. *Rev. méd. Suisse rom.*, Dez. 1927, 1001.
- Debauge, C. et R. Girod: A propos du vaccin B.C.G. vérification anatomique chez un nourrisson vacciné. *Rev. méd. Suisse rom.*, Dez. 1927, 1011.
- Debré, R.: Que doit-on penser aujourd'hui de l'hérédité tuberculeuse? *Rev. Phtisiol. méd.-soc.* 6, 3 (1925).
- et E. Cofiño (1): Sur la sensibilité cutanée à la tuberculine chez le nourrisson ayant ingéré le vaccin B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* 44, No 1, 12 (1930); *C. r. Soc. Biol. Paris* 102, 513 (1929).
- — (2): Variations de la sensibilité à la tuberculine suivant l'âge des nourrissons ayant ingéré du vaccin B.C.G. *C. r. Soc. Biol. Paris* 102, 516 (1929).
- Desage: La vaccination antituberculeuse des nouveau-nés par le B.C.G., quelques opinions. *Siècle Méd.* 2, 32 (1. Sept. 1928).
- Discussions du procédé Calmette de vaccination. *Congr. bactér. russ. Odessa*, 5. bis 11. Sept. 1926. *Ref. Zbl. Bakter.* 86, Nr 7/8.
- Dold, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Reinfektion bei geheilter Tuberculose. *Beitr. klin. Tbk.* 67 (1927); *Dtsch. med. Wschr.* 1927, 1.
- Dorner: Mortalité tuberculeuse des enfants de tuberculeux. *Beitr. Klin. Tbk.* 20, 20 (1911).
- Drolet, G. I.: *Amer. Rev. Tbc.* 11, 292 (1925).
- Dujarric de la Rivière: Découvertes récentes concernant sérums et vaccins. *Rev. Méd. franç.*, Febr. 1928.
- Dwykoff, P. P. et L. P. Masourowsky: Sur la vaccination par le B.C.G. Lésions anatomopathologiques des cobayes préalablement vaccinés par le B.C.G. et inoculés avec une souche de bacilles tuberculeux virulents. *Ann. Inst. Pasteur* 51, No 11, 1194 (1927, Nov.).
- Editorial, B. M. J.: Prophylactic vaccination of the newly-born against tuberculosis. *Brit. med. J.* 1927, 845; 1928, 364.
- Elbert, B. et S. Gelberg: Sur les propriétés pathogènes et vaccinales du B.C.G. (deuxième note). *Ann. Inst. Pasteur* 44, No 1, 48 (1930).
- — et M. Zoukerman: Sur les propriétés pathogènes et vaccinales du B.C.G. dans les expériences sur les cobayes et les moutons. *Ann. Inst. Pasteur* 42, 76 (1928).
- Elizalde, P. de: Résultats de la séparation des enfants de leurs mères tuberculeuses. *Archivos de los hospitales (Buenos-Aires)*. *J. amer. med. Assoc.* 88, 18, 1454 (1927).
- Everdingen, W. A. G. van: Onderzoekingen aangaande den B.C.G. *Dissertation*. P. H. Vermeulen. De Academische Boekwinkel. Amsterdam 1929.
- Faureau: Le B.C.G. peut-il être employé sans inconvénient? *Gaz. Sci. méd.*, 18. März 1928.
- Finzi, G.: Profilassi della tubercolosi bovina e proprietà del vaccino B.C.G. *Profilassi, Sieri e Vaccini in Patologia comparata*. Vol. 2, 1929.
- Fontecilla, O.: La vaccina antituberculosa Calmette-Guérin y su aplicación en Chile. *Arch. chilén. Pediatr.* 1926, No 11.
- Forssner Hjalmar, J. Jundell et H. Magnusson: Quelques recherches sur le pouvoir protecteur du vaccin B.C.G. contre l'infection expérimentale des bovidés par les bacilles tuberculeux virulents. *Ann. Inst. Pasteur* 43, 899 (1929).
- Franz, K.: Tuberkuloseimpfung nach Calmette-Guérin. *Zbl. Tbk.forsch.* 6. Febr. 1928.

- Frenkel, H. S.: Pathologisch-anatomische veranderingen na inenting met de tuberculose entstof van Calmette-Guérin (B.C.G.) bij kalveren en caviae. Verstagen en medelingen betreffende de volksgezondheit, Aug. 1927, Nr 8, 1229.
- Fried, B. M.: A review of preventive vaccination with Calmette's vaccine B.C.G. Boston med. J. 197, 12, 488 (22. Sept. 1927).
- Fujioka, U.: Weitere biologische Studien über den B.C.G.-Stamm. Über die Tuberkulinreaktion bei mit dem Stamm B.C.G. infizierten Meerschweinchen. Z. Immun.forschg 58, 335 (1928).
- Galli-Valerio: Organismes et parasites en relation surtout avec l'étiologie des tumeurs. Rev. méd. Suisse rom., 16. März 1927.
- Gerlach, F. (1): Über die Organisation der Schutzimpfung nach Calmette-Guérin gegen Rindertuberkulose in Österreich. Seuchenbekämpfung 5, H. 2, 139.
- (2): Zur Frage der präventiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette mit B.C.G. Z. Immun.forschg 51, H. 3/4, 256.
- (3): Zur Frage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. Z. Bakter. Orig. 104, 1, 61.
- (4): Nouvelles recherches sur le bacille tuberculeux B.C.G. Rev. gén. Méd. vét., 15. April 1929.
- (5): Immunität bei Tuberkulose. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1928, 849.
- (6): Bemerkungen zu den Ergebnissen der experimentellen Prüfung des Impfstoffes B.C.G. nach Calmette-Guérin. Wien. klin. Wschr. 1928, 1622.
- u. R. Kraus: Tuberkuloseschutzimpfung mit B.C.G. bei Affen. Z. Immun.forschg 59, 306 (1928). Zbl. Bakter. I Orig. 110, 179 (1929).
- Gerosa, G.: Come prevenire lo sviluppo della tubercolosi nei bovini. Bol. Cattedra ambulat. Bergamo 1928.
- Girard, G.: La vaccination antituberculeuse par le B.C.G. à Madagascar. Ann. Inst. Pasteur 43, No 816 (1929).
- et R. Rahoerson: Vaccination des nourrissons par le B.C.G. à Tananarive. Bull. Soc. Path. exot. Paris 21, 4 (18. April 1928).
- Girod Renée et Claire Debarge: A propos du vaccin B.C.G., vérification anatomique chez un nourrisson vacciné. Rev. méd. Suisse rom. 48, 14 (25. Dez. 1927).
- Götzl, A.: Das Schicksal der Kinder aus offentuberkulösen Familien. Wien. klin. Wschr. 1928, Nr 23, 804.
- Gomez, F.: Effets généraux locaux des inoculations souscutanées de B.C.G. chez les tuberculeux. Presse méd. 1929, 1429.
- Greenwood, M. (1): Prophylactic vaccination of the newly-born against tuberculosis. Brit. med. J. 1927, 896.
- (2): Prophylactic vaccination of the newly-born against tuberculosis. Professor Calmette's statistical study of B.C.G. vaccination. Brit. med. J. 1927, 1082.
- (3): Professor Calmette's statistical study of B.C.G. vaccination. Brit. med. J., 12. April 1928, 793.
- Griffith, Stanley: Communication au professeur Calmette. Dez. 1928.
- Grosfillez: Les essais de prémunition de la tuberculose par le vaccin B.C.G. dans les troupes coloniales. Arch. Méd. mil. 1927, No 4, 438.
- Guérin, C. (1): Note sur la prophylaxie de la tuberculose bovine par le B.C.G. Rec. Méd. vét., 15. Mai 1927, 298.
- (2): Note sur la prophylaxie de la tuberculose bovine. Rec. d'Alfort 1928, 400.
- (3): Note sur le stade lymphatique de l'infection tuberculeuse chez les bovidés. Rec. Méd. vét., 15. Juni 1927, 337.
- (4): Note sur la prophylaxie de la tuberculose bovine. Rec. Méd. vét., 15. Juli 1927, 400.
- (5): Sur la possibilité d'utiliser la congélation pour conserver et transporter aux grandes distances les émulsions de vaccin antituberculeux B.C.G. Ann. Inst. Pasteur 41, 1189 (1927, Nov.).
- (6): Prophylaxe gegen Tuberkuloseinfektionen bei Rindern mittels B.C.G. Wien. klin. Wschr. 1928, Nr 21, 731.
- A. Richart et M. Boissiere: Essai de la prophylaxie de la tuberculose bovine par le B.C.G. dans une exploitation rurale infectée 1921—1927. Ann. Inst. Pasteur 41, No 3, 233 (1927, März).

- Harms, M. u. Seitz: Das Schicksal tuberkuloseinfizierter und gefährdeter Säuglinge. Beitr. Klin. Tbk. **63**, 461 (1926).
- Harnach, R.: Essais d'immunisation des oiseaux contre la tuberculose par le B.C.G. du type aviaire. Soc. Tchecosl. Biol., **23**. Nov. 1927. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1024. Ref. Der österr. Tierarzt **3**, Nr 1, 9 (1930).
- Heimbeck, J. (1): Sur la vaccination contre la tuberculose par injection souscutanée de B.C.G. chez les adultes qui ne réagissent pas à la tuberculine, 28. Jan. 1928.
- (2): Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de B.C.G. chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ulleval, à Oslo (Norvège). Ann. Inst. Pasteur **43**, No 10, 1229 (1929). Presse méd. **1929**, 1391.
- (3): Doc. C.H./B.C.G. Société des Nations, 1928.
- (4): Sur les conditions d'emploi de la vaccination B.C.G. par voie sous-cutanée chez les sujets de tous âges ne réagissant pas à la tuberculine. Ann. Inst. Pasteur **42**, 956 (1928).
- (5): Tuberkuloseinfektion und Tuberkulosevaccination. Z. Tbk. **1928**, Nr 52, 378.
- et Scheel: La réaction tuberculique et le vaccin B.C.G. chez les adultes. Bull. Acad. Méd. 2, I, 44 1928.
- Heymans, J. F. (1): Sur la vaccination par le B.C.G. chez le cobaye et le lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 22, 242 (1926).
- (2): La survie du bacille de la tuberculose humaine et du B.C.G. dans le corps des bovidés. Arch. internat. Pharmacodynamie **33**, 2, 225.
- (3): La survie du bacille de la tuberculose humaine et du B.C.G. dans le corps des bovidés. Bull. Acad. Méd. Belg. 1927.
- Heynsius van den Berg, M. R. (1): Expériences faites à Amsterdam sur la prémunition des nouveau-nés selon la méthode de Calmette. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 28. April 1928, 2108.
- (2): Tuberculose-studie-commissie van de Ned. Centr. Vereen. tot bestrijding der Tuberculose Zitting, 29. Okt. 1927.
- (3): Erfahrungen bei einigen nach Calmette prophylaktisch gegen Tuberkulose behandelten Säuglingen. Wien. klin. Wschr. **1928**, 1400.
- Hofbauer, L.: Zur Debatte über das Calmettesche Verfahren der Tuberkuloseverhütung. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 41, 1438.
- Holdheim: Ist die Calmettesche Impfung gegen die Tuberkulose empfehlenswert? Z. ärztl. Fortbildg **1929**, 528.
- Hutyra, F. v.: Die Versuchsbasis der Schutzimpfungen gegen Tuberkulose nach Calmette. Allatorvosi Lapok **1929**, Nr 4, 45.
- unter Mitwirkung von F. Schütz: Über die experimentelle Grundlage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. Z. Immun.forschg **62**, H. 1/2, 74 (1929).
- Ichok, G. (1): La protection sociale de l'enfance et la mortalité par tuberculose des enfants issus de parents aisés et pauvres. Congr. internat. protect. matern. et inf. Paris **2**, 286 (1922).
- (2): La mortalité des nourrissons dans un milieu tuberculeux. Rev. d'Hyg. **1927**, 613.
- Igersheimer, J. u. H. Schloßberger: Pathogenität des Tuberkelbacillenstammes Calmette (Stamm B.C.G.) bei Injektion in die vordere Augenkammer. Med. Klin. **1928**, 1898.
- Imamura, Aro M. D. et Michihiko Takashashi: Essais d'immunisation avec le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur **41**, No 12, 1330 (1927, Dez.).
- Isabolinsky, M. u. W. Gitowitsch: Das experimentelle Studium des Stammes „B.C.G.“ im Zusammenhang mit der Einwirkung lipoidhaltiger Stoffe auf die Tuberkelbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 35 (1929).
- Jakhnis, B. (1): La prémunition des nouveau-nés par le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur **41**, No 12, 1045 (1927, Okt.).
- (2): La vaccination des nouveau-nés par le B.C.G. d'après les documents de la commission ukrainienne. Ann. Inst. Pasteur **43**, Nr 4, 399 (1929).
- Jakoub, R.: La caractéristique de la population infantile des foyers tuberculeux. Vopr. Tbk. (russ.) **4**, 6, 107—120 (1926).
- Jensen, K. A., J. R. Mörch et J. Orskov: Recherches sur la virulence du bacille Calmette-Guérin. Ann. Inst. Pasteur **43**, No 6, 785 (1929).

- Kalbfleisch, Heinrich H. u. Arno Nohlen: Studien über Tuberkulose. IV. Versuche, den Ablauf der Spontan tuberkulose des Rhesusmakaken durch prophylaktische Einspritzung von B.C.G.-Impfstoff zu beeinflussen. (Eine Nachprüfung der „Schutzimpfungsversuche“ von Calmette-Wilbert.) Beitr. Klin. Tbk. **72**, 121 (1929).
- Keller, W.: Das Calmette-Tuberkulose Schutzimpfungsverfahren. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 19, 786—790.
- Kereszturi, Camille et William H. Park (1): Sur la vaccination humaine contre la tuberculose par le B.C.G. dans la ville de New-York. Ann. Inst. Pasteur **43**, 819 (1929).
- (2): Oral vaccination with B.C.G. on human beings in New-York City. Amer. Rev. Tbc. **20**, 297 (1929).
- Kirchner, O. (1): Die Fortzüchtung wenig virulenter Tuberkelbacillen, insbesondere des B.C.G. in der Cornea. Beitr. Klin. Tbk. **69**, 2, 181—187 (1928).
- (2): Recherches expérimentales sur le B.C.G. Ses propriétés pathogènes et immunisantes. Ann. Inst. Pasteur **43**, No 8, 989 (1929).
- u. H. F. Newton: I. Vergleichende Schutzimpfungsversuche an Meerschweinchen mit B.C.G., Schröderschem Impfstoff und abgetöteten Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **72**, H. 2, 97 (1929).
- u. E. A. Schnieder (1): Untersuchungen zur Frage der Virulenz des B.C.G. Beitr. Klin. Tbk. **72**, H. 6, 673 (1929).
- — (2): II. Schutzimpfungsversuche an Affen mit B.C.G. und Schröderschem Impfstoff. Beitr. Klin. Tbk. **72**, H. 2, 110 (1929).
- Kjer-Petersen, Ostenfeld: Om dødeligheden blandt spøde børn i aabne tuberkuløse hjem. Ugeskr. Laeg. (dän.) 31. März. **1927**, No 13, 257—261.
- Klostermann, G.: Säuglinge und Kleinkinder in Familien Offentuberkulöser. Beitr. Klin. Tbk. **63**, 523—529 (1926).
- König: Beitr. Klin. Tbk. **67**, 1/3 (1927).
- Korschun et collaborateurs (1): Moskov. med. Ž. **1926**, Nr 11.
- (2): Ann. Inst. Pasteur **41**, 11 (1927, Nov.).
- Korschun, S. W., P. Dwijkoff u. A. Gorochownikowa: Zur Frage des sensibilisierenden Einflusses der B.C.G.-Kultur auf den Organismus des Meerschweinchens. Mikrobiol. J. **1929**, H. 2, 8.
- Korschun, S. W., P. P. Dwijkoff u. A. J. Gorochownikowa: Zur Frage der Virulenz-erhöhung der Kultur B.C.G. Zbl. Bakter. I Orig. Bd. **111**, H. 4/5, S. 297. 1929.
- — — u. W. Krestownikowa: Die Einwirkung der Tuberkelbacillen B.C.G. auf den Organismus der Meerschweinchen. Krkh.forschg **5**, 1 (1927).
- Kowitz, H. L.: Die Calmettesche Schutzimpfung. Beitr. Klin. Tbk. **68**, 6, 714.
- Kraus, R. (1): Über die Zulässigkeit der präventiven Schutzimpfung mit B.C.G. Wien. klin. Wschr. **1926**.
- (2): Zur Frage der präventiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette mittels B.C.G. Z. Immun.forschg **5**, 3/4 (1927).
- (3): Über die Zulässigkeit der präventiven Schutzimpfung mit B.C.G. Zbl. Bakter. **1927** (Beih. zu Bd. 104), 165.
- (4): Zur Frage der Apathogenität des B.C.G.-Stammes für Schutzimpfung nach Calmette. Wien. klin. Wschr. **41**, 13, 441 (1928, Mai).
- (5): Welche Bedeutung hat die Schutzimpfung nach Calmette gegen die Tuberkulose? Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 47, 1499.
- (6): Zur Frage der Zulässigkeit der präventiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 48, 1508—1511.
- (7): Über die präventive Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. Jkurse ärztl. Fortbildg. XIX, Jan. 1—8 (1928).
- (8): Über die Grundlagen der Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette mit B.C.G. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 14, S. 889—920. Jena: Gustav Fischer **1928**. Bd. 5.
- (9): Ziele und Wege der Immunitätsforschung zur Bekämpfung der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **68**, H. 6, 686 (1928).
- (10): Doc. Ch./B.C.G. j Société des Nations, **1928**.
- u. F. Gerlach: Über die Dissoziation des B.C.G.-Stammes nach Petroff. Z. Immun.forschg **62**, H. 3/4 (1929), 339.

- Krause, A. K. (1): Calmette's protective inoculation against tuberculosis. Editorial Amer. Rev. Tbc. 10, 219 (1924).
- (2): Remarks on conditions necessary to arouse the allergic state in tuberculosis and on immunity through fixation of bacteria. Amer. Rev. Tbc. 10, 343 (1925).
- Kreuser, F.: Über Verbreitung und Heilungsaussichten der Tuberkulose bei Kindern bis zum 4. Jahre. Beitr. Klin. Tbk. 58, 500—506 (1924).
- Krikork, G.: Rapport sur 23 enfants prémunis par le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur 43, No 6, 809 (1929).
- Kuhn, M. J.: Evolution des lésions produites par le bacille bilié Calmette-Guérin (B.C.G.) chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris, 2. Dez. 1927, 1520.
- Kutschera-Aichbergen, A.: Die Behandlung der Tuberkulose mit lebenden Tuberkelbacillen. Wien. klin. Wschr. 42, Nr 7, 197 (1929).
- Lampadarios, E.: Vaccination préventive en Grèce des nouveau-nés contre la tuberculose par le B.C.G. Rapport et statistiques. Congr. internat. Protect. de Enf. 2. Sect.
- Lange, Bruno: (1): Schutzimpfung gegen Tuberkulose. Erg. Tbk.forsch 1, 265 (1930).
- (2): Bemerkungen zu einigen neueren Versuchen der Tuberkuloseschutzimpfung. Beitr. Klin. Tbk. 67, 1/3, 307 (1927).
- u. K. W. Clauberg: Tierexperimentelle Nachprüfung der Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. Beitr. Klin. Tbk. 70, H. 3, 346 (1928).
- R. Freund u. E. Jochimsen: Über Versuche, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zu erzeugen. Z. Hyg. 107, 2, 426.
- Jochimsen, Magat J.: Tuberkuloseimmunisierungsversuche an Kaninchen. Schutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Prophylaktische und therapeutische Behandlung mit dem Impfstoff Schroeder und mit Helpin. Z. Hyg. 107, 3/4, 645.
- u. K. Lydtin (1): Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen und Kaninchen über die Schutzwirkung der Kultur B.C.G. Z. Tbk. 50, 1, 45—60 (1928).
- (2): Schutzimpfung gegen Rindertuberkulose mit B.C.G. Z. Hyg. 1928, 808. Ref. Brit. med. J., 15. Mai 1928, 172.
- Langer, H.: Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. 67, 1/3, 297—302 (1927).
- Langer, M.: Das Schicksal von Säuglingen und Kleinkindern in den Familien Offentuberkulöser. Zbl. Tbk. 22, 485 (1924).
- Lavall and Pomaret: J. des Prat., 23. Juli 1928.
- Lawrynowicz, A. et S. Bohdanowicz: L'influence de l'alimentation carencée sur le développement de la tuberculose expérimentale de la souris blanche. Bull. Inst. Pasteur 25, No 10, 453 (1927). Orig. Revue de la Tbc. 7, 66 (1926, Dez.).
- Leichtenritt, B.: Tuberkulose und Ernährung. Dtsch. med. Wschr., 23. Mai 1927, Nr 21, 672.
- Lelong, M.: L'enfant issu de parents tuberculeux. Thèse méd. Paris 1924—1925.
- Lemaire, H. (1): Mortalité des enfants de moins d'un an en milieu tuberculeux. Nourrisson 13, 44 (1925).
- (2): Facteurs du pronostic de la tuberculose infantile. Revue de la Tbc. 1925, 228. Extr. Amer. Rev. Tbc. Febr. 1926.
- Lepp, F.: Über die intrauterine Infektion mit Tuberkulose und die Immunisierung Neugeborener mit B.C.G.-Vaccin. Zbl. Tbk.forsch 1928.
- Leroux, Ch. et W. Grünberg: Enquête sur la descendance de 442 familles ouvrières tuberculeuses. Rev. Méd. 32, 900—941 (1912).
- Leuret, E. et J. Caussimon (1): Action du bacille bilié de Calmette (B.C.G.) chez le cobaye par voie intraperitoneale et intraveineuse. Soc. Biol. Bordeaux, 14. März 1928. C. r. Soc. Biol. Paris 98, 952.
- (2): Lésions consécutives à l'infection sous-cutanée de bacilles biliés de Calmette et Guérin (B.C.G.) au cobaye. Tentatives infructueuses de reinoculation. Soc. Biol. Bordeaux. C. r. Soc. Biol. Paris 98, 1537 (1928).
- (3): Sur l'action des injections intraveineuses, massives et répétées de bacilles biliés de Calmette et Guérin (B.C.G.) chez le lapin. C. r. Soc. Biol. Paris 99, 1725 (1928).
- (4): Sur la virulence du bacille tuberculeux bilié de Calmette et Guérin (B.C.G.). C. r. Soc. Biol. Paris 99, 1727 (1928).

- Lignièrès, J. (1): Contribution à l'étude des qualités pathogènes du vaccin B.C.G. contre la tub. Bull. Acad. Méd., 26. Juli 1927, 127.
- (2): A propos de la prémunition dans les milieux non infectés de tuberculose. Bull. Acad. Méd. 1928.
- (3): La signification des réactions tuberculiques dans la tuberculose et après la prémunition par le B.C.G. Bull. Acad. Méd., 17. Juli 1928.
- (4): Nouvelle contribution à l'étude des propriétés pathogènes du vaccin B.C.G. et son application à la prophylaxie de la tuberculose. Bull. Acad. Méd., 8. Mai 1928; 15. Mai 1928.
- (5): Le vaccin B.C.G., bien que très atténué et sans action tuberculigène reste encore trop pathogène pour l'espèce humaine. Bull. Acad. Méd., 24. Juli 1928.
- (6): A propos du B.C.G. Presse méd. 1928, 1368.
- (7): Le B.C.G. communications et discussions sur l'innocuité et la valeur prémunisante du vaccin antituberculeux B.C.G. Paris: Vigot Frères 1929.
- (8): La valeur de la prémunisation dans la tuberculose; son insuffisance dans la prophylaxie de cette maladie. Presse méd. 1929, 4.
- Loewenstein, E. (1): Kritischer Beitrag zur Calmetteschen Schutzimpfung. Wien. klin. Wschr. 39, 293 (1926).
- (2): Über angeborene und erworbene Immunität gegen Tuberkulose bei Tier und Mensch. Wien. klin. Wschr. 1928, Nr 19, 653.
- Long, E. R. (1): Protective vaccination of children against tuberculosis. A Review (with bibliography). J. prevent. Med. 1, 1, 31—51 (1926, Sept.).
- (2): Experimental infection-immunization against tuberculosis. A Review. Arch. Path. et Labor. Méd. 1, 918 (1926).
- Lozano, R. A.: Arch. españ. Pediatr. 10, 321 (1926).
- Lubarski, W. A.: Über das Schicksal des B.C.G. im Organismus. Z. Tbk. 53, 427 (1929).
- Lubarsky, V.: B.C.G. na vsioiznom siezdie Bakteriologov Epidemiologov y Sanitarnykh Vratsey. 21.—26. Mai 1928. Leningrad. Vopr. Tbk. (russ.) 6, 243 (1928).
- McLean, S. and H. Seidell: Amer. J. Dis. Childr. 24, 73 (1922).
- Maimstrom, V.: Résultats de vaccination par B.C.G. d'enfants en contact tuberculeux. Note Psychiatr., 23. Dez. 1927.
- Malvoz et J. van Beneden (1): Vaccination antituberculeuse par le B.C.G. en Belgique. Ann. Inst. Pasteur 41, No 3, 271 (1927, März).
- — (2): Über die Erfolge der Impfung gegen die Tuberkulose mit dem Calmetteschen B.C.G., die in den ersten 4 Jahren in Belgien bei Neugeborenen erzielt wurden. Zit. Münch. med. Wschr. 76, Nr 10, 443 (1929).
- Marfan, A. B.: La tuberculose dans la 1ère enfance. Nourrisson 12, 3, 153—174; 12, 5, 289—310.
- Mariac, P. et E. Aubertin (1): Etude du pouvoir pathogène du bacille bilié de Calmette et Guérin chez des animaux rendus expérimentalement malades. C. r. Soc. Biol. Paris 100, 738 (1929).
- — (2): Effets du bacille bilié de Calmette et Guérin sur certains processus pathologiques expérimentaux. C. r. Soc. Biol. Paris 1929, 740.
- Maximow, A.: Etude comparative des cultures de tissus inoculés soit avec le bacille tbc. du type bovin, soit avec le bacille B.C.G. Ann. Inst. Pasteur 42, 225 (1928, März).
- Maya, E.: La vaccination préventive des nouveau-nés contre la tuberculose par le B.C.G. à l'île Maurice (23 septembre 1925 au 31 mars 1928). Ann. Inst. Pasteur 43, No 6, 812 (1929).
- Mello, U.: L'immunizzazione antituberculare bovina con il vaccino B.C.G. Annuar. Staz. sper. Torino 1927, 926.
- Merill, J. King: Experimental studies with B.C.G.-vaccine. Cornell Veterinarian. Vol. 19, p. 96.
- Metalnikow et V. Sekreteva: Phagocytose et destruction des bacilles tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur 41, 301—313 (1927).
- Moeller: Immunisation active contre la tuberculose par inoculation de bacilles tuberculeux virulents. Z. Tbk. 47, 1 (1927).
- Moine, M.: Statistique de la mortalité des enfants vaccinés. Ann. Inst. Pasteur 41, No 3, 2141 (1927).

- Moll, M.: Säuglingstuberkulose. *Fortschr. Med.* **42**, 4/5, 43—47 (1924).
- Monod: *Brit. med. J.* **1**, 520 (1928).
- Mouquet, A.: Note sur l'emploi de vaccin antituberculeux B.C.G. à la ménagerie du muséum national d'histoire naturelle de Paris. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 102 (1928).
- Mouriquand, G. et Bertoye: Le B.C.G. chez les animaux carencés. *Presse méd.* **1929**, 641.
- — et Sedalliasi: *Soc. med. Hôp. Lyon*, 12. Juni 1928. *Presse méd.*, 4. Juli 1928.
- Moussu (1): Un cas intéressant de tbc. pulmonaire chez une vache ayant reçu du bacille bilié. *Rec. Méd. vét. d'Alfort*, 15. Sept. 1924.
- (2): La vaccination antituberculeuse. *Rec. Méd. vét. d'Alfort*, 15. Jan. 1925.
- Mudd, S. and Emily Mudd: *J. of exper. Med.* **46**, 1, 167 (1927).
- Nasta, M. et M. Catzap: Action des injections répétées de tuberculine sur des cobayes ayant reçu de fortes doses de B.C.G. *Soc. roum. Biol.*, 15. März bis 5. April 1928. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1464.
- Nègre, L.: L'immunisation antituberculeuse par le vaccin B.C.G. de Calmette-Guérin. *Semana méd.*, 10. Nov. 1927, 1945.
- A. Boquet et J. Valtis (1): Sur les propriétés antigènes et immunisantes des voiles jeunes de cultures de bacille bilié de Calmette et Guérin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 541 (1929).
- — (2): Sur l'affaiblissement de la virulence du bacille tuberculeux par repiquages précoces. *Presse méd.* **1929**, 915.
- Nelis, P.: Apparition et durée de l'introdermo réaction tuberculique chez le cobaye adulte après ingestion de bacilles biliés de Calmette-Guérin. *C. r. Soc. Biol. Paris*, 2. Dez. 1927, 1453; *Presse méd.*, 26. Nov. 1927, 1428.
- Ninni, C. et V. Tra montano: Sur les lésions produites par le B.C.G. et la valeur vaccinale de celui-ci dans les cobayes. *Boll. ital. Soc. internaz. Mikrobiol.* **1**, H. 3, 59 (1929, März).
- Nobecourt, P. (1): Cutiréactions positives à la tuberculine et la tuberculose chez des enfants vaccinés préventivement par ingestion de B.C.G. pendant les premiers jours de la vie. *J. des Prat.* **42**, 14, 225 (1928).
- (2): Tuberculose chez des enfants vaccinés préventivement par le B.C.G. pendant les premiers jours de la vie. *Pediatrics* **17** (1928, Mai).
- Nobel, E. (1): Welche Bedeutung hat die Schutzimpfung nach Calmette gegen die Tuberkulose? *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 1499.
- (2): Tuberkuloseschutzimpfung nach Calmette. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, Nr 3, 87.
- (3): Tuberkuloseimmunität und Schutzimpfung nach Calmette mit B.C.G. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, Nr 23, 798.
- (4): Experimentelle Ergebnisse über den Impfstoff B.C.G. nach Calmette. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, 1621.
- (5): Tuberkuloseprophylaxe. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 972.
- Obuchowskyi, B. et A. Paschkowskyi (1): Das Ausscheiden des Tuberkuloseerregers, sowie des B.C.G. mit der Milch von Kühen, die mit virulenter Tuberkulosekultur und mit dem B.C.G. subcutan vorbehandelt waren. *Vopr. Tbk. (russ.)*, 25.—29. Mai 1927.
- — (2): Die Vaccination von Kälbern nach der Methode von Calmette-Guérin. 2. Kongr. wiss. u. prakt. vet. Arb. der U.S.S.R. Charkow, 25.—29. Mai 1929.
- Okel, C. C. et H. J. Parish: Vaccination of guinea pigs against tuberculosis. *Brit. J. exper. Path.* **9**, 34 (1928).
- Ossoinig, K.: Zur Frage der Tuberkuloseschutzimpfung mit dem Langerschen Impfstoff. *Arch. Kinderheilk.* **1927**, Nr 80, 279.
- Parisot, J. et H. Saleur: La prémunition des enfants par le vaccin B.C.G. hypodermique (une année de pratique au dispensaire Villemin de Nancy). *Rev. d'Hyg.* Mai **1928**, 155.
- — et R. Levy: Etude sur la serofloculation de Vernes chez les prémunis par le vaccin B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* **44**, No 1, 59 (1930).
- Park, W. H.: The work so far accomplished in New York City with the use of the Calmette vaccine against tuberculosis. *Childr. Health Bull.*, März **1928**.
- Partearroyo, de F. R.: Estado actual de la vacunacion antituberculosa con la vacuna de Calmette-Guérin. Sonderabdruck aus *Siglo méd.* Juni **1927**. Madrid.
- Pehmin, G. E.: *Hosp.tid. (dän.)* **1916**.

- Pepou, F.: La vaccinazione antitubercolare col B.C.G. Boll. Ist. sieroter.-Milan. **1927**, H. 3.
- Petroff, S. A. (1): Immunity in tuberculosis vaccination with living virulent, avirulent and dead tubercle bacilli. J. amer. med. Assoc. **89**, 285 (1927).
- (2): A new analysis of the value and safety of protective immunization with B.C.G. (Bacillus Calmette-Guérin). Amer. Rev. Tbc. **20**, 276 (1929).
- Arnold Branch: Bacillus Calmette-Guérin (B.C.G.). Animal experimentation and prophylactic immunization of children. An analysis and clinical review. Amer. J. publ. Health, Juli **1928**, 843—864.
- — and J. Steenken (1): Experimental production of tuberculous intestinal lesions in guinea pigs. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 18 (1927).
- — — (2): Microbic dissociation. Bacillus Calmette-Guérin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 14 (1927).
- Petscherk, M.: Beiträge zur Tuberkuloseinfektion im Säuglingsalter. Beitr. Klin. Tbk. **56**, 252—263 (1923).
- Piasecka-Zeyland, E.: Sur la variabilité d'aspect des colonies du B.C.G. Ann. Inst. Pasteur **43**, 1002 (1929).
- Pirquet, C. (1): Allergie nach Lebensalter und Geschlecht bei der Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 23, 797.
- (2): Die Sachverständigenkonferenz der Hygienesektion über die B.C.G.-Impfung. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 2118.
- Pittaluga, G. et F. Garcia: Etude des variations leucocytaires chez les enfants vaccinés par le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur **43**, No 10, 1233 (1929).
- Poix, G. (1): La vaccination contre la tuberculose par le B.C.G. Presse méd. **1926**, No 49, 769; 11. Juli **1928**. Brit. méd. J., 28. Juli **1928**, 164.
- (2) Résultats de la vaccination contre la tuberculose par le B.C.G. Presse méd., April **1927**, 531.
- Pokhitonova, M.: L'infection tuberculeuse du nourrisson et ses rapports avec la santé de la famille. Vopr. Tbk. (russ.) **3**, 53—58 (1925).
- Pons et Chastel: Traitement de la lèpre par le B.C.G. Bull. Soc. Path. exot. Paris, 7. Juli **1926**.
- Potter, F. de (1): La vaccination antituberculeuse du nourrisson. Brux. méd., 23. Okt. **1927**, 1668.
- (2): Les rayons ultraviolets modifient-ils l'infection du cobaye par le bacille bilié de Calmette et Guérin (B.C.G.)? C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1618 (1928).
- Prausnitz, C. (1): Memorandum über die Tuberkuloseschutzimpfung mittels B.C.G. CH/B.C.G./I, 8. Sept. **1928**. Doc. Soc. des Nations.
- (2): Die erste internationale Konferenz über den B.C.G. (Paris, 15.—18. Okt. 1928). Seuchenbekämpfung **6**, 66 (1929).
- Raimondi, A.: Colocacion familiar der recién nacido hijo de padres tuberculosos. Algunas consideraciones sobre la vacuna Calmette-Guérin. In Libro d'Oro ofrecido al Dr. D. Calbred. Buenos-Aires **1927**.
- Ramon, G. et E. Grasset: Sur l'immunité antitoxique active par voie buccale chez l'animal d'expérience. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1409 (4. Dez. 1926).
- Rancovitz, Miloutine N.: B.C.G. expérience et vaccination en Serbie. Note manuscrite.
- Raw, Nathan (1): A tuberculosis immunizing vaccine. Brit. med. J., 23. April **1921**, 594.
- (2): The vaccination of cattle against tuberculosis. Brit. med. J., 22. Jan. **1921**.
- Remlinger et Bailly (1): Note sur l'innocuité du B.C.G. pour le cobaye et sur son élimination par le tube digestif après absorption par voie buccale. Ann. Inst. Pasteur **41**, No 3, 286 (1927, März).
- — (2): La mortalité générale des cobayes traités par le B.C.G. n'est pas supérieure à celle des animaux témoins. Bull. Acad. Méd., 26. Juli **1928**.
- — (3): Sur la difficulté de la vaccination du cobaye par le bacille bilié de Calmette et Guérin. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1557 (1928).
- — (4): Effet de l'ingestion du bacille bilié B.C.G. chez le cobaye nouveau né. Ann. Inst. Pasteur **44**, No 1, 54 (1930).
- Reuben, M. S. et A. Smith: Prognosis of tuberculosis in infancy. Arch. of Pediatr. **41**, 529—534 (1924).

- Rist: Ann. Inst. Pasteur **1928**.  
 — et Misiewicz: Etude comparée sur la reinfection intrapéritonéale chez le cobaye tuberculeux et chez le cobaye prémuni par le B.C.G. Ann. Inst. Pasteur **1928**, No 42, 945.
- Roemer, P. (1): Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. Klin. Tbk. **11**, 79 (1908).  
 — (2): Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Phthisiogenese. Beitr. Klin. Tbk. **13**, 1 (1909).
- Roepke, Margarete: Die Gefährdung des frühen Kindesalters durch Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **54**, 252 (1923).
- Rollé, M.: L'effet du bacille bilité de Calmette et Guérin (B.C.G.) sur l'organisme. C. r. Soc. Biol. Paris, 27. Mai **1927**, 90.
- Rosenfeld, S.: Der statistische Beweis für die Immunisierung Neugeborener mit B.C.G. Wien. klin. Wschr. **23**, 800 (1928).
- Rougebief, H. (1): La vaccination antituberculeuse par le B.C.G. en Algérie. Ann. Inst. Pasteur **41**, No 3, 282 (1927, März).  
 — (2): Vaccination antituberculeuse en Algérie par le vaccin B.C.G. pendant les années 1924, 1925 et 1926. Arch. Inst. Pasteur **5**, 1, 32.
- Roure, H.: Le dispensaire départemental antituberculeux de Béziers (Hérault). Rapport statistique médico-social concours Méd. 1., 15., 22., 29. Jan., 19. Febr., 11. März **1928**, No 1, 3, 4, 5, 8, 11.
- Rousseau: Vaccination par le B.C.G. dans les milieux civils indigènes en pays tropical. Arch. Méd. mil. **1927**, No 4, 435.
- Salazar, Martin: Neue Gesichtspunkte über antituberkulöse Impfung. Zbl. Tbk.forschg. **6**. Febr. **1928**.
- Saleur, H. et M. Mosinger: Cuti-réaction tuberculique et modifications cutanées. Soc. Biol. Nancy, 24. April **1928**, 1356.
- Sanctis, T. Monaldi de: Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux, l'ultravirus et le B.C.G. Considérations sur l'origine des monocytes.
- Satake, K.: Sur l'immunité des cobayes vis à vis de l'infection par le bacille tuberculeux humain, après administration intragastrique de B.C.G. Ann. Inst. Pasteur **41**, 1334 (1927).
- Saye, L.: Doc. Ch./B.C.G. Société des Nations, **1928**.  
 — P. Domingo et M. Miralbell (1): Première série d'observations sur la vaccination antituberculeuse de Calmette. Revue de la Tbc. Okt. **1927**, 688. Progr. Clinica, April **1927**, 281.  
 — — — (2): Riv. Med. Barcelona, März **1927**, 274.
- Schäffer, Kay: The health of children whose mothers have had sanatorium treatment (sanatorium de Vejleffjord), **1925**.
- Scheel, O., R. Schultz-Haudt et T. Skaar: Cuti-réactions tuberculiques et vaccinations par injection de B.C.G. en Trysil (Norvège) (1927—1929). Ann. Inst. Pasteur **44**, No 1, 38 (1930).
- Schloßmann, A. (1): Doc. Ch./B.C.G./4. Société des Nations, **1928**.  
 — (2): Die Sachverständigenkonferenz der Hygienesektion des Völkerbundes betreffend die Calmettesche Tuberkuloseschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 1871.
- Schnieder, E. A.: B.C.G.-Virulenz und Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wschr. **1929**, 1506.
- Schreiber, G. (1): B.C.G. Bull. méd., 20. Juni **1928**.  
 — (2): La vaccination antituberculeuse chez le nouveau-né. Rev. l'Enf. **8**, 6, 220 (1928).
- Schrötter, H. (1): Gesichtspunkte zum Schutzverfahren der Säuglinge gegen Tuberkulose nach A. Calmette. Wien. klin. Wschr., 3. Febr. **1927**, 151; 10. Febr. **1927**, 194.  
 — (2): Welche Bedeutung hat die Schutzimpfung nach Calmette gegen die Tuberkulose? Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 47, 1498.
- Schuermans van Steekhoven, W. (1): These med. Amsterdam **1927**.  
 — (2): Vortrag Wiesbaden. Zbl. Path. **1928**, Nr 43.  
 — (3): Over de kunstmalige onvatboormaking tegen tuberkulose, in het byzonder met de entstof van Calmette en zyn medewerkers. Gennesk. Bl. **26**, 6 (1928). Resumé: Z. Tbk. **51**, 3, 247 (1928).

- Schweinburg, F.: Ist der Stamm B.C.G. ein Virus fixe? *Wien. klin. Wschr.* **42**, Nr 6, 164 (1929).
- Section d'Hygiène de la Société des Nations: Résolutions de la Conférence internationale du B.C.G. (15.—19. octobre 1928). *Ann. Inst. Pasteur* **42**, Nr 12, 59 (1928).
- Seiferle, E.: Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose. Monographie (nicht im Buchhandel) **1929**. Schweiz.
- Selter, H. (1): Ist eine Schutzimpfung des Menschen gegen Tuberkulose mit abgetöteten oder avirulenten Tuberkelbacillen möglich? *Dtsch. med. Wschr.* **50**, Nr 52, 1823 (1924).
- (2): Weitere Untersuchungen über künstliche Tuberkuloseimmunisierung. *Z. Hyg.* **98**, 192 (1922).
- (3): Über Tuberkulose-Schutzimpfung. *Klin. Wschr.* **1**, Nr. 32, 1589. *Klin. Wschr.* 14. Mai **1923**, Nr 20, 943.
- (4): Ein Versuch zur Tuberkulose-Schutzimpfung des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* 17. Juli **1925**, 1181.
- (5): Bedeutet Tuberkulinempfindlichkeit Tuberkuloseschutz? *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 51, 933.
- (6): Ausführung der Tuberkuloseschutzimpfung der Rinder. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1927**, 744.
- (7): Zur Kritik des Calmetteschen und anderer Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren. *Beitr. Klin. Tbk.* **67**, 1/3, 289.
- (8): Die Immunitätsverhältnisse bei Meerschweinchentuberkulose. *Z. Hyg.* **95**, 159 (1922).
- (9): Über die Wirkung abgetöteter Tuberkelbacillen. *Z. Hyg.* **95**, 233 (1922).
- u. W. Blumenberg.: Über die Wirkung der Calmetteschen Tuberkuloseschutzimpfstoffe im Meerschweinchenversuche. *Klin. Wschr.*, 11. Juni **1927**, Nr 24, 1134.
- Knauer, Blumenberg: *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1926**, Nr 37.
- Setti, C.: La vaccinazione antitubercolare nel campo sperimentale. Istituto vaccinogeno antitubercolare di Milano. *La Fiaccola*, **1927**. II, 7.
- Shibata, Junichiro: Untersuchungen über die Komplementbindungs- und Tuberkulinreaktion mit dem B.C.G.-Stamm im Vergleich zu einem virulenten Tuberkulosestamm. *Z. Immun.forschg* **63**, 358 (1929).
- Silberschmidt, W.: Ist die Calmettesche Tuberkulose-Schutzimpfung ganz gefahrlos? *Schweiz. med. Wschr.* **58**, 4, 85 (1928).
- Société des Nations. Organisation d'Hygiène: Rapport de la conférence technique pour l'étude de la vaccination antituberculeuse par le B.C.G. Genève **1928**.
- Sorgo, J.: Über die Behandlung der Tuberkulose durch intracutane Einverleibung des Calmetteschen Tuberkelbacillen-B.C.G.-Stammes. *Med. Klin.* **34**, 1292 (26. Aug. 1927). *Zbl. Bakter.* **155**, 1, 72.
- Souchar, L.: Note sur le traitement de la lèpre par le B.C.G. à l'hôpital de Chouan. *Arch. Inst. Pasteur d'Indochine* **3**, 4, 51 (1926).
- Sternberg, C.: *Z. Immun.forschg.* **1927**, 238.
- Strehlinger, zit. nach Loewenstein aus: Vorlesungen über Bakteriologie, Immunität, spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose, S. 264, Jena 1920.
- Suarez, E. (1): Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, Nr 12, 381.
- (2): La vaccination antituberculeuse par le B.C.G. *Bull. méd.*, 6. April **1927**, 409.
- Szymanowski: Die neuesten französischen Arbeiten über die Immunisierung gegen Tuberkulose nach dem Calmette-Verfahren. *Zbl. Tbk.forschg.* 6. Febr. **1928**.
- Taillens, J.: Mort par meningite tuberculeuse d'un enfant vacciné avec le B.C.G. *Rev. méd. Suisse rom.* **17**, 14, 1093 (25. Dez. 1927). *Méd. Bordeaux*, 25. März **1928**, 243.
- Tegoni, G.: B.C.G. *Ann. Igiene*, April **1928**, 4, 312.
- Tixier, L. et Viala, F.: Mort au 15. jour d'un bel enfant né de mère tuberculeuse et vacciné au B.C.G. *Presse méd.* **1929**, 23.
- Togounova, A. J., Migounov et Bajdakova (1): Contribution à l'étude des propriétés biologiques du B.C.G. Passage par cobayes. Première note. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 857 (1929).
- — — (2): Etude expérimentale sur la virulence des cultures de B.C.G. de passages. Deuxième note. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 867 (1929).

- Tsekhnovitzer, M. (1): *Vrač. Delo* (russ.) **1926**, Nr 23; **1927**, Nr 2.  
 — (2): Etude sur la vaccination antituberculeuse par le B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur*. Nr 3, 322 (**1927**, März).  
 — (3): Nouvelles expériences sur le vaccin antituberculeux B.C.G. *Doc. de la Commission ukrainienne* (suite). *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 246 (**1928**, März).  
 — (4): Troisième rapport de la Commission ukrainienne. Nouvelles expériences sur le vaccin antituberculeux B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, No 12, 67 (**1928**, Dez.).
- Uhlenhuth, P. (1): Experimentelle Grundlagen der künstlichen Immunisierung gegen Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **67**, 1/3, 241 (**1927**).  
 — (2): Zur Frage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose. *E Mundo Medici*, Freiburg Br. **1928**, 1/2.  
 — (3): Bemerkungen zu der Arbeit von A. Calmette, und C. Guérin: „Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberkulose“. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 2175.
- Uhlenhuth, A. Müller, Grethmann: Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberkulose mit massiven Dosen schwach virulenter Rindertuberkelbacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 43.  
 — — u. K. Hillenbrand (1): Vergleichende Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberkulose mit schwach virulenten Rindertuberkelbacillen (Kultur B.C.G. Calmette und Kultur Tb. 18 Uhlenhuth). *Z. Immun.forschg* **65**, 65, H. 1/2,1 (**1930**).  
 — — (2): Vergleichende Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberkulose mit schwach virulenten Rindertuberkelbacillen (Kultur B.C.G. Calmette-Guérin und Kultur Tb. 18 Uhlenhuth). *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, 1535.
- Uhlenhuth u. Seiffarth: Neue Untersuchungen über die Spezifität der Tuberkulinreaktion. *Festschrift für Schloßmann* **1927**.
- Vallée, H. (1): Vaccination antituberculeuse par bacilles sensibilisés. *Acad. de Sci.* **150**, 1140 (**1910**).  
 — (2): Vaccination antituberculeuse des bovidés par inoculation de bacilles tuberculeux de type équine émulsionnés en un excipient irrésorbable. *Acad. de Sci.* **178**, 152 (**1924**). *Bull. Soc. Méd. vét. prat.* **1924**, 7, 8, 9; **1925**, 6, 11; **1926**, 1, 4.
- Vaudremer, A.: Les travaux sur la tuberculose en 1927. *Faits, déductions, hypothèses. Concours méd.*, 22. Febr. **1928**.
- Volk: Expériences de traitement du lupus par le B.C.G. mentionné par Kraus. *Wien. klin. Wschr.* **1927**, 1510.
- Wahlquist, H. F. u. I. A. Myers: Mortalité chez les enfants en milieu tuberculeux. *Amer. Rev. Tbc.* **14**, 461 (**1926**).
- Wallgren, A. (1): Observations critiques sur la vaccination antituberculeuse de Calmette. *Acta paediatr. (Stockh)* **7**, 1/2, 120/137.  
 — (2): Resultats de la vaccination intracutanée contre la tuberculose au moyen du B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, Nr 6, 799 (**1929**).  
 — (3): Preliminary note on intradermal vaccinations with B.C.G.-Virus. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 1876 (**1928**).
- Watson, E. A. (1): *J. amer. vet. med. Assoc.* **71**, 2, 145—147 (**1927**).  
 — (2): Tuberculosis research: its trend and need. *J. amer. vet. med. Assoc.* **72**, 145 (**1927**).  
 — C. W. McIntosh and H. Konst: Researches on Bacillus Calmette-Guérin and experimental vaccination against bovine tuberculosis. *J. amer. vet. med. Assoc.* **73**, 799 (**1928**).
- Weill-Hallé, B. (1): Deuxième note sur la prémunition du nourrisson contre la tuberculose, par injection sous-cutanée de B.C.G. *Bull. Acad. Méd.*, **3**, Jan. **1928**, 40.  
 — (2): La vaccination antituberculeuse par l'injection sous-cutanée de B.C.G. *Presse méd.* **46**, 721. 9. Juni **1928**.  
 — (3): Die Impfung gegen Tuberkulose bei subcutaner Einspritzung des B.C.G. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, 728.  
 — et R. Turpin, (1): L'immunisation antituberculeuse et la vaccination par le bacille Calmette-Guérin. *Paris méd.*, **3**, Jan. **1925**.  
 — — (2): Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guérin (B.C.G.) *Bull. Soc. méd. Hôp.* **49**, 39. 18. Dez. **1925**.  
 — — (3): Note sur la prémunition du nourrisson contre la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG. *Bull. Acad. Méd.*, 25. Jan. **1927**, 126.

- Weill-Hallé, B. et R. Turpin (4): Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant par le B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, 254 (1927, März).
- — (5): La vaccination antituberculeuse du nourrisson. *Bull. Acad. Méd.*, 25. Jan. **1927**.
- — (7): La vaccination antituberculeuse de l'enfant par le B.C.G. voie digestive et voie sous-cutanée. *Gaz. méd. Hôp.*, 23. März **1928**, 529.
- — (6): Die Impfung gegen Tuberculose bei subcutaner Einspritzung des B.C.G. *Wien. klin. Wschr.* **1928**, Nr 21, 725.
- — (8): Les réactions à l'infection tuberculeuse des nourrissons vaccinés par ingestion de B.C.G. *Presse méd.* **1929**, 1181.
- Weinberg, W.: Die Kinder der Tuberkulösen. Leipzig **1913**.
- Wendt, Heinz: Über den Stand der menschlichen Tuberkuloseschutzimpfung mit B.C.G. *Ther. Mh.* **2**, H. 4/5, 151 (1928).
- Wieland, E.: Ist die Calmettesche Tuberkuloseschutzimpfung ganz gefahrlos? *Schweiz. med. Wschr.*, Nov. **1927**, 1132; **1927**, Nr 77.
- Wilbert, R. (et A. Calmette): Expériences de vaccination de singes contre la tuberculose. *Ann. Inst. Pasteur* **39**, No 8, 641 (1925, Aug.).
- Woodruff and T. S. Gregory: The prevention of tuberculosis in cattle. *J. Council Scia. industr. Res.* **2**, Nr 3, 137 (1929).
- Zeyland, J.: Sur la nature des formes actinomycosiques d'origine bactérienne ou mycosique d'après des expériences réalisées avec des bacilles B.C.G. vivants et tués. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 778, (1929).
- et Mme. E. Piasecka-Zeyland (1): Recherches expérimentales sur les lésions nécrotiques provoquées par les inoculations massives de B.C.G. *Ann. Inst. Pasteur* **42**, 625 (1928, Juni).
- — (2): Sur la pénétration des bacilles à travers la paroi du tube digestif d'après les autopsies des enfants vaccinés au B.C.G. par voie buccale. *Ann. Inst. Pasteur Suppl.* **42**, 61 (1928).
- — (3): Etude de 50 autopsies d'enfant vaccinés au B.C.G. et morts de maladies non tuberculeuses. *Ann. Inst. Pasteur* **43**, 767 (1929).
- Zozaya, J.: Experiences preliminaires en cuyes con la vaccina antituberculosa de Calmette preparada con el B.C.G. *Bol. d. Depart. de Salubridad publ. Mexico* **1926**, No 4.

## Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Aaser, C. S. 388, **441**.  
 Abbott 517, **551**.  
 — M. E. 15, 37, **50**.  
 Abel 729.  
 Abraham 305.  
 — L. **346**.  
 Achard 73, 177, **183**.  
 Acton 612, 618.  
 Adam, A. **337**.  
 Adametz 371, 372.  
 Adami, J. G. 15, 37, **50**.  
 Adamo, Br. 672, **693**.  
 Adams, F. **693**.  
 Adelheim 576.  
 Adler, H. 6, 13, 14, 46, **50**, **65**.  
 Adersen 299.  
 Agata, G. d' 22, **53**.  
 Agnesy, J. 135, 190.  
 Ajvani, G. **202**.  
 Albiston 469.  
 Albrecht 449, 452, 457, 477, 482, 483, 485, **493**.  
 Albus 300, 388, 391, 392.  
 Aldershoff 261.  
 — H. 655, 656, 666, **693**, **871**.  
 Alessandrini, A. 107, **183**.  
 Alexa, E. **871**.  
 Allen, H. 473, 482, 483, **487**.  
 — K. **696**.  
 Almqvist, E. 501, 512, 527, 528, 529, 530, 533, 537, 539, 550, **551**.  
 Altmann 127, 157, **183**.  
 Amako **183**.  
 Ambroz, A. 520, **551**.  
 Amiral 27.  
 Amoss, H. L. **183**.  
 Amoureux, G. **872**.  
 Amster, S. 304, 305, **337**, **350**.  
 Andersen 651.  
 Anderson, J. E. **693**.  
 — J. S. **183**.  
 Ando, Koji **337**.  
 Andrei 32, **50**, 317.  
 Andrejew 133, **183**.  
 Andrejewski, P. 141, 150, 151, **183**, **213**.  
 Andrewes 69, 74, 75, 78, 79, 126, 128, 130, 131, 162, 163, 164, 174, 175, 181, **183**, 563, **633**.  
 — F. W. 129, 231, 237, 244, 264, **337**, **340**, 387, **441**.  
 Andro 570.  
 Angeloff, St. 609, **628**.  
 Angerer, K. v. 693, **693**.  
 Anigstein, L. **184**.  
 Anitschkow, N. 3, **50**.  
 Antona, L. d' **184**.  
 Aoki, K. 79, 125, 129, 162, **184**.  
 Apfelbeck, M. **487**.  
 Arai, K. **184**.  
 — M. **184**.  
 Aranguren, Ramon C. 574.  
 Aravantinos, A. 19, **50**.  
 Arima, R. 15, **50**.  
 Arkin 91.  
 Arkwright, A. 539, **551**.  
 — J. A. 69, 90, 91, 126, 128, 130, 131, 162, **184**, **194**.  
 Arloing 449, 450, 453, 455, 457, 462, 481, **487**, **488**.  
 Armand-Delille, P. F. **871**.  
 Arndt, F. **185**.  
 Arnold 113, 115, 152, **185**.  
 — L. **185**, **337**, **338**, **339**.  
 Aronson 242, 243, 245, 258, 259.  
 Ascher, L. 692, **693**.  
 Aschoff, L. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 22, 48, **50**, **61**, **63**, 447, **487**.  
 Ascoli, A. **487**, 784, 832, 853, **871**.  
 Asna, Jimenez de 22, 43, **56**.  
 Asserson, M. Alice **871**.  
 Assis, A. de 833, **871**.  
 Aten, E. J. **340**.  
 Atkin **185**.  
 Aubertin, E. 784, 880.  
 Audeoud, H. **694**.  
 Aujeszky, A. 560, 574, 589, 591, 594, 609, **628**, **629**.  
 Aunoy, d' 558, 563.  
 Avenarius, C. P. **185**.  
 Avery, O. T. 164, 243, 245, 250, 251, 278, **340**, **342**, **389**, 435, **441**, **444**.  
 Ayers, S. H. 282, 285, 300, 383, 386, 388, 389, 390, 391, 392, 396, 421, 432, 438, **441**.  
 Ayrton, Joyce 110, **183**, **215**, **216**.  
 Baake, F. R. **335**, **338**.  
 Baar, H. 670, **694**.  
 Baars 569, 570, 576, 577, 580, 588, 592, 597, 599, 611, 614, 620, 623, **631**, **633**.  
 — G. 77, 81, 138, **205**.  
 Babes, V. 557, 564, 567, 579, 580, 581, 589, 595, 597, 611, 612, 614, 615, 616, 621, **633**.  
 Babet 871.  
 Bachem 270.  
 Bachmann 487.  
 — Alois **185**.  
 Backer **338**.  
 Bächer, St. 662, 663, 665, **694**.  
 Bähr 389.  
 Baer, H. 834, **871**.  
 — R. B. **52**.  
 Baere, del 44.  
 Baerthlein, K. 90, 157, 158, 159, **185**, 266, 267, **338**.  
 Bäumer **768**.  
 Bagger, S. V. 244, 254, 290, 291, **338**.  
 Baginsky 258, 259.  
 Bahr 110, 112, 113, 114, 115, 157.  
 — H. 168, **487**.  
 — Joseph **441**.  
 — L. **83**, **185**.  
 Baigue 871.  
 Bail, O. 8, 12, 15, 24, **50**, **338**.  
 Bailly 565, 569, 572, 580, 594, 596, 620, 625, **629**, **634**, **635**, 830, 882.  
 Bainbridge 75.  
 Bajdakova 780, 782, 884.  
 Balavoine **487**.  
 Balazs, K. **487**.  
 Baldwin, W. M. 28, **50**.  
 Ball, N. **185**.  
 Balogh, E. v. **185**.  
 Balozet, L. **487**, **871**.  
 Balteanu, J. 111, **185**.  
 Bandi 671, **694**.  
 Bang 355, 369, 396.  
 — B. 356, **441**.  
 — Bernhard 364, 372.  
 Bankin 780, 832, **871**.  
 Banzhaf, E. J. 655, **694**.  
 Bardach 579.  
 — J. 24, 29, **50**.

- Bardwell 429.  
 — R. H. 446.  
 Barfurth 350.  
 Barikin 79.  
 Barlow 152.  
 Barner 150, 218.  
 Barnes, M. F. 610, 629.  
 — W. 248, 338.  
 Barnewitz 110, 185.  
 Barotte 188, 486.  
 — J. 497.  
 Barrat 579.  
 Barrero, J. de la 185.  
 Barret, Ch. W. 338.  
 Barsiekow 387.  
 Bartel, J. 11, 50.  
 Barth 84.  
 — E. 185.  
 Bartlett, C. J. 12, 50.  
 Bator 185.  
 Basenau 141, 156, 168, 185.  
 Baskin, M. M. 13, 50.  
 Baß, F. 13, 50, 308, 338.  
 Basset, J. 464, 487.  
 Bassewitz, E. 609, 629.  
 Bassi, A. 871.  
 Bauch 306.  
 Bauer 487.  
 Baughman, W. H. 52.  
 Baum 592.  
 Baumann 458, 459, 462, 482.  
 — E. 239, 338.  
 — R. 490.  
 Bayarri 559, 596.  
 Bayer 487.  
 — W. 672, 694, 698.  
 Baylis, Adelaide 186.  
 Bay-Smith, E. 646, 692, 694.  
 Beandette, F. 186.  
 Beattie, J. M. 11, 51.  
 Beauverie, J. 533, 551.  
 Bechhold, H. 51.  
 Becht, F. C. 27, 59.  
 Beck 810.  
 — A. 126, 186.  
 Beckel, W. 414, 441.  
 Becker 85, 87, 89, 93, 126,  
 249, 260, 669, 694.  
 — J. 51.  
 — L. 460, 461, 476, 479, 480,  
 481, 487, 498.  
 — Paul 197.  
 Beckers, J. 159, 186.  
 Beckler 436, 437.  
 — E. A. 444.  
 Beckmann, K. 150, 186.  
 — M. 338.  
 Bederke 608, 629.  
 Bedson, S. P. 7, 51.  
 Beger 126, 201, 203, 219.  
 Behnke 137, 186, 487.  
 Behring 830, 839.  
 — E. v. 642, 643, 645, 647,  
 648, 649, 650, 653, 657,  
 662, 673, 678, 680, 690,  
 691, 693, 694.
- Beitzke 239, 278, 302, 338.  
 Beitzmann, M. 338.  
 Bejers 426, 427, 441.  
 Beller 77, 82, 186, 203.  
 — K. 186.  
 Belonowski 871.  
 Benard, H. 36, 52.  
 Benario 27, 50.  
 Benassi 29, 50.  
 Beneden, J. van 871, 872, 880.  
 Benewolensky 195.  
 Beniasch 91, 186.  
 Benjach, M. 338.  
 Benjamin 27, 51.  
 Bensaude 73, 177, 183.  
 Benson, W. F. 688, 694.  
 Benstedt, H. 129, 186, 208.  
 Benthin 338.  
 Berg, W. N. 487.  
 Berge 81, 205.  
 Berger 779, 872.  
 — E. 241, 305, 311, 312,  
 313, 315, 316, 319, 320,  
 322, 338, 341, 347, 872.  
 Bergey 370, 371.  
 Bergh, Heynsius van den 833,  
 877.  
 Bergmann 768.  
 — E. 872.  
 Bergstrand, H. 533, 551.  
 Berlot, J. A. 24, 30, 31, 40, 57.  
 Berman 47.  
 — H. 144, 145, 186, 194.  
 Bermbach 136, 186.  
 Bernard, L. 872, 874.  
 — Noël 872.  
 Bernd 107, 108.  
 Berndt, Paul 144, 147, 186.  
 Bernhard, Inkeri 141, 186.  
 — J. 208.  
 Bernhardt, G. 78, 90, 122,  
 135, 156, 160, 163, 165,  
 186, 295, 338, 346.  
 Berry 558, 563, 633.  
 — F. 25, 51.  
 Bertarelli 618.  
 Berthelot, A. 872.  
 Berthold, G. 15, 51.  
 Bertoye 781, 881.  
 Besredka 270, 271, 272, 338,  
 345, 352, 424, 595.  
 — A. 35, 36, 51.  
 Bessau 293, 694.  
 — G. 872.  
 Besson, A. 186.  
 Beuson, H. 193.  
 Beuthner 712.  
 Beutter 186.  
 Beverley 30.  
 Beyer 187.  
 Béziers 883.  
 Biberstein, H. 346.  
 Bie, V. 187.  
 Bieber, W. 654, 656, 690, 694.  
 Bieling 232, 233, 256, 338,  
 488.
- Bieling, R. 2, 6, 9, 13, 17,  
 18, 28, 29, 31, 33, 51, 52,  
 59, 872.  
 Bierotte 187.  
 Bifulco, C. 547, 551.  
 Bigelow 608, 627.  
 Biglieri 596, 629.  
 Bigot 592, 596, 597, 629, 636.  
 Billings 76.  
 Bingold, K. 233, 234, 267,  
 274, 275, 298, 299, 323,  
 324, 338, 350.  
 Binz 427, 441.  
 Biraud, Y. 872.  
 Birch 396.  
 Birger, J. 487.  
 Birkhaug 241, 243, 245, 246,  
 247, 249, 250, 260, 261,  
 277.  
 Bisceglie, v. 872.  
 Bischoff, H. 694.  
 — O. 407, 409, 410, 440, 441,  
 442.  
 Bisemann 562, 629.  
 Bitter, L. 69, 70, 74, 81, 85,  
 86, 93, 100, 109, 118, 119,  
 120, 121, 126, 137, 138,  
 146, 159, 165, 178, 187,  
 229, 239, 279, 282, 283,  
 284, 285, 288, 338.  
 Bize 244.  
 Blake, F. G. 261, 339.  
 Blanc, G. 872.  
 Blankenberg 624, 629.  
 Blasi, de 572, 574, 612.  
 Blechmann, M. 38, 61.  
 Blencke, A. 768.  
 Bliss, W. 243, 245, 247, 339.  
 Blix, A. 187.  
 Bloom, W. 34, 51.  
 Blume, C. A. 187.  
 Blumenau, N. R. 647, 694.  
 Blumenberg 549, 555, 779,  
 884.  
 Blumenreich 18, 51.  
 Blumenthal, G. 272, 338, 657,  
 698.  
 — N. 187.  
 Bobes, S. 629.  
 Bocchini, A. 669, 694, 872.  
 Bock 27.  
 Boden, E. 487.  
 Boeckel, L. van 667, 668, 670,  
 674, 693, 694.  
 Boecker 187, 559, 620.  
 Böhler 487.  
 Böhme 595.  
 — A. 187.  
 — W. 671, 694, 872.  
 Boekels 352.  
 Börner 2, 5.  
 — Patzelt, D. 51.  
 Bötticher 123.  
 Boez, L. 487, 872.  
 Bogendörfer 346.  
 — L. 282, 323, 339.

- Bohdanowicz, S. 879.  
 Bohtz 77.  
 Boissiere, M. 876.  
 Bojlén, K. 198.  
 Bollinger 72, 73, 132, 167, 187.  
 — O. 449, 457, 487.  
 Boltén, H. 488.  
 Bonciu 244.  
 Bondy, O. 273, 302, 332, 339.  
 Bondzynski 364, 365, 372, 443.  
 Bongartz 133, 187.  
 Bongert, J. 487.  
 Bonne, W. 187.  
 Boone, T. H. 9, 32, 51.  
 Boquet 271.  
 — A. 778, 832, 872, 873, 874, 881.  
 Borbe 498.  
 Borchhardt, W. 25, 60.  
 Borchert, Alfred 83, 187.  
 Bordet, J. 2, 12, 37, 51.  
 Borgeaud, A. 356, 364, 372, 398, 399, 443.  
 Borrel, A. 872.  
 Bossert 293.  
 Bosworth, T. 482, 487, 488.  
 Bouffard, M. G. 3, 51.  
 Boughton 606, 627, 629.  
 Bouley 573.  
 Bourmer 137, 152, 187.  
 Bourn 78, 203.  
 Boyer 593, 629.  
 Bowie, F. 187.  
 Bowman, F. B. 11, 53.  
 Boycott 75.  
 Boyd, W. H. 60.  
 Boynton, Ruth 872.  
 Bräuning 768.  
 Branch, Arnold 808, 830, 882.  
 Branham, Sara E. 112, 113, 117, 118, 178, 188.  
 Bratlie, O. G. 188.  
 Brault, P. 872.  
 Braun 258, 507.  
 — A. 80, 86, 87, 103, 123, 124, 127, 188, 200, 218.  
 — H. 188, 509, 517, 520, 536, 552, 694.  
 Bréhon, Ph. 873.  
 Breinl, F. 188.  
 Brekenfeld, D. 188, 196.  
 Brell 744, 745, 768.  
 Brenil 188.  
 Brenn, H. 700.  
 Brennwald, jr. 356, 357, 428, 429, 441.  
 Brentano 287, 339.  
 Breß 488.  
 Bretin 188.  
 Breton, M. 873.  
 Brinck, J. 87, 89, 110, 119, 121, 123, 188.  
 Brinn 29, 65.  
 Brion 70, 165.  
 Briscoe, J. G. 11, 12, 51.  
 Brocq 271, 339.  
 — -Rousen 188.  
 Brody, L. 338, 339.  
 Brokmann, H. 696.  
 Bronfenbrenner, J. 11, 60, 189, 510, 548, 552.  
 Bronsart, H. 537, 552.  
 Brooks 147, 203.  
 Brosch, J. 564, 629.  
 Brown 563, 608, 629.  
 — A. 872.  
 — H. 339, 436, 437.  
 — H. J. 104, 189.  
 — J. H. 230, 231, 282, 339, 385, 386, 387, 388, 395, 437, 438, 441, 445.  
 Brüggemann 131, 133, 148, 189, 218.  
 Brütt, H. 282, 288, 298, 339.  
 Brugsch 292, 345.  
 Bruland 488.  
 Brummond 121.  
 Brummund 188.  
 Brunn 768.  
 — v. 768.  
 Brunner 287, 339.  
 Bruns 121, 133, 135, 189.  
 Bruynoghe, R. 19, 51.  
 Bryant, Carrie K. 231, 339.  
 Bublischenko 335, 339.  
 Buchanan 372.  
 Bucher 488.  
 Buchholz 229, 239, 282, 283, 284, 285, 338.  
 — W. 488.  
 Buchner 24.  
 Bühler 355.  
 Bürgers, L. 310, 332, 333, 339.  
 Bufalini, M. 27, 51.  
 Bugge 135, 189.  
 — R. 425, 426, 441.  
 Bugolowskij 622, 630.  
 Buice 189.  
 Bull, C. G. 15, 25, 52.  
 — H. 694.  
 — L. 476, 477, 478, 488.  
 Bullock 61, 481.  
 Bumke, E. 189.  
 Bumm, E. 339.  
 — Ph. 309, 333, 334, 339.  
 — R. 339.  
 Bunte, A. 192.  
 Burbank, R. 339.  
 Burgers, W. L. 189.  
 Burgerstein 722, 768.  
 Burke, V. 189, 428, 441.  
 Burky 341.  
 Burn 110, 218.  
 Burnet 618, 620, 629.  
 — F. M. 189.  
 Burri 339.  
 Burris, W. B. 606, 629.  
 Buschke, N. 19, 52.  
 Buschmann, H. 780, 833, 872.  
 Bushnell, L. D. 189.  
 Busson, B. 560, 568, 569, 572, 613, 616, 618, 620, 622, 629, 650, 654, 656, 661, 662, 694.  
 Buthmann 134, 189.  
 Butjagina, A. P. 21, 59.  
 Buxton, B. H. 52.  
 Buzna 589, 594, 629.  
 Bykowa, O. 10, 52.  
 Cadueß, Bessie 196.  
 Cadwell, D. W. 555.  
 Caesar 768.  
 Cahn-Bronner 103, 188.  
 — C. E. 517, 552.  
 Caillot, E. 487.  
 Califano, L. 5, 52.  
 Calmette 23, 570, 577, 667.  
 — A. 775, 777, 778, 779, 780, 784, 808, 828, 829, 830, 831, 834, 851, 852, 853, 854, 855, 869, 870, 872, 873, 874, 876, 878, 880, 885, 886.  
 Camus, P. L. 36, 52.  
 Candiére 22, 55.  
 Cannon, P. R. 25, 29, 30, 38, 52, 65.  
 Cano, U. 581, 629.  
 Cantacuzène 244, 778, 831, 874.  
 — J. 27, 52, 874.  
 Cao 189.  
 Capeller, F. 189.  
 Capps, J. A. 339, 340, 399, 402, 434, 436, 439, 441, 442.  
 Carl, S. 488.  
 Carnot, P. L. 36, 52.  
 Carpenter, C. M. 355, 395, 396, 400, 417, 421, 441.  
 Carper 32.  
 Carrel, A. 34, 52.  
 Carrère 271.  
 Cary, W. E. 8, 27, 52, 115, 190.  
 Cash 22.  
 Castellani 27, 52.  
 — Aldo 126, 145, 189.  
 Catino 480, 482, 484.  
 — S. W. 497.  
 Cattani, G. 27, 66.  
 Catzap 874, 881.  
 Caussimon, J. 780, 879.  
 Cazeneuve 189.  
 Cech, K. M. 189.  
 Celli 612.  
 Centanni 579, 580, 598.  
 Cernanianu 453.  
 Cernowsky, J. 488.  
 Césari 653.  
 — E. L. 339.  
 Chagas, C. 780, 833, 874.  
 Chalapina, K. 700.  
 Chastel 882.

- Chauveau 449, 481, 488.  
 Chenard 874.  
 Chiari 488, 827.  
 — H. 874.  
 Chickering 250, 278.  
 Chilcote, R. C. 60.  
 Chilles 189.  
 Chini, V. 571, 629.  
 Choma 12.  
 Chrétien, A. 209.  
 Christen 357.  
 Christiansen, M. 472, 478, 488.  
 Chuca, M. 52.  
 Ciuca, M. 874.  
 Cionini, A. 29, 30, 52.  
 Citron 35, 66.  
 Clairmont 621.  
 Clark 771, 774.  
 — A. R. 14, 29, 30, 37, 38, 52, 54.  
 Clauberg 173, 189.  
 — K. W. 530, 549, 552, 783, 784, 879.  
 Clawson 323.  
 Cobbett, L. 37, 52.  
 Coca, A. F. 26.  
 Coe, H. C. 10, 60.  
 Cofiño, E. 875.  
 Cohn 724.  
 — H. 28, 52, 150, 189.  
 Cohrs, P. 452, 488.  
 Colarizi, A. 348.  
 Cole 250, 261, 278.  
 Collier, W. A. 19, 58.  
 Collon, N. G. 9, 19, 24, 30, 31, 52.  
 Combe, M. 874.  
 Combiesco, D. 189.  
 Cominotti 77.  
 Conn, H. J. 408, 441, 443.  
 Conradi 74, 85, 122, 133, 134, 142, 189, 191, 239, 488.  
 Cooke, J. V. 688, 694.  
 Cooper, B. 549.  
 — F. B. 552.  
 — G. 201, 344.  
 Cooperstock, M. 670, 700.  
 Cordes 189.  
 Cordey, S. 874.  
 Cordier, G. 488.  
 Corelli 27, 52.  
 Cornevin 449, 450, 453, 455, 457, 462, 487.  
 Cornils, E. 190.  
 Corone 875.  
 Corper, J. 55.  
 Corrigan, M. 32, 52, 343.  
 Corvin, G. E. 627, 629.  
 Corwin 558, 607.  
 Costa 593, 629.  
 — Cruz, J. da 510, 552.  
 Costin, G. 193.  
 Cotoni, L. 339.  
 Coulaud, E. 779, 825, 826, 875.  
 Coulon, A. de 872.  
 — P. 60.  
 Couvelaire, A. 875.  
 Couvy 875.  
 Cowan 91, 190.  
 — M. L. 339.  
 Craig 32.  
 Cramer 481.  
 — A. 875.  
 Creed, E. 192.  
 Crooks, T. T. 688, 695.  
 Cruzon, D. 190.  
 Cruickshank, J. 340.  
 Cruikshank, R. 688, 695.  
 Cullen 389, 438.  
 Cumming 580, 593, 615.  
 — J. O. 270, 340.  
 — W. M. 340.  
 Cunningham, R. S. 11, 52.  
 Curtis 82.  
 Czerny 839.  
 — A. 695.  
 Czeswell, S. M. 661, 696.  
 Czontos 589, 594, 629.  
 Dabney, Eugenia 195.  
 Dack, G. M. 114, 115, 190.  
 Dahlberg 388.  
 — A. O. 444.  
 Dahmen, H. 427, 441.  
 Dalling, T. 473, 474, 477, 483, 488, 490.  
 Damman 77, 78, 190, 466, 566, 629.  
 Damon, S. 190.  
 Danysz 81, 157, 190.  
 Daranyi 387, 441.  
 Darré, H. G. 664, 695.  
 Davenne, J. 352.  
 Davesne, J. B. 469, 480, 497.  
 David, H. 82, 135, 170, 190, 529, 530, 552.  
 — Hans 556, 595, 620, 629, 630.  
 Davis, B. J. 441.  
 — D. 339, 340.  
 — D. J. 389, 395, 399, 402, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442.  
 — E. 193.  
 Davresne, J. 488.  
 Dawson, G. D. 219.  
 Daxenberger 190.  
 Day, L. A. 117, 178, 188.  
 Debains 653.  
 Debarge, Claire 875, 876.  
 De Blasi 572, 574, 612.  
 Debré, R. 872, 875.  
 Decurtius, A. 488.  
 Degkwitz, R. 652, 692, 695.  
 Dehler 308.  
 Dehmel 459, 460, 462, 497.  
 Deicher 269, 306, 309.  
 Delanoe, P. 190.  
 Delater 49, 53.  
 Del Baere, L. J. 44, 53.  
 Dèle 359.  
 Delius 744, 745, 768.  
 Dembinski 789, 801.  
 Demeter, K. J. 236, 340.  
 Demetresen 488.  
 Demme 517, 552.  
 — R. 321, 340.  
 Demmel, M. 407, 427, 428, 429, 444.  
 Demnitz, Alb. 123, 150, 190.  
 Denecke 457.  
 Deneke 488.  
 Denny 318, 341.  
 Denys 332.  
 Denyz 12.  
 Derick, C. L. 264, 340, 351.  
 Dermann, G. L. 30, 53.  
 Desage 875.  
 Detlefsen, C. 414, 442.  
 Detot 245, 340.  
 Detre, L. 473, 474, 477, 488.  
 Deutsch, L. 27, 53.  
 Dible, J. H. 254, 290, 340.  
 Dick 620, 621, 630.  
 — George und Gladys 238, 258, 259, 260, 261, 262, 268.  
 — G. F. und G. H. 668, 670, 695.  
 Dieckerhoff 359.  
 Dienes 78, 190.  
 — L. 32, 53.  
 Dienst, R. 189.  
 Diercks 135, 189.  
 Diernhofer, Karl 391, 398, 406, 424, 425, 426, 428, 429, 442, 771, 772, 774.  
 Dimitrijevic-Speth 190.  
 Dios 22.  
 Dittmar 481, 485, 486.  
 Di Vesta, A. 629.  
 Djorup 190.  
 Dlugatsch, L. M. 80, 190.  
 Dobson, L. G. 60.  
 Dochez 164.  
 — A. R. 243, 245, 246, 247, 250, 251, 252, 278, 340, 351.  
 Dodd, S. 469, 470, 488.  
 Doerr 549.  
 Dörr, R. 39, 53.  
 Doetsch 137, 152, 187, 190.  
 Dohme, H. 414, 442.  
 Doi 574, 580, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 595, 597, 617, 619, 623, 632, 636.  
 Dold, H. 32, 53, 230, 263, 264, 310, 340, 656, 683, 693, 695, 875.  
 Domagk, G. 10, 11, 12, 40, 53.  
 Domingo, P. 883.  
 Donath, F. 6, 44, 46, 64.  
 Dopfer 13, 66.  
 Dorn 489.

- Dorner 875.  
 Dorsch 121.  
 Dorset 77, 212.  
 Dosquet 726, 768.  
 Douglas, R. 261, 340.  
 Douma 489.  
 Downie, A. W. 340.  
 Dräger 191.  
 Dresel 768.  
 Dreyer 334, 340.  
 Dreyfuß 768.  
 Drigalski, v. 73, 74, 85, 116, 118, 156, 176, 189, 191, 239, 714, 730, 741, 743, 768.  
 Drolet, G. I. 875.  
 Drost 410, 413.  
 Duclaux 359.  
 Dudgeon, L. S. 340.  
 Dudley, S. F. 688, 697.  
 Dufour 244, 291.  
 Dufourt, A. 668, 695.  
 Dujarric de la Rivière 875.  
 Dunbar 81, 82.  
 Duncan, J. 83, 104, 189, 191.  
 Dunlop, G. L. 196.  
 — S. 445.  
 Dupont, O. 833.  
 Durand 243, 244, 291.  
 Durham 73, 125, 191.  
 — H. E. 10, 53.  
 Dustin, A. P. 53.  
 Dutton, L. O. 340.  
 Dwijkoff 622, 630.  
 Dwijkow 782, 875, 878.  
 Dyssegaard 112, 113, 114, 115, 185.  
 Dzierzgowsky 340.  
 Dzierzgowsky, S. K. 646, 647, 694, 695.  
 Eastwood, A. 41, 53, 340.  
 Ebeling, A. H. 34, 52.  
 Eber 776, 830.  
 Eberhard, H. A. 656, 672, 695.  
 Ebert, B. 191.  
 Eberth 156.  
 Ecker, E. E. 111, 191.  
 Eckerlein, O. 297.  
 Eckert 133, 191.  
 — Möbius 280, 340.  
 Economo, C. v. 296, 340.  
 Edelmann, H. 341.  
 Edwards, Ph. 186, 191.  
 — T. H. 627, 628, 630.  
 Eguchi, Ch. 7, 53.  
 Ehlers, T. 489.  
 Ehrhardt, W. 40, 64.  
 Ehrlich 81, 135, 426, 441, 598.  
 — E. 492.  
 — P. 642, 643, 644, 653, 662, 664, 695.  
 — W. 2, 3, 12, 28, 42, 45, 53.  
 Eichhorn 560, 579, 588, 590, 591, 597, 602, 607, 608, 610, 612, 619, 620, 623, 625, 627, 628, 629, 630.  
 — A. 463, 489.  
 Eickhoff, Fr. 276, 277, 341.  
 Eickmann, H. 191.  
 Eidinow, A. 341.  
 Eisenberg 370.  
 Eisenmenger, C. 20, 43, 53.  
 Eisler, M. v. 522, 552, 662, 695.  
 Elbert 780, 784, 875.  
 Eldredge, E. E. 431, 442.  
 Elek, L. 53.  
 Eliot, C. P. 25, 54.  
 Elizalde, P. de 875.  
 Elkeles, Gerhard 68, 83, 85, 86, 88, 107, 108, 115, 120, 121, 123, 147, 149, 151, 154, 155, 175, 179, 180, 191, 192, 230, 270, 341.  
 Ellenberger 592, 629.  
 Ellis 11, 27, 61.  
 Elmer, Th. 40, 53.  
 Elridge, A. R. 53.  
 Elvidge 7.  
 Emden, J. E. v. 27, 53.  
 Emmerich, E. 341, 345.  
 Enderlein, G. 501, 511, 513, 530, 533, 534, 535, 536, 539, 552.  
 Engelhardt 209.  
 Engelmann 141, 192, 198, 311, 313, 320, 341.  
 Engling 721.  
 Eppinger, H. 6, 46, 53.  
 Epstein 271.  
 — E. 50, 53.  
 Erban 192.  
 Erdos, D. 489.  
 Erhardt 59.  
 Ermengem, van 73, 76, 125, 162, 192.  
 Ernst 561, 563, 565, 566, 630, 773.  
 — W. 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 410, 412, 413, 442.  
 Escalier, A. 208.  
 Escherich 281, 289, 290, 341, 642, 695.  
 Esten, W. H. 236, 284, 300, 341.  
 Eugling 768.  
 Evans, A. 547, 552.  
 — A. C. 236, 284, 341, 431, 442.  
 — F. A. 5, 11, 53.  
 — H. M. 53.  
 Everdingen, W. A. G. van 784, 826, 875.  
 Evers, H. 341.  
 Eyraud 592, 596, 597, 629, 636.  
 Faber, H. 15, 53.  
 Fain, L. 192.  
 Faine, S. E. 340.  
 Falk, S. 38, 65.  
 Falke 449, 489.  
 Faureau 875.  
 Favalore 210.  
 Fedorejeff, A. S. 192.  
 Feiler, M. 507, 517, 518, 520, 552.  
 Feldmann, R. 338.  
 Feldt, A. 19, 20, 43, 44, 53, 58.  
 Felix 79, 126, 127, 130, 163, 218.  
 Felsenreich 84, 85, 192.  
 Ferreira 626.  
 Ferguson 424.  
 Fermi, Cl. 569, 577, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 590, 591, 592, 618, 630.  
 Ferran 575, 611, 614.  
 Ferrier 874.  
 Feser, J. 449, 450, 457, 458, 489.  
 Feßler, A. 548, 552.  
 — Jul. 489.  
 Feussier, M. L. 15, 61.  
 Fialho, A. 15, 53.  
 Ficker 489.  
 — M. 140, 192.  
 Fieldren 210.  
 Fießinger, N. 192.  
 Filipovič, St. 774.  
 Finger 341.  
 Finkeldey, W. 54.  
 Finkelstein 575, 683.  
 Finkler 270.  
 Finsterer, H. 341.  
 Finzi, G. 579, 584, 586, 589, 590, 594, 610, 630, 875.  
 Firth, D. 192.  
 Firtsch 90.  
 Fischer 87, 210.  
 — A. 29, 34, 53, 103, 192, 552.  
 — B. 76, 157, 192.  
 — F. 489.  
 — M. 63, 128, 188, 192.  
 — W. 192.  
 Fish-Burky 282, 341.  
 Fitz-Gérald, J. G. 667, 668, 678, 686, 687, 695.  
 Flaum, A. 192.  
 Fleischer, M. 355, 442.  
 Fleischhauer, G. 410, 442.  
 Fletcher, W. 83, 84, 192.  
 Flexner, Simon 192.  
 Flüge 165, 733.  
 Fodor, J. 27, 54.  
 Foltz, P. 192.  
 Fontecilla, O. 875.  
 Fontes, A. 547, 548, 552.  
 Foot, N. Ch. 11, 54.  
 Forbes 211.  
 — J. G. 688, 695.

- Ford, W. W. 25, 54.  
 Forgeot 188.  
 — E. 487.  
 Forró 323.  
 Forßmann, J. 41, 54.  
 Forssner, Hjalmar, 831, 875.  
 Forst, J. 558, 563, 630.  
 Forster 142.  
 — G. F. 9, 54.  
 Forthmann 427, 442.  
 Fortner, J. 477, 489.  
 Foth, H. 449, 451, 453, 454,  
 457, 458, 459, 460, 463,  
 464, 482, 483, 485, 489.  
 Fourgeot 271.  
 Fox, C. J. 341.  
 Fraenkel 458, 476.  
 Fränkel, E. 15, 30, 54, 121,  
 192, 239, 298, 341, 478,  
 493, 498.  
 Fraenkel, Ernst 193, 489.  
 — Eug. 489.  
 Framm, W. 334, 335, 341.  
 France, E. H. 22, 54.  
 Franchetti, A. 113, 192.  
 Franck 355.  
 Francke, M. 874.  
 Franke, E. 62.  
 — G. 192, 462, 489.  
 Frankenthal 489.  
 Frankl, G. 682, 695.  
 Franz, K. 875.  
 Fraser 668.  
 — C. J. 698.  
 — D. 31, 54.  
 — T. 698.  
 Freedlander, S. O. 36, 54.  
 Frei 406.  
 — Walter 193.  
 Frenkel, H. S. 876.  
 Freund, J. 7, 40, 54.  
 — R. 309, 312, 322, 323, 341,  
 879.  
 Frickinger 133, 135, 193.  
 Fried, B. M. 876.  
 — C. 341.  
 — R. 88, 91.  
 Friedberger 28, 162, 193.  
 — E. 547, 552, 645, 646, 684,  
 695.  
 Friedmann, U. 32, 54, 269,  
 309, 341, 693, 695.  
 Friedheim 489.  
 Friedländer 322, 331, 344.  
 — M. 193.  
 Friedlander, R. D. 90, 193.  
 Friedrich, P. 295.  
 Friesleben, M. 144, 145, 146,  
 147, 193, 291, 292, 341.  
 Fritsch 574.  
 Fritschen, W. 10, 60.  
 Frobischer, M. 549.  
 — M. jr. 341.  
 Frobisher 318.  
 — M. 552.  
 Fröhner, E. 489.  
 Fröhner, H. 600, 630.  
 Fromme, F. 332, 341.  
 — W. 189.  
 Frommeld, I. A. 490.  
 Frosch, P. 76, 193, 477, 490.  
 Frost 436, 438.  
 Frühwald 421, 442.  
 Fürst 157, 193.  
 — K. 656, 695.  
 Fürstenberg 442.  
 Fürth, J. 79, 128, 193.  
 Fujioka 40, 54.  
 — U. 876.  
 Fukuda 126.  
 Fukudar, Y. 193.  
 Furth, J. 164, 193, 201.  
 Fuß 293, 334, 341.  
 — E. 490.  
 Gärtner, August 72, 73, 76,  
 86, 106, 111, 112, 116, 117,  
 118, 119, 141, 157, 177,  
 180, 193.  
 — W. 74, 115, 118, 120, 154,  
 193, 217.  
 Gaeßler 341.  
 Gaethgens 142.  
 Gaffky 76, 156, 193.  
 Gagnoni 671, 694.  
 Gaiger, S. 468, 470, 472, 473,  
 474, 476, 483, 490.  
 Galavielle 579, 580.  
 Galli-Valerio 561, 630, 876.  
 — B. 193.  
 Galloway 564, 633.  
 Galtier 573, 585.  
 Gamaleja, N. 521, 522, 552,  
 582, 630.  
 Gambetti 334, 341.  
 Ganter 282.  
 Ganselmeyer, H. 618, 630.  
 Garcia, F. 882.  
 — L. 682, 695.  
 Gardner, A. D. 520, 552.  
 Gasiorowski 584.  
 Gaskell, T. E. 22, 54.  
 Gasters 121, 133, 135, 189.  
 Gates, F. P. 63.  
 Gattiker 356, 357, 442.  
 Gaulhofer 768.  
 Gaumond, J. 350.  
 Gaupp 490.  
 Gay 2, 13, 28, 29, 30, 36, 37,  
 38, 48, 49, 52, 54, 57, 63.  
 — F. P. 341.  
 Gayo 12.  
 Gaza, W. v. 5, 54.  
 Geiger 77.  
 — J. C. 193, 198.  
 — W. 477, 480, 483, 490.  
 Gelberg, S. 780, 784, 875.  
 Geldern, van 442.  
 Genderen, van 620, 621, 630.  
 Gentili, E. 871.  
 Georges, de L. V. 596, 630.  
 Georgi 653, 695.  
 — W. 492.  
 Gerard, P. 341.  
 Gerlach 271, 557, 563, 564,  
 622, 630.  
 — F. 458, 459, 461, 462, 482,  
 490, 775, 779, 781, 809,  
 832, 876, 878.  
 — W. 4, 9, 40, 54, 55.  
 Gerosa, G. 871, 876.  
 Gersbach, A. 194, 507, 517,  
 520, 536, 552.  
 Gerweck 768.  
 Geschke 729, 768.  
 Geßler 308.  
 Geweniger 300, 342.  
 Gheorghiu, J. 193.  
 Ghon 342.  
 Gibbons, W. J. 429, 446.  
 Giemsa 278.  
 Giesse, Cl. 564, 569, 576, 588,  
 599, 613, 614, 616, 620,  
 621, 631.  
 Gieszykiewicz, M. 490.  
 Gilbert 297.  
 Gildemeister, E. 23, 55, 156,  
 157, 158, 171, 194.  
 Gildersleeve, N. 517, 551.  
 Gillet 203.  
 Gilman 396.  
 Gilruth, J. A. 469, 490.  
 Gins, H. A. 460, 490, 518, 520,  
 539, 552, 641, 695.  
 Ginsbourg, B. 479, 480, 482,  
 484, 497.  
 Ginz 263.  
 Girard 613, 617, 623.  
 — G. 876.  
 Giraud 22, 55.  
 Girod, Renée 875, 876.  
 Gitovié 270.  
 Gitowitsch 781, 831.  
 Gladstern, J. N. 665, 696.  
 Gläser 768.  
 Glässer 77, 165, 171, 194,  
 626, 633.  
 — K. 460, 461, 462, 490.  
 Glättli, H. 426, 442.  
 Glage 135, 194.  
 Glaser, E. 134, 192, 194.  
 Glenn-Cullen, E. 441.  
 Glenny 31.  
 — A. 488.  
 — A. T. 646, 652, 653, 657,  
 661, 662, 665, 695, 696.  
 Glietenberg, P. 144, 194.  
 Gloor 330, 331.  
 Gloy, H. 409, 442.  
 Glusmann 566, 583, 615, 620,  
 631.  
 — M. P. 650, 655, 665, 696.  
 Glynn 473, 491.  
 Gminder, A. 194, 374, 376,  
 387, 390, 395, 442.  
 Goddard, T. R. 194.  
 Goebel 251, 342.

- Goebel, F. 125, **194**.  
 Goedecke **194**.  
 Gödel 2.  
 Goertler 143, **194**.  
 — V. 459, 462, 468, 485, **489**,  
**490, 494**.  
 Götze 403, 417, 421, 426, 427,  
 477, 482, 484, 485.  
 — R. **443**.  
 Götzl, A. **876**.  
 Gokhale, V. P. 571, **631**.  
 Goldhaft 609, **631**.  
 Golding 409.  
 Goldmann, A. **55**.  
 — Edwin 3, 5, 11, 23, **55**, 58.  
 Goldschmidt 103, 188, 712,  
 713, **768**.  
 Gomez, F. **876**.  
 Gonder, R. 22, **55**.  
 Gonnet **342**.  
 Gonsalves, Botafogo 578, 580,  
 592, 593, **631**.  
 Goodner 82.  
 Gordon 236, 237, 238.  
 — J. E. 661, **696**.  
 — M. H. 243, 244, 291, 387,  
 391, **443, 444**.  
 — W. **488**.  
 Gorochnikowa, A. J. 652,  
**696**, 782, 878.  
 Goroncy, C. **194**.  
 Gortz, S. **198**.  
 Goß 465.  
 Gottschalk 9, 18, 28.  
 — A. **51**.  
 Gottschlich 309, 322, **342**.  
 — E. 153, **194**, 516, **552**.  
 Gottstein 710, 716, 717, **768**.  
 — A. 639, 686, 693, **696**.  
 Gournay, J. J. **697**.  
 Gouwens, Willis **194**.  
 Goy 476.  
 Goyle, Amar Nath. 91, 128,  
 129, **184, 194**.  
 Graaf, de 100.  
 Grab 139.  
 Grabenhofer, A. 670, **694**.  
 Grabert **194**.  
 Gräf, S. 15, **55**.  
 Graetz, Fe. 87, 119, 123, 126,  
**194**.  
 Gräub, E. 460, 463, 482, **490**.  
 Graham 470.  
 — Stewart, A. **194**.  
 Grahame, E. **490**.  
 Grailly, de 559.  
 Gram 378, 379.  
 Granz 607, **631**.  
 Graßberger, R. **194**, 448, 460,  
**490**, 659, **696**.  
 Grasset, E. 669, **699**.  
 Gratia, A. 36, **55**.  
 Grawitz, Ernst Rob. 125, **194**.  
 Gray, H. 562, **631**.  
 — J. D. Allan **194**.  
 Greenwood, M. 110, **216**, 876.
- Greer, F. E. **193**.  
 Gregor, A. **219**.  
 Gregory, T. S. 886.  
 Greiner, A. 574, 575, 596, 611,  
**631**.  
 Gressel 82, 138, **195**, **205**.  
 — M. 391, **443**.  
 Grethmann 885.  
 Griesinger 72, **195**.  
 Griffith 91, **195**, 243.  
 — Stanley 876.  
 Grinnell, F. B. 304, 318, **342**,  
**353**.  
 Grips 454.  
 Groër, Fr. v. **490**, 640, 645,  
 646, **695**, **696**, **699**.  
 Gromelski, A. **55**.  
 Grcsfillez 876.  
 Groß, H. 32, **53**.  
 Großmann, J. 87, **192**.  
 Grosso, G. **490**.  
 Grothenfeld 281.  
 Gruber, v. 90, **210**.  
 Grünbaum 242.  
 Grünberg, W. **879**.  
 Grüneberg, K. 40, **54**.  
 Grünewald **768**.  
 Grüter 274.  
 Grüttner **494**.  
 — F. 123, **194**, **195**.  
 Grund, M. **201**.  
 Gruneberg, T. 30, **55**.  
 Grunt **195**.  
 Gruschka, Th. **195**.  
 Grutta **195**.  
 Günther 281.  
 Guerello **210**.  
 Guérin 23.  
 — C. 775, 777, 778, 780, 828,  
 830, 832, 851, 852, 853,  
 854, 855, 869, 870, **873**,  
 874, 876, 880, 885.  
 Guillebeau **491**.  
 — Alfred 356, 365, 366, 367,  
 368, 371, 372, 373, 394,  
 403, 416, 418, **443**.  
 Gundel 276, 282, 283, 290,  
 291, 293, **342**.  
 — M. 156, **195**.  
 Gunn, Fr. D. **195**.  
 Gut 150.  
 Guth **213**.  
 Gutmann, L. 255, **342**.  
 — Max **195**.  
 Gwyn 70.
- Haag, F. E. 519, 540, 541,  
 542, 544, **552**, **553**.  
 Haan **195**.  
 — J. de 5, **55**.  
 Haase, W. **55**.  
 Hababou-Sala, J. 548, **553**.  
 Habs 93, 187.  
 Hachtel, F. W. **446**.  
 Hacker 744, **768**.
- Hadjopoulos, L. G. **339**.  
 Hadley 380.  
 — Ph. **195**, 501, 539, 550,  
**553**.  
 Haendel 77, 109, 157, **195**,  
**216**, **347**.  
 Haffner 81, **195**.  
 Hagan 386, 387, 390, 391,  
**443**.  
 — W. 275, **342**.  
 Hage 86, 87, 108, 109, 126,  
 156, **195**.  
 Hahn 561, 563, 565, 566, **630**,  
 690.  
 — M. 10, 24, **55**.  
 Haidvogel, M. **696**.  
 Hailer 399.  
 Haines **495**.  
 Halber, W. 7, **55**.  
 Halberstädter, L. 28, **55**.  
 Halberstedter 308.  
 Hall 480.  
 Hallauer, C. 666, **696**.  
 Halle 297.  
 Hallenberg 427, **443**.  
 Hamburger 119, 120, **195**,  
 683.  
 Hamilton 466, **491**.  
 — C. D. 243, 245, **342**.  
 Hamm 273, 332, **342**.  
 Hammerl, H. 500, 510, 521,  
 522, **553**.  
 Hammerschmidt **195**.  
 — J. 17, 40, **53**, **55**.  
 Hanger, F. M. **346**.  
 Hankin, E. H. 521, **553**.  
 Hanon 334.  
 Hanow **342**.  
 Hanzawa, J. **554**.  
 Happe, H. 637.  
 Happold, F. **195**.  
 Hare 473, **491**.  
 Haring 835, 864, 865.  
 Harkins, Malcom J. **195**.  
 Harmon 114, 115.  
 — P. H. **190**, **198**.  
 Harms **425**.  
 — zum Spreckel **195**.  
 — M. **877**.  
 Harnach, R. 877.  
 Harries, E. H. R. 688, **696**.  
 Harris 476.  
 — D. L. 577, 596, **631**.  
 — N. 408, **443**.  
 Harrison, F. C. 239, **342**.  
 Hartenstein **491**.  
 Hartig, W. 429, **443**.  
 Hartl, R. 563, 564, **631**.  
 Hartley 261, **342**.  
 — P. **55**.  
 Hartoeh **195**.  
 Harvey 612, 618.  
 Hasenkamp 566, **629**.  
 Hasenknopf 242, 245.  
 Haslam, T. P. **491**.  
 Hasselbauer, P. **183**.

- Hastings 300.  
 Hata, S. 522, **553**, 602, 603, 604, 605, 619, **631**.  
 Haubner 449, **491**.  
 Hauduroy 110, **210**.  
 — P. **342**, 547, **553**.  
 Haupt 82, **200**.  
 — H. 299, 300, **342**, **343**, **344**, 354, 373, 377, 381, 382, 383, 387, 388, 389, 391, 392, 395, 396, 412, 431, **443**, **444**, 771, 773, 774.  
 Hautefeuille 290.  
 Haven, L. **342**.  
 Havens 173, **195**, **199**.  
 — L. C. **196**, 243, 244, **342**.  
 Haxthausen, H. **342**.  
 Hayaishi 519, 541, **553**.  
 Hayashi, T. 78, **184**, **196**.  
 Hayes 835.  
 Hayo **189**.  
 Heap, H. **195**.  
 Hecht **491**.  
 Heckenroth 572.  
 Heelsbergen 81.  
 — T. van 477, **491**.  
 Hegler 298, **342**.  
 Heichlinger, O. 624, **631**.  
 Heidelberger, M. 251, **342**.  
 Heidenham 528.  
 Heim 224, 225, 227, 236, 266, 274, 281, 282, 283, 285, 287, 294, 295, 296, 297, 300, 315, 316, 319, 321, **342**, 392, **443**, **491**, 645, **695**.  
 — Ludwig 80, 84, 162, 180, 181, **196**.  
 Heimann, W. 122, **196**.  
 Heimbeck, J. 833, **877**.  
 Heinekamp **349**.  
 Heinrich, v. 27, 40, **55**.  
 Heinz 46, **55**.  
 Heitz 46.  
 Hektoen, L. 8, 27, 28, 32, **55**.  
 Held **491**.  
 Heller 482.  
 — Liane 105, **197**.  
 — O. 561, 565, 572, 579, 580, 585, **630**, **631**.  
 Helman 575, 611.  
 Hempl-Heller, Hilda **491**.  
 Hempt, A. 570, 573, 579, 594, 595, 597, 609, **631**.  
 Hendriock, A. **340**.  
 Henius, Kurt **196**.  
 Henning, H. 292, **344**.  
 Henninger 77, 81, 89, 100, **186**, **196**.  
 Henrici, A. T. 519, 520, 541, **553**.  
 Henry 835.  
 — H. **491**.  
 — T. 104, **189**.  
 Herelle, d' 500.  
 Herrmann, Ch. 646, **696**.  
 Herrmann, O. 571, 577, 579, 580, 595, 596, 598, 599, **631**.  
 — R. 83, 93, 120, 149, 156, **196**, **212**.  
 Herrnheiser, G. **196**.  
 Hershey 608, 625.  
 — J. E. 560, **631**, **636**.  
 Hertz, E. **66**.  
 Herxheimer, G. 12, **55**.  
 Herz, Albert **196**.  
 Herzig, H. 682, **695**.  
 Herzog, F. **196**.  
 — G. 38, **55**.  
 Heß 356, 364, 365, 367, 368, 372, 373, 396, 398, 399, **443**.  
 — E. 356, **443**.  
 — K. 354.  
 Hessen, V. **196**.  
 Hetsch **492**.  
 Heuer, G. 23, **55**.  
 Heuner 137, **186**.  
 Heuß, H. **491**.  
 Heyd, Ch. **199**.  
 Heymans, J. F. 877.  
 Heynemann 302, **342**, **343**.  
 Heynsius v. den Bergh 833, 877.  
 Hibler, E. v. 448, 449, 459, 479, 481, **491**.  
 Hicks, E. P. **196**.  
 Hilbrand 466, 467, 469, 470.  
 Hilgers 289, **343**.  
 Hillenbrandt, K. 830, 885.  
 Hilliard, C. M. **446**.  
 Himmelfarb, J. **196**.  
 Hinrichs **343**.  
 Hinshaw, W. R. **196**.  
 Hintze 303, **343**.  
 Hinz **631**.  
 Hirsch 251, 281.  
 Hirszfeld, H. 7, 55, 78, **196**, 646, **696**.  
 Hiscock, J. V. **218**.  
 Hiß 240, 245, 278, **343**, 387.  
 Hitchcock, C. H. 247, 249, 251, **343**.  
 Hobstetter, K. **491**.  
 Hock, R. **196**.  
 Hoder, F. 7, **65**, 105, **188**, **196**, **197**, **213**, 526, **553**.  
 Höber, R. 5, **55**.  
 Hoeden, v. d. 173, **197**.  
 Högyes, A. 557, 573, 574, 575, 585, 595, 597, 598, 607, 609, 611, 616, **631**.  
 Höhn, E. **55**.  
 Hölzel **491**.  
 Hoen 22.  
 HÖB 77.  
 — F. 92, 93, 94, 96, 98, 100, 101.  
 Hoeffli, H. 302, **343**.  
 Höyberg 408.  
 Hofbauer, L. 877.  
 Hoffmann, H. **494**.  
 — V. **348**.  
 Hoffmann, W. **696**.  
 Hofmann, P. 423, **446**.  
 Hofmeier, K. 103, **197**.  
 Hohn 809.  
 Hohn, Jos. 85, 87, 89, 93, 126, **197**.  
 Holdheim 877.  
 Holm 120, 121, **197**.  
 Holman, W. L. 238, 282, **343**.  
 Holth 299.  
 Holtz 187.  
 Holzknecht 308.  
 Homuth, O. **56**.  
 Hood **197**.  
 Hooker, S. B. 661, **696**.  
 Hoopen, ten **491**.  
 Hopfengärtner, M. 139, 140, **197**.  
 Hopkins 13, 237.  
 — B. E. 662, **696**.  
 Hoppe, E. N. 18, **66**.  
 Horder 237, 337.  
 — T. J. A. 387, **441**.  
 Horn **197**.  
 Hort, E. C. 501, 537, 539, 550, **553**.  
 Horváth, Michály **197**.  
 Hosepian, V. H. **60**.  
 Hotta, T. 566, **631**.  
 Houston, T. 291, **343**.  
 Howard, A. **491**.  
 Howell, K. 247, 322, **343**.  
 — K. M. 28, 30, 32, **55**.  
 Hruska, Ch. 570, **631**.  
 Hu, C. H. 22, **56**.  
 Huber 133, **197**.  
 — K. 72, **197**.  
 Hubert 303, 319, **343**.  
 Huck, W. **186**.  
 Hucker, G. J. 372, 374, **443**.  
 Hudson, C. B. **189**.  
 Hübener 76, 77, 78, 82, 83, 102, 112, 133, 134, 143, **192**, **213**, **216**.  
 Huebschmann, P. **343**.  
 Hülpfers 132, **197**.  
 Hueppe 280.  
 Hürlimann 354, 356, 357, 365, **443**.  
 Hürthle 150, **186**.  
 Huessy **343**.  
 Hughes, E. 688, **696**.  
 — T. P. 40, **62**.  
 Hulet **343**.  
 Hull, Th. G. 606, 607, **631**.  
 Hulot 293.  
 Humpphreys, Eleanor 188.  
 Huntoon, F. M. 32, **56**.  
 Hunziker, H. 779, **872**.  
 — R. 452, 454, 456, **491**.  
 Hurler 77.  
 Hussein 460.  
 Hussey, R. G. 11, **55**.  
 Huston 254.

- Hutyra, F. 491, 627, 631.  
— F. v. 779, 783, 808, 834, 866, 877.  
Huynen, E. 421, 443.
- Ichok, G. 877.  
Igel, S. 187.  
Igersheimer, J. 781, 877.  
Ikegami, Y. 184.  
Ilgner 135, 197.  
Imai, K. 32, 56.  
Imamura 570, 578, 631.  
— Arao 832, 877.  
Imanirshi 496.  
Imanishi 485.  
Imig, F. 566, 631.  
Ingebrigtsen, A. 34, 52.  
Isaac-Krieger 322, 331.  
— M. L. 29, 40, 56.  
Isaak, S. 28, 29, 51.  
Isabolinsky 270, 620, 631, 632.  
— M. 781, 831, 877.  
Isaëff, B. 14, 56.  
Iselin 287, 343.  
Ishihara, M. 197.  
Ishiwara, T. 255, 349.  
Ishiyama, K. 197.  
Isley, M. L. 197.  
Issatschenko 81, 82.  
Ito 12, 337.  
Ivanic 480, 491.  
Iwaschenezew 79, 197.
- Jackson, L. 533, 555.  
Jacob 120.  
— G. 10, 12, 56.  
Jacobi 51.  
Jacobsohn, J. 529, 553.  
Jacoby 18.  
Jacquelin 276.  
Jacob 311, 312.  
Jääskeläinen, J. 387, 443.  
Jäger, Otto 197.  
Jaffé, R. 2, 4, 15, 22, 40, 47, 56, 62.  
Jahnke, Albert 197.  
Jakhnis, B. 831, 877.  
Jakobsen 408.  
Jakoub, R. 877.  
Jakub, Th. 338.  
Jakushevitsch 27, 56.  
Jameson, H. P. 197.  
Jancso, N. v. 44, 45, 56.  
Janke, A. 518, 553.  
Januschke, E. 77, 138, 165, 180, 197, 198.  
Jaroschka, K. 308, 338.  
Jarotzky, A. 56.  
Jarra 114.  
Jatta, M. 27, 56.  
Jazza, Irene 190.  
Jeanin 297.  
Jelancik, A. 198.
- Jelin, W. 10, 16, 25, 29, 56, 65.  
Jeney, A. v. 163, 198.  
Jensen 299, 431, 782.  
— C. O. 454, 465, 466, 467, 468, 470, 471, 472, 473, 491.  
— J. 13, 16, 56.  
— K. A. 107, 207, 504, 517, 519, 541, 553, 877.  
— W. 374, 375.  
Jessie, E. D. 651, 696.  
Jettmar, v. 306, 310.  
Jetz 242.  
Jimenez de Asua, F. R. 22, 43, 56.  
Jochimsen, E. 340.  
— Magat J. 879.  
Jochmann 343.  
Jørgensen 34.  
Joest 77, 198.  
Joffe 198.  
— N. 23, 67.  
Johne 379.  
Johnson 285, 300, 463.  
— W. T. 338, 383, 389, 390, 392, 431, 432, 438, 441.  
Jollos, V. 301, 343.  
Jones, F. S. 27, 28, 48, 56, 57, 63, 65, 283, 284, 402, 443.  
— H. 532, 533, 539, 553.  
Jonescu 564, 632.  
Jong, de 81.  
Jordan, E. O. 101, 114, 138, 190, 198.  
Josef 334.  
Jost 768.  
— El. 555.  
Judalewitsch 270.  
Jürgens 74, 85, 189, 191.  
Juhász, A. 872.  
Junack, M. 152, 198.  
Jundell, J. 831, 875.  
Jungeblut, Claus W. 1, 18, 20, 24, 26, 30, 31, 33, 40, 41, 42, 43, 44, 57, 198.  
Jungherr, E. 449, 457, 461, 473, 474, 491.  
Jungmann 322.  
Jusatz 174.  
Juul, L. 198.
- Kämmerer, H. 267, 274, 343.  
Kaensche, C. 73, 76, 77, 165, 198.  
Kagan, M. 7, 57.  
Kalbfleisch, Heinrich H. 878.  
Kamer 357.  
Kanai, S. 38, 57.  
Kanewskaja 270, 306.  
Kantorowicz 343.  
Kapeller, H. 198, 199.  
Kapfberger 575, 611, 614, 615.
- Kaplan 260.  
Karlinski 73, 76, 198.  
Karmann, P. 459, 462, 464, 477, 482, 485, 491, 561, 563, 578, 579, 581, 583, 588, 592, 596, 599, 623, 632.  
Karsen 768, 769.  
Karsner 27.  
Karsten 77, 81, 82, 116, 135, 136, 189, 191, 198, 199.  
Kartascheff, E. V. 19, 57.  
Karut, F. A. 536, 549, 555.  
Kasarnowskaja 306.  
Kasselmann 451.  
Kassowitz, K. 490, 640, 645, 646, 696, 699.  
Kathe 199.  
Katsunuma, S. 38, 57.  
Kauffmann F. 46, 57, 79, 80, 120, 125, 128, 129, 130, 131, 163, 164, 171, 187, 199.  
Kaunitz 122, 199, 216.  
Kawai, N. 553.  
Kayser 70, 165.  
Keisaburo 578.  
Keller 621, 754, 769.  
— W. 878.  
Kellert 11, 57.  
Kelley, E. R. 651, 696.  
Kellog, W. H. 645, 696.  
Kemal, H. 490.  
Kempner 348.  
Kendrick 612, 632.  
Kereszturi, Camille 780, 832, 878.  
Kerrin, J. C. 147, 199.  
Kerry 479.  
Kersten, H. 199.  
Kiefer 624, 632.  
Kiesel 491.  
Kiessig 189, 423, 443.  
Kikuth, W. 21, 25, 43, 57, 60, 63.  
Killham, B. J. 608, 609, 632.  
Killian, H. 173, 199.  
— J. 199.  
King 584, 636.  
— Merrill J. 834.  
Kingsburry 607.  
Kinimoto 587, 632.  
Kinloch, J. P. 199.  
— P. 187.  
Kinsella, R. A. 247, 343.  
Kirchensteins, A. 516, 553.  
Kirchner 27.  
— O. 780, 783, 833, 878.  
Kirkbride, M. B. 261, 262, 268, 343, 651, 696.  
Kirschik 569, 574, 575, 597.  
Kirschner, L. 63.  
Kisch 103, 199.  
Kißkalt 296, 343.  
— K. 199.  
Kister 143, 199.

- Kitano 587, **632**.  
 Kitasato 449.  
 Kitt, Th. 355, 356, 371, 372, 373, **433**, 447, 449, 455, 457, 460, 462, 483, **491**, 579, 589, 626, 628, **632**.  
 Kiyono, K. 3, 11, 57.  
 Kjer-Petersen 878.  
 Klafthen, E. **199**.  
 Klapp 742.  
 Kleeberg, J. **343**.  
 Kleemann **769**.  
 Klein **199**, 295.  
 Kleine, T. K. **697**.  
 Kleinhans 12.  
 Kleinschmidt, H. 645, **693**, **697**.  
 Kleinsorgen 174.  
 Klemperer, P. **199**.  
 Klett 379.  
 Klieneberger 83.  
 — E. 499, 526, **553**.  
 — Emmy **199**.  
 Kligler, I. J. 7, 44, **57**, **697**.  
 Klimmeck 121, 131, 132, 148, 152, **199**, **206**.  
 Klimmer 82, **200**.  
 — M. 299, 300, **343**, **344**, 354, 355, 373, 377, 381, 382, 383, 387, 388, 389, 391, 392, 395, 396, 399, 408, 412, 431, **433**, **444**, 771.  
 Klinge, F. 41, 42, **57**.  
 Klövekorn 308, **344**.  
 Kloevekorn, G. H. **60**.  
 Klopstock, A. 40, **57**.  
 Klose, F. **492**.  
 Klostermann, G. 878.  
 Klotz 693, **695**, **697**.  
 Klüchin, S. 79, **200**, **201**.  
 Knall, E. 457, **492**.  
 Knauer 884.  
 Knef, J. P. **60**.  
 Knoller, G. 690, **697**.  
 Knorr, M. 80, 82, 85, 86, 87, 89, 93, 108, 109, 126, 139, **200**.  
 Kobayaschi 107, **200**, **207**.  
 Kobayashi, K. 16, 29, **57**, **62**.  
 Kobez, D. **200**.  
 Kobzarenko 18, **57**.  
 Koch 273, 279, **344**, 565, 568, 569, 618.  
 — J. 48, **57**, 599, **632**.  
 — M. 526, 549, **553**.  
 — Robert 221, 447, 468, 475, 500, 831, 839.  
 Kochmann, R. 683, **697**.  
 Kögel, A. **492**.  
 Koehler, Gertrud 147, **200**.  
 Köhlisch 157, 158, 159.  
 Koelzer, W. 690, **697**.  
 König 878.  
 Königsfeld **489**.  
 Köves, J. 470, 483, **492**.  
 Kohda, K. **66**.  
 Kohde 27.  
 Kohlstock 77, 135, **205**.  
 Kohn 101.  
 — R. **349**.  
 Kojima, K. 460, 476, 480, 482, 485, **492**.  
 Kolf, Paul 139, **200**.  
 Kollath, W. **344**.  
 Kolle 21, **51**, **55**, **60**, **64**, **70**, 90, **207**, **345**, **347**, 652.  
 — W. **489**, **492**, 516, **552**, **555**.  
 Kolpikow, N. W. 43, **57**.  
 Kondo, S. 580, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 597, 602, 607, 618, **632**.  
 Konieff 579, 593, **632**.  
 Konno, T. **184**, **200**.  
 Konrad **344**.  
 Konradi 598.  
 Konrich 27, **57**.  
 Konst, H. 783, 885.  
 Kopek **492**.  
 Kopp, R. 123, **200**.  
 Koraen, G. 528, **551**.  
 Koranyi, A. v. 835.  
 Korb, C. **189**.  
 Korff-Petersen 729.  
 Koritschoner 572.  
 Korobkowa 270.  
 Korschun, S. W. 779, 782, 808, 832, 866, 878.  
 Koser 101, **200**.  
 Kosmodemiansky, W. N. **200**.  
 Kossarew, N. **697**.  
 Kossel 90.  
 KoBmag 152, **200**.  
 Koster, H. 7, **57**.  
 Kostyorko, D. S. 38, **57**.  
 Koudriavtzeva, V. J. **348**.  
 Kovacs, N. 32, **60**, **344**, **492**.  
 Kowalewa 583, 620, **631**.  
 Kowalewski **492**.  
 Kowitz, H. L. 784, 878.  
 Kozai 281.  
 Kraft, A. **344**.  
 Kraiouchkine 575, 581, 611, 614.  
 Kräl 628, **632**.  
 Kramer **769**.  
 Kranefeld 484.  
 Kranepuhl **200**.  
 Kraneveld, F. E. **498**.  
 Kraskowska, L. 296, **344**.  
 Krasnow, F. **344**.  
 Krauledat **769**.  
 Kraus 32, **51**, 70, 82, 90, 113, **200**, **207**, 242, **345**, **489**, **493**, **498**, **552**, **555**, 557, 566, 572, 573, 582, 585, 613, 621, 627, 662, 663, 665.  
 — E. J. **200**.  
 — F. 292.  
 — R. **55**, 58, **60**, 248, **352**, 529, **553**, **632**, **694**, **697**, 779, 780, 782, 807, 809, 811, 813, 829, 832, 835, **876**, 878.  
 Krause, A. K. **879**.  
 Krebs, M. 672, **697**.  
 Kredba, M. **200**.  
 Krestinski, W. 684, **697**.  
 Krestownikowa, W. 878.  
 Kretschmann 740, 743, 744, 753, 761, **769**.  
 Kreuser, F. **879**.  
 Kričevskij, N. 613, **632**.  
 Krieger, I. **344**.  
 Krikorian, K. S. **215**.  
 Krikork, G. **879**.  
 Kristensen, M. **200**.  
 Kristianpoller, S. 87, **200**.  
 Kritschewski, J. L. 13, 20, 21, 43, 44, 45, 57, 58.  
 Krönig 297, **344**, **346**.  
 Krogh-Lund, G. **201**.  
 Kroß, H. 19, **52**.  
 Krügelstein 573.  
 Kruijff, P. de 91, **201**, **344**, 539, **553**, **554**.  
 Krumbhaar, E. B. 2, 7, 21, 28, 58, **61**.  
 Krumwiede, Ch. 101, **201**, 249, **344**, **444**.  
 — Kohn **201**, **211**.  
 Kruse 77, 90, 165, **201**, 281, 289, 293, **344**, **351**.  
 Kuczynski, M. H. 58, 303, 319, 322, **344**.  
 Kuczynsky, M. 5, 6, 9, 14, 22, 34, 48, 58.  
 Kudicke, B. 19, 58.  
 Kühn 523.  
 Kühne 303, **343**.  
 Kürsteiner, J. **492**.  
 Küstner 309, **344**.  
 Kunh 22, 44.  
 — M. J. **879**.  
 — Ph. 500, 502, 503, 511, 523, 524, 525, 526, 527, 539, 540, 546, 547, 548, 549, 550, **554**.  
 Kukuljevic, J. v. **492**.  
 Kulescha 79, **201**.  
 Kumagai, K. 111, **201**.  
 Kunze, J. 29, **66**.  
 Kunzendorf 123.  
 Kuppelmayr 131, 132, **201**.  
 Kurlow 27, **58**.  
 Krasnow, F. **344**.  
 Kurokowa 305, **344**.  
 Kuroso, S. 45, 58.  
 Kurth 73, **201**, 235, **344**.  
 Kurth, H. 295.  
 Kuschnarjew, M. A. 18, 25, 38, 58.  
 Kusnetowsky, N. 7, 58.  
 Kutschera-Aichbergen, A. **879**.  
 Kwasniewski, St. 292, 306, **344**.  
 Kyes, P. 8, 14, 25, 27, 58.

- Lacassagne, A. 28, 31, 58.  
 Ladendorf 309.  
 Lässer, P. 566, 632.  
 Lafaille 244.  
 — A. 664, 667, 668, 689, 695, 697, 699.  
 Lagerlöf, N. 492.  
 Lahage, J. 201.  
 Lahiri 584, 636.  
 Laja, F. 607, 632.  
 Lama, Angelo 201.  
 Lamb 612, 632.  
 Lamers 273, 302, 344.  
 Lampadarios, E. 879.  
 Lancefield, R. 231, 243, 244, 245, 250, 251, 252, 307, 340, 344, 345, 352.  
 Landau 2, 3, 492.  
 Landsteiner 296.  
 — K. 164, 193, 201.  
 Lanfranchi 586.  
 Lang 237, 492.  
 — F. J. 11, 58.  
 Lange 201, 271, 345, 427, 444, 461, 493, 784.  
 — B. 271, 345.  
 — Bruno 110, 201, 779, 782, 829, 831, 859, 879.  
 — L. 783.  
 Langer 195.  
 — H. 879.  
 — M. 879.  
 Langwill 345.  
 Lannoy, L. 58.  
 Larsen, S. A. 201.  
 Lash, A. F. 260, 338.  
 Laszlo, H. 492.  
 Latif 82, 186, 203.  
 — A. 463, 464, 492.  
 Lattès, J. 28, 58.  
 Launoy 21.  
 Lavall 879.  
 Lavallo, J. 339.  
 Lavergne, V. de 186, 201.  
 Lawleß 22, 58.  
 Lawrynowicz, A. 201, 879.  
 Le Blanc, E. 323, 324, 345.  
 Leclainche 215.  
 — E. 449, 463, 464, 465, 486, 493.  
 Le Clef 12.  
 Ledingham, J. G. G. 18, 23, 38, 58.  
 Lee, W. 686, 687, 697.  
 Le Fèvre de Arric, M. 36, 59.  
 Léger, M. 874.  
 Legezynski 579, 583, 621, 632.  
 Leggat, G. 214.  
 Lehfeld, Hans 125, 201.  
 Lehmann 371.  
 — W. v. 288, 296, 299, 318, 345, 493.  
 — Walther 220, 221, 302, 345.  
 Lehndorff 271.  
 Lehr 558, 563, 564, 769.  
 Lehr, Erich 105, 135, 136, 138, 139, 201, 214.  
 — Ferd. 202.  
 Leichmann 281.  
 Leichtentritt, B. 879.  
 Leipert, W. 414, 428, 444.  
 Leites, S. 47, 59.  
 Leitner, N. 507, 554.  
 Lelong, M. 879.  
 Lemaire 669, 697.  
 — H. 879.  
 Lemberg 584.  
 Lenhartz, H. 270, 276, 298, 345.  
 — H. jr. 276, 345.  
 Lennierre, A. 202.  
 Le Noir 276.  
 Lentz 423, 444, 610, 771.  
 — Otto 126, 150, 152, 202.  
 Leonard, G. F. 651, 693.  
 Leonhardt 84, 85, 86, 87, 93, 156, 202.  
 Lepehne, G. 6, 59.  
 Lepp, F. 879.  
 Lerche 82, 202.  
 Lereboullet, P. 682, 697.  
 Leroux, Ch. 879.  
 Lèsbre, Ph. 202, 342.  
 Leschke 292, 345.  
 Lesné 669, 697.  
 Le Sondier 517.  
 Leubert 769.  
 Leuchs, J. 202.  
 Leue 202.  
 Leumann, B. H. F. 521, 553.  
 Leuret, E. 780, 879.  
 Levaditi 559, 596, 632.  
 — C. 269, 345.  
 Levens 452.  
 — E. 493.  
 — H. 493.  
 Lévesque, J. 202.  
 Levin 298, 345.  
 — J. 27, 59.  
 Levine, Max 202.  
 Levinson, S. A. 40, 62.  
 Levinthal, W. 91, 131, 202, 207, 250, 345, 347, 521, 554, 697.  
 Levy 239, 255, 302, 345.  
 Lévy, M. 120, 202.  
 — P. P. 655, 699.  
 — Bruhl, M. 21, 58.  
 Lewis, E. 216.  
 — M. R. 65.  
 — P. A. 11, 29, 30, 32, 34, 59.  
 Lewy 120, 121, 197.  
 — R. 241, 278.  
 Libmann 281, 330, 331.  
 Li, Chen-Pien 202.  
 Lichtenheld 493.  
 Lidström 427, 444.  
 Liebermeister 72, 202.  
 Lignières 81, 202.  
 — J. 783, 808, 830, 880.  
 Lincoln, W. B. 626, 632.  
 Linde, van der 404, 444.  
 Lindström 214.  
 Lingelsheim, W. v. 225, 245, 259, 278, 310, 345, 773.  
 Linnartz 753, 764, 769.  
 Linton, R. W. 22, 37, 44, 54, 59.  
 Lippmann 28, 33, 42, 59.  
 Lisgunova, A. W. 21, 59.  
 Lisse, M. W. 215.  
 Lister 391, 431.  
 Litterer 123, 214.  
 Livingston, G. S. 345.  
 Lobeck 348, 408.  
 Lockemann 237.  
 — W. G. 44, 66.  
 Lockhart, L. P. 110, 202.  
 Löde 202.  
 Löffler 81, 202, 641, 697.  
 — E. 87, 202.  
 — F. 202.  
 Löhnis, F. 281, 380, 391, 431, 501, 513, 515, 516, 530, 531, 532, 533, 535, 539, 540, 550, 554.  
 Löhr, W. 282, 288, 338, 345.  
 Loeper 202.  
 Löser 333.  
 Löw 242.  
 Löwenberg, W. 292, 345, 346.  
 Löwenhardt 322, 345.  
 Löwenstein 91, 244, 247, 291, 292, 345, 346, 647, 649, 650, 654, 656, 659, 665, 669, 671, 809, 884.  
 — E. 662, 663, 693, 694, 697, 782, 783, 880.  
 Loewenthal 83, 90, 156, 202.  
 Löwenthal, H. 35, 41, 49, 59, 60.  
 Loewenthal, W. 202, 566, 632, 654, 656, 697.  
 Loewy, L. 670, 697.  
 Loghem, J. van 153, 154, 157, 202, 203, 266, 345.  
 Loiseau, G. 664, 667, 668, 689, 695, 697, 699.  
 Lombard 436, 444.  
 Lomry 203.  
 London 27, 59.  
 Long, E. R. 880.  
 Loomis, D. 29, 30, 32, 59.  
 Lopez, C. 493.  
 Lorscheid 493.  
 Lotheissen 271.  
 Lothes 493.  
 Louis 203.  
 Louros, N. 13, 45, 59, 260, 334, 345, 346.  
 Lozano, R. A. 880.  
 Lubarsch, O. 4, 5, 6, 59.  
 Lubarski, W. A. 781, 880.  
 Lubarsky, V. 880.  
 Lubich 203.

- Lubinski, H. 203, 557, 625, 632.  
Lubovsky, J. 493.  
Lubs, Herbert E. 774.  
Lucet 356.  
Luckhardt 27.  
Luedke, H. 34, 59.  
Lütje 77, 81, 82, 85, 86, 92, 93, 94, 96, 98, 100, 126, 133, 135, 138, 144, 147, 162, 166, 170, 179, 180, 181, 202, 203.  
Luitjens 493.  
Luetscher 346.  
Lumb, J. W. 491.  
Lurie, M. 697.  
— M. B. 59.  
Lusena, M. 203.  
LuBtig, Al. 203.  
Lutz, G. 502, 540, 554.  
Luzzato 27, 40, 59.  
Lydtin, K. 779, 879.  
Lynch, Clara J. 203.  
Lyon 588, 591, 597, 607, 630.
- Maas, A. 203, 387, 444.  
Maasland, J. H. 203.  
Maassen, A. 521, 554.  
Mc Adam 78, 203.  
Macaing, M. 293.  
Macalister 147, 203.  
Mc Call 466, 491.  
Mc Callum, W. G. 230, 346.  
Mc Clelland, P. H. 52.  
Mc Clelland 25.  
Mc Cloy 254, 291, 343.  
Mac Cordock, A. 203.  
Mc Coy 291.  
Mc Ewen, A. D. 464, 480, 481, 485, 489.  
Mac Gimmes 210.  
Mc Ginn, B. 44, 57.  
Mc Gowen, J. P. 27, 61.  
Machida 187.  
Mc Intosh, C. W. 783, 885.  
Mc Junkin, F. A. 11, 59.  
Mc Kee, C. M. 25, 52.  
Mc Kendrick, A. G. 579, 632.  
Mackenzie, G. M. 346.  
Mackie 78, 203.  
— T. J. 59.  
Mc Lean, S. 880.  
Mc Leod 390, 391, 443, 444.  
Mc Nee 84.  
Madsen, Th. 34, 45, 59, 657.  
Magendie 612, 632.  
Magnusson 82, 203.  
— H. 831, 875.  
Maimstrom, V. 880.  
Majewski, W. 624, 633.  
Mallmann, W. L. 203.  
Mallory 271.  
— F. B. 15, 22, 36, 59.  
Malvoz 831, 880.  
Manalang, C. 521, 555.
- Mandelbaum, M. 230, 346.  
Manfredi 258.  
Mangel 717, 721, 769.  
Mangiarotti, A. 871.  
Manifold, I. A. 203.  
Manley, F. H. 453, 464, 493.  
Mann, M. 697.  
Manniger 482.  
Manning, Helen 204.  
Manninger, R. 77, 82, 126, 127, 128, 203, 493.  
Mansfield, Wm. 774.  
Manson-Bahr, Ph. 194.  
Manteufel 126, 201, 203, 204.  
Manuelian 572.  
Manwaring, W. H. 9, 10, 11, 18, 28, 59, 60.  
Marble, A. 36, 59, 271.  
Marchal, G. 202.  
Marchand, F. 5, 60.  
Marcuse, K. 341.  
Marek, J. 491.  
Marfan, A. B. 880.  
Margot, A. G. 11, 59.  
Mariat, P. 784, 880.  
Marie, A. 557, 559, 565, 568, 572, 573, 579, 582, 583, 585, 586, 596, 611, 612, 615, 617, 618, 633.  
Markowski 583, 621, 632.  
Marks, Lewis H. 106, 109, 110, 157, 204.  
Marmier 258.  
Marmorek 258, 259, 309, 310, 346, 370, 384.  
Marquezy 669, 697.  
Marsch 449.  
Marshall 210.  
Martin 244, 579.  
— L. 667, 668, 677, 689, 697.  
Martland, H. S. 28, 60.  
Marx 27, 575, 585, 596, 611.  
— E. 644, 697.  
Maschke 103, 197.  
Masini, A. 594, 633.  
Mason, J. 473, 474, 483, 488.  
Masourowsky, L. P. 875.  
Massini 346, 530.  
Materna, A. 77, 204.  
Maternowska, Irena 103, 204.  
Mathers, George 399, 400, 403, 407, 439, 444.  
Mathes, M. E. 13, 60.  
Mathiessen 626.  
Matsumara 147.  
Matsumoto, Kaoru 204.  
Matthes 121, 204.  
Matthiessen 633.  
Matzschita 370.  
— T. 521, 554.  
Mautner, H. 40, 60.  
Maximow, A. 5, 11, 60, 880.  
May 82, 152, 204, 712, 715, 769.  
— Ch. 189.  
— H. 204.
- May, P. M. 688, 697.  
Maya, E. 880.  
Mayer, G. 134, 156, 204.  
— Georg 204.  
— M. W. 25, 60.  
Mayser, H. 186, 204.  
Mayzner, M. 7, 55.  
Mazucchi 271.  
Meacki 38.  
Medeiros, A. de 204.  
Meersohn, J. S. 13, 43, 58, 60.  
Megrail, E. 191.  
Meier 427, 444.  
Mejlbo 284, 300, 346.  
Meleney, H. E. 19, 60, 204.  
Melick, C. O. 25, 51.  
Mello, U. 880.  
Mellon, R. R. 501, 537, 538, 539, 547, 550, 554, 555.  
Melsome, W. S. 37, 52.  
Memmesheimer, A. 6, 46, 60.  
Mendel 306.  
Menge 346.  
Mengel 297.  
Menten, Maud 204.  
Menton, J. 210.  
Mera, R. 32, 60.  
Mercer, E. M. 697.  
Mereshkowsky, S. 204.  
Merill, J. King 880.  
Mergell 194.  
Merry 560, 633.  
Meßner, Hans 151, 152, 204.  
Mestiz, W. 15, 60.  
Métalnikow 880.  
— S. 11, 60.  
Metschnikoff, E. 4, 5, 8, 9, 14, 18, 19, 24, 31, 50, 60.  
Meyer 131, 132, 142, 147, 204, 291.  
— A. 521, 536, 555.  
— C. 346.  
— E. 186.  
— F. 243, 254, 346.  
— Fr. 242, 307, 322, 323.  
— G. 698.  
— H. 14, 15, 16, 28, 33, 40, 41, 45, 49, 60, 61, 346, 672, 698.  
— K. 238, 244, 247, 282, 287, 290, 291, 292, 293, 294, 346.  
— K. F. 204.  
— Kurt 35, 60, 61.  
— L. 141, 205.  
— R. 143, 152, 205.  
— -Lülmann 767, 769.  
Meyeringh, H. 288, 346.  
Meyn, A. 448, 449, 457, 459, 461, 462, 468, 480, 482, 483, 493.  
Michaelis 509.  
Michailescu 454, 458, 460, 462, 474, 480, 482.  
Michalesco, M. 497.

- Michalka, J. 561, 564, 565, 566, **633**.  
 Michin, N. 583, 592, 596, 620, 621, 623, **633**.  
 Micseh, G. 35, 59.  
 Mießner 77, 81, 89, 96, 125, 135, 138, 160, **205**, 569, 570, 575, 577, 578, 580, 588, 592, 597, 599, 607, 611, 614, 615, 620, 623, **631**, **633**.  
 — H. 447, 448, 449, 452, 457, 459, 461, 462, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 477, 480, 481, 482, 483, 485, **493**.  
 Migay, F. J. 7, **61**.  
 Migounov 780, 782, 884.  
 Migula 370, 371, 431.  
 Mihaiesti, J. **874**.  
 Miliúška, Zofja 184.  
 Millar, W. L. **54**.  
 Miller 434, 563, **633**.  
 — C. Ph. 271, **346**.  
 — C. Ph. jr. 36, **61**.  
 Miloutine, N. 882.  
 Miralbell, M. 883.  
 Misiewicz 833, 883.  
 Miyajizu 23.  
 Mizuhara, H. **205**.  
 Mjelbo, E. 388, 441, **444**, 480, **493**.  
 Möhrke, W. **698**.  
 Möllendorf, W. v. 2, 5, **61**.  
 Moeller 880.  
 Möllers, B. 547, **555**, **698**.  
 Moersch, J. R. 45, **59**, 782, 877.  
 Mohler, J. R. 608, 609, 619, 623, 625, **633**.  
 Mohr **350**.  
 Moine, M. 880.  
 Moldovan, J. 40, **61**.  
 Moll, M. 881.  
 — Th. **205**.  
 Mollereau 355, 356, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 370, 371, 372, 373, 387, 389, 394, 399, 402, 403, **444**.  
 Moloney, P. J. 668, **698**.  
 Moltke 17.  
 — Otto 107, 109, **205**, **207**.  
 Moltzen-Nielsen 562, **633**.  
 Monagham 123, **205**.  
 Monmignant **697**.  
 Monmignot 669.  
 Monod 881.  
 Monseur 456.  
 Montessori 740.  
 Moon, V. H. **349**, **445**.  
 Morawitz 323, 330, 331, **346**.  
 Moreschi 162, **193**.  
 — C. 32, **61**.  
 Morgenroth 652.  
 Morgenroth, J. 255, 257, 303, 304, 305, 312, 315, 316, 317, 319, 320, 322, **346**, **347**.  
 Morin 290.  
 Morita, H. **493**.  
 Moritsch 271.  
 Morres 408.  
 Morris 61.  
 Morrison, L. F. 36, 37, **54**.  
 Moser, P. 242, 245, **346**, **347**.  
 Moses **769**.  
 — A. 29, **63**.  
 Moring, M. 883.  
 Motahashi, S. 27, **61**, **66**.  
 Motomura, A. 111, **201**.  
 Mouquet, A. 781, 834, 881.  
 Mouriquand, G. 781, 881.  
 Moussu 881.  
 Mozer, G. 689, **698**.  
 — M. **698**.  
 Much, H. 121, **192**, 249, 302, **347**, **350**.  
 Muckenfuß, R. 548, **552**.  
 Mudd, Emily 881.  
 Mudge, C. 285, 300, **338**.  
 — C. S. 386, 388, 389, 390, 391, 392, 431, 432, **441**.  
 Müller 133, 173, **205**, 310, 830.  
 — A. 885.  
 — Ed. **347**.  
 — E. F. 318, 319, **347**.  
 — J. 672, **698**.  
 — Kurt **205**.  
 — M. 107, 122, 135, 136, 137, 141, 144, 147, 151, 152, 154, **493**.  
 — Max **205**, **206**.  
 — R. 74, 85, 87, 90, 106, 118, 126, 158, 159.  
 — R. H. **340**.  
 — Reiner **206**.  
 — Lonsky 409, **446**.  
 Mündel, Fr. 123, 124, 188.  
 Müssemeier, F. 624, **633**.  
 Mukawa, C. 84, 86, 87, 89, 108, **200**.  
 Mulcahy, J. V. 558, 563, 597, 606, 607, 608, 609, **631**, **633**.  
 Muller, Léon **205**.  
 Mumma 133, **210**.  
 Mundel **218**.  
 Munger, B. **633**.  
 Munter 303, 322, **350**.  
 Murakami, K. 184.  
 Murat 574.  
 Murata, H. **65**.  
 — M. 6, 29, 36, **61**.  
 Muratova, K. **200**.  
 Murillo 574, 609.  
 Murphy, J. 11, 27, **61**.  
 Murray, E. G. D. 15, **61**.  
 Musante, E. 40, 41, **61**.  
 Musser, T. H. jr. 7, 58.  
 Muttermilch 559, 568, 582, 596, **633**.  
 — S. 21, **61**.  
 Nachmann, G. 256, **347**.  
 Nägeli 330, 516.  
 Nagao, K. 5, **61**.  
 Nai, D. 871.  
 Nakahara, W. 38, **61**.  
 Nakamura, O. 303, **347**.  
 Nakayami, Y. **347**.  
 Nariyoshi **337**.  
 Nassau, E. 683, 690, **698**.  
 Nasta, M. 11, 38, **61**, 881.  
 Natvig 273, 302, **347**.  
 Nauck, E. 189.  
 Neal, P. **210**.  
 Neale, V. A. **698**.  
 Neander, A. **206**.  
 Neave 78, 183.  
 Negre, L. 778, 872, 873, 874, 881.  
 Neilson, N. M. 15, **61**.  
 Neisser 263.  
 — M. 92, 121, 123, 126, 162, 174, **206**, 499, 518, 530, **555**, 683, **698**.  
 Nelis, P. 664, **698**, 881.  
 Neller, K. **498**.  
 Nelson, J. 120, **206**.  
 Nencki, M. 366, 390, **444**.  
 Neri, Filippo 111, **207**.  
 Neseni, R. **207**.  
 Netolitzky 768.  
 Neu 333, **347**.  
 Neuer, B. 333, **347**.  
 Neufeld 91, **207**, 242, 243, 245, 246, 249, 253, 255, 262, 278, 306, 307, 309, 310, **347**, 848.  
 — F. 7, 12, 14, 28, 33, 40, 45, **61**, **347**.  
 Neukirch 78, 79, 156, 160, 163, 178, **207**.  
 Neumann 11, 82, 281, 296, **345**, 371, 372.  
 Neumark 122, **207**.  
 Nevermann 605.  
 Newbold, E. 110, **216**.  
 Newnan, G. 18, 41, **57**.  
 Newton, H. F. 833, 878.  
 Nicholas 584, **636**.  
 Nichols, H. J. **207**.  
 Nicholson, F. J. 15, 37, **50**.  
 Nicolau, S. 564, **633**.  
 Nicolle 618.  
 Niedergesäß, K. 289, **347**.  
 Nielsen 465, 467, 470, 472, **494**.  
 Nieter 238, 239.  
 Nikolaeff, N. 41, **61**.  
 Nikolajewa 582, 583.  
 Ninni, C. 881.  
 Ninomiya, R. **207**.  
 Nirenstein, E. 5, **61**.

- Nishiura, S. 494.  
 Nissen, R. 5, 61, 62.  
 Nitsch 589, 611, 613.  
 — R. 296, 344.  
 Nitta, Naoshi 454, 463, 494.  
 Nobécourt 244.  
 — P. 881.  
 Nobel, E. 682, 695, 783, 874, 881.  
 Nobeles, J. de 73, 76, 77, 83, 125, 162, 176, 207.  
 Noble, J. 207.  
 Nocard 76, 82, 215, 355, 356, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 370, 371, 372, 373, 387, 389, 394, 399, 403, 444, 585.  
 Nöller, W. 477, 478, 490, 494.  
 Noetzel 13, 62.  
 Nohlen, Arno 878.  
 Noltmann 478.  
 North, C. E. 435, 444.  
 Nothmann, H. 652, 698.  
 Novy 468, 471, 478, 479, 494, 574.  
 Nuck, Kurt 126, 207.  
 Nürnberger, L. 478, 494.  
 Nungester, W. J. 541, 542, 555.  
 Nutt, M. 91, 207.  
 Nydahl 769.  
  
**Oberling, Ch. 2, 22, 62.**  
 O'Brien 75, 488.  
 — R. A. 665, 688, 698.  
 Obuchovskij, B. 834, 881.  
 Odermatt 357.  
 Öller, H. 9, 40, 62.  
 Örskov, J. 10, 11, 12, 16, 17, 62, 107, 108, 109, 144, 154, 207, 208, 502, 555, 782, 877.  
 Oesterle, P. 542, 544, 555.  
 Oesterlin, E. J. 36, 62.  
 Oette 83, 207.  
 Öttinger 716, 769.  
 Ohno 207.  
 Oikawa, K. 126, 207.  
 Okamoto, T. 207.  
 Okel, C. C. 881.  
 Okell, C. C. 348, 649, 698.  
 O'Kelly, W. D. 149, 199.  
 Okuda, K. 460, 494.  
 Okuneff, N. 5, 62.  
 Olitzki, L. 7, 57, 86, 87, 108, 126, 127, 128, 174, 207.  
 Oliver, J. 12, 62.  
 Omodeo-Zorini, F. 871.  
 O'Neill, F. I. 60.  
 Onslow 261.  
 Opie, E. L. 9, 37, 62.  
 Opitz, H. 650, 654, 656, 658, 661, 673, 684, 698.  
 Oppenheim, M. 347.  
 Oppenheimer 279, 317, 347.  
 Oppermann, Th. 466, 470, 494.  
 Orcutt, M. 339, 348.  
 Ornstein, Otto 90, 111, 156, 186, 207.  
 Orr, G. H. 494.  
 Orth 221.  
 Orzechowski, G. 208.  
 Oshikawa, K. 62.  
 Ossoinig, K. 881.  
 Ostefeld 878.  
 Ostertag, R. v. 122, 141, 149, 152, 153, 208, 494, 624, 773.  
 Ostrowsky, J. 390, 446.  
 Otto 121, 208, 559, 633.  
 — R. 652, 657, 698.  
 Ozaki, Y. 10, 12, 50, 62.  
  
 Paak 76, 193.  
 Paarmann 494.  
 Pachino 142.  
 Pagniez, Ph. 208.  
 Palante, B. L. 348.  
 Palawandow 568, 571, 579, 581, 582, 583, 633.  
 Palesa, O. 348.  
 Palfey 22.  
 Palfrey, F. 67.  
 Palmer, G. T. 387, 446.  
 Paltauf 266, 621.  
 Paneset, H. 6, 62.  
 Paoletti, A. 190.  
 Parascandolo 258.  
 Parish, H. J. 348, 649, 698, 881.  
 Parisot, J. 881.  
 Park, W. 649, 655, 656, 661, 674, 675, 685, 686, 698.  
 — W. H. 201, 255, 268, 278, 348, 780, 881.  
 — William H. 878.  
 Parker 250, 251, 353.  
 — F. 65.  
 — J. T. 13, 15, 29, 62.  
 Partearroyo, F. R. de 881.  
 Pascheco, G. 53.  
 Paschkowskij, A. 834, 881.  
 Paschen, E. 23, 62.  
 Paschkis, K. 28, 62.  
 Pasteur 468, 475, 571, 573, 574, 575, 579, 580, 582, 609, 611, 612, 613, 614, 617, 667, 782, 801.  
 Patschke, W. 284, 285, 348.  
 Patterson 608, 623, 633.  
 Patzelt 2, 5.  
 Patzig 276, 348.  
 Paulin, A. 31, 58.  
 Payne 421, 444.  
 Peckham, C. F. 84, 208.  
 Pegreff, G. 208.  
 Pehmin, G. E. 881.  
 Pepeu, F. 882.  
 Perdran, J. R. 596, 633.  
 Perfetti, L. 669, 698.  
 Pergola, M. 208.  
 Perry, A. M. 83, 84, 208.  
 — H. M. 208.  
 Pesch, K. L. 101, 103, 105, 123, 158, 197, 208, 348, 771, 774.  
 Peters 466, 469, 470, 494, 769.  
 Petersen, W. F. 40, 62.  
 Petroff 784, 867, 878.  
 — J. 208.  
 — J. R. 5, 7, 61, 62.  
 — S. A. 549, 552, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 819, 823, 824, 830, 882.  
 Petruschky 671, 698.  
 Petscherk, M. 882.  
 Pettenkofer 719, 720.  
 Pettersen, A. 18, 62.  
 Petzal, E. 29, 63.  
 Pfalz, G. 208, 348.  
 Pfannenstiel, W. 46, 62.  
 Pfaundler, M. 652, 654, 659, 660, 698.  
 Pfeiffer, H. 6, 18, 27, 62.  
 Pfeil, L. 563, 564, 565, 572, 633.  
 Pfeiler 575, 611, 614, 615.  
 — W. 77, 82, 109, 122, 123, 133, 135, 137, 160, 208, 499.  
 Pfenninger, W. 571, 633.  
 Pfortner, J. 348.  
 Philipp, E. 273, 308, 333, 334, 335, 341, 348, 351, 352.  
 Philips 558, 563, 619, 633.  
 Photinos 270.  
 Piasecka-Zeyland, E. 780, 781, 809, 882, 886.  
 Pico, C. E. 40, 62, 665, 698.  
 Pick, F. 277, 348.  
 Pickett 351.  
 Pieper 121, 209.  
 — E. 348, 685, 692, 699.  
 Piettre, Maurice 209.  
 Pilcz, Alex 209.  
 Pilot, I. 338.  
 Pincherle, A. 244, 291, 348.  
 Piorkowsky, G. 242, 323, 348.  
 Piotrowska, H. 201.  
 Pirquet, C. 783, 882.  
 — v. 242, 245, 347.  
 Pittaluga, G. 882.  
 — S. 22, 63.  
 Placidi 593, 629.  
 Plantureux, E. 570, 578, 579, 580, 592, 593, 623, 625, 633, 634.  
 Plaut 459, 494.  
 — H. C. 348.  
 Pleasance, Reg. 209.

- Plesch 28, 59.  
 Pockels, W. 656, 699.  
 Pohle 122.  
 Poix, G. 882.  
 Pokhitonova, M. 882.  
 Pokschischewski 574, 575, 599, 634.  
 Pomaret 879.  
 Pommer 498.  
 Ponfick, E. 3, 63.  
 Ponomareff 573, 634.  
 — A. W. 340.  
 Pons 882.  
 Poor 570, 572, 573, 634.  
 Pope, C. G. 686, 696, 699.  
 Portis, B. 27, 63.  
 Potter, v. 271.  
 — F. de 781, 882.  
 Prader 288.  
 Prange 409, 444.  
 Prantschoff 585, 632.  
 Prausnitz 557, 614.  
 — C. 882.  
 Precht 289.  
 Predtetschenskaja 583, 620, 631.  
 Preiß 463.  
 Preßler 81, 107, 135, 201, 209.  
 Presting 348.  
 Preußen 209.  
 Prevost, Dorothee 201.  
 Prévot, A. 297, 348.  
 Pribram 335, 348.  
 Pribram, E. 161, 209.  
 Price-Jones 185, 209.  
 Prigge 120.  
 — R. 19, 63.  
 Pringheim, H. 516, 555.  
 Pritchett 476.  
 Pritchett, Ida 110, 147, 209, 218.  
 Proescher, Fr. 494.  
 Pröscholdt, O. 355, 410, 417, 444.  
 Profé 493, 494.  
 Proskauer 810.  
 Provost, D. J. 344.  
 Prowazek 23.  
 Przygode, P. 34, 63.  
 Pulvermacher, F. 303, 328, 348, 350.  
 Puntoni, L. 209.  
 — V. 559, 560, 561, 567, 568, 569, 571, 579, 580, 581, 585, 586, 591, 593, 597, 609, 613, 617, 618, 627, 634.  
 Puppel, R. 283, 348, 376, 444.  
 Puscario 595.  
 Pussard, R. 210.  
 Pust 494.  
 Pyle, N. 209.
- Quast, G. 615, 616, 618, 619, 620, 634.
- Rabinowitsch 334, 348.  
 Radice, L. 348.  
 Radize 334.  
 Rademaeker, A. 191.  
 Raebiger 83, 210, 449, 457, 463, 494.  
 Räch 427.  
 Rahne 455, 494.  
 Rahverson, R. 876.  
 Raibow, A. 59.  
 Rambo, V. C. 699.  
 Ramon 464.  
 — G. 38, 63, 644, 653, 654, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 669, 677, 682, 684, 689, 699, 700.  
 Ramsey, G. H. 210.  
 Ramsine 579, 593, 632.  
 — S. 210.  
 Rancovitz 882.  
 Ranvier 5, 63.  
 Raßfeld 451, 456, 457, 460, 468, 471, 472, 473, 476, 477, 479, 481, 482, 484, 485, 494, 497, 498.  
 Rast, Adam 357, 358, 419, 428, 429, 444.  
 Rath 27, 63.  
 Rathmann 494.  
 Ratz, St. 494.  
 Rauth 127, 157, 183.  
 Rautmann, H. 63.  
 Ravaut 13, 66.  
 Ravenna, E. 494.  
 Ravina, A. 192.  
 Raw, Nathan 882.  
 Read 147, 211.  
 Rebrassier, R. 210.  
 Recklingshausen, v. 3, 63, 221.  
 Reed, G. B. 494.  
 Regendanz, P. 25, 43, 57, 63.  
 Régmier 494.  
 — R. 210.  
 Rehse 82, 209.  
 Reibmayr 332.  
 Reiche, F. 699.  
 Reichel 133, 210.  
 — J. 579, 584, 599, 634.  
 Reichenbach 214.  
 Reichert 296, 348.  
 Reid 421, 444.  
 Reimann 6, 48.  
 — H. A. 91, 131, 210, 316, 317, 348.  
 Reimer, M. 344.  
 Reinhard 425.  
 Reinstorf 214.  
 Reis, van der 281, 282, 348.  
 Reisinger, A. 200.  
 Reißland 137, 210.  
 Reist 309, 348.  
 Reiter, H. 34, 63.  
 — Hans 699.  
 Remlinger 557, 559, 560, 563, 565, 569, 572, 580, 585, 586, 594, 596, 598, 600, 611, 614, 620, 621, 625, 634, 635, 831, 882.  
 Renault, J. 655, 667, 677, 699, 874.  
 Renaut, J. 5, 63.  
 Repetto, R. 579, 581, 582, 635.  
 Rettger, L. 82, 191.  
 Reuben, M. S. 882.  
 Reuter 308, 494, 495.  
 Reye, E. 298, 348.  
 Rhodes, B. 36, 54.  
 Riabow 47.  
 Ribbert 3, 63.  
 Rice 101.  
 Richart, A. 876.  
 Richet, fils, Ch. 110, 210.  
 Richter 769.  
 — J. 407, 427, 428, 429, 444, 495.  
 Ridgway, Catherine 196.  
 Riebold, G. 641, 671, 699.  
 Riecke 302, 348.  
 Rieder 308, 348.  
 Riederer 444.  
 Rieger 769.  
 Riehlein 495.  
 Rieke 274.  
 Rienaecker 624, 635.  
 Ries, Minna 118, 126, 210.  
 Rietschel 719, 720.  
 Rigler, E. 27, 54.  
 Rimington 191.  
 Rimpau 12.  
 — W. 116, 121, 137, 139, 140, 156, 210.  
 Rindfleisch 221.  
 Rippel, A. 536, 555.  
 Rist 349.  
 — M. E. 833, 883.  
 Ritz, H. 492.  
 Rivallier 271.  
 Rivers 250, 271.  
 — T. M. 36, 63.  
 Roberts, E. F. 10, 29.  
 Robertson 481, 495.  
 — O. H. 25, 63.  
 — R. C. 196.  
 Robey, L. 117, 178, 188.  
 Robinson, E. 700.  
 — E. S. 218, 436, 437, 444.  
 Rochaix 560, 635.  
 — A. 239, 290, 349.  
 Rochard, C. 872.  
 Rochs, K. 256, 279, 349.  
 Rodenwaldt, E. 55.  
 Rodet 579, 580.  
 Rodier, A. 428, 441.  
 Röder, G. 409, 444.  
 Römer 35.  
 — P. 644, 645, 699.  
 Roemer, P. 883.  
 Röpke 109, 209.  
 Roepke, Margarete 883.  
 Roeßle, R. 63.

- Roger 258, **349**.  
— P. 293.  
Rogers, D. F. **218**.  
Rogers, J. C. 11, **63**.  
— L. A. 388, 431, **444**.  
Rogge 121, **210**.  
Rohonyi 473, 474.  
Rolf 126.  
Rollé, M. 780, 833, 883.  
Rolly **349**.  
Romanovsky 521.  
Romanowa, K. 46, **63**.  
Romant **341**.  
Rommeler 134, 142, **210**.  
Ronca **495**.  
Ronchi, Arm. **210**.  
Rondelli 594, **630**.  
Roots 377, 382, 388, 389, 391,  
392, 396, 412, 431.  
— E. **342, 344, 443, 444**.  
Rosen, P. 173.  
Rosenberg, A. 257, 258, 291,  
**344, 349**.  
— E. **350**.  
Rosenblatt 29, **65**.  
— A. **697**.  
Rosenfeld, S. 883.  
Rosenow, 249, 319, 320, **349**.  
— E. C. 310, **349, 395, 445**.  
Rosenstein, C. **201**.  
Rosenstern 121, **209**.  
Rosenthal 119, 120, **195**,  
239, 278, 293, 302, **333**,  
**343**.  
— F. 6, 21, 22, 29, 30, 42, 44,  
**63**.  
— W. 10, **63**.  
Rosenwaldt 22.  
Rosher, A. B. **210**.  
Roskin, G. 46, **63**.  
Rosling, E. 660, **699**.  
Rosner, Jeanne **349**.  
Roß, Al. **198**.  
— G. R. 30, **63**.  
Roth, O. 123, **210**.  
Rothe **769**.  
Rother 267, 274, 305, **349**.  
— W. **337, 349**.  
Rothermund, M. 19, **63**.  
Rothermundt 585.  
Rothfeld 722.  
Rothfeldt **769**.  
Rotky, H. 32, **63**.  
Rotter 615, 616, 618, 620,  
**634**.  
Rottgardt, A. 458, 461, 462,  
471, 475, 482, **495**.  
Roubinowitsch, J. 664, **699**.  
Rougebief, H. 883.  
Roure, H. 883.  
Rous, P. 48, **63**.  
Rousseau 883.  
Rousseu 271.  
Roux 360, 460, 463, 570, 577,  
585, 642, 667, 874.  
Rowland, F. M. **210**.  
Rubeli 401, 416, **445**.  
Rubinstein, P. L. 20, 21, **63**,  
**66**.  
Rubner **210**.  
Rudder, B. de 685, 692, 699.  
Rudert 710, **769**.  
Rudnowsky **495**.  
Rudolf, J. 282, 300, **349, 426**,  
**428, 445**.  
Rudolph 391.  
Rudowsky 455, **495**.  
Ruediger 238, 241, 283.  
— G. F. **445**.  
Ruge, C. 273, 308, 333, 334,  
335, **340, 343, 349**.  
— Heinrich 121, **210**.  
Ruggiero, F. **495**.  
Rumpel-Linz 121, **210**.  
Rupp, P. 390, 438, **441**.  
Ruppert, F. **210, 458, 471**,  
475, 482, **495**.  
Rusconi 586, **635**.  
Rusk, G. Y. 28, **63**.  
Ruß 308.  
— V. 27, **63**.  
Russel, E. A. **52**.  
Russo, Travati 572, 612.  
Rusterholz 428.  
Rybinsky, S. B. 22, **64**.  
Rychner 357, **445**.  
Sabella **495**.  
Sabin, F. R. 11, **64**.  
Sabrazès 559.  
Sacharowa 173.  
Sachs 127, **210, 302, 332, 334**,  
**342**.  
— H. **492, 652, 698**.  
— -Müke 120.  
Sachweh, P. 403, 419, **445**,  
**495**.  
Sacks, B. 2, 11, 22, **64**.  
Sadowskij, S. **349**.  
Saelhof, Cl. C. **349**.  
Sagastume, C. A. **210**.  
Saito 239, 283, 285.  
Sakai, K. 184, **200, 210**,  
**211**.  
Salazar, Martin 883.  
Saleur, H. 881, 883.  
Salge 242, 245.  
Saling, Th. 147, **211**.  
Salmon 73, 75, 76.  
Salomon 87, 188, 238, 333,  
**349**.  
Salter, R. C. 236, 282, 283,  
284, 285, **341, 349, 351**.  
Salthe, Ole **211**.  
Saltykow, S. 150, **211**.  
Salus, G. 297, 322, 323, **349**,  
395, **445**.  
Sanarelli, G. 539, **555**.  
Sanchis-Bayarri, V. 596, **635**.  
Sanctis, T. Monaldi de 883.  
Sande, v. 391, **445**.  
Sandford, A. H. **349**.  
Sanftliche **495**.  
Sanghis Bayarri 559, **632**.  
Sani 586, **635**.  
Santos, João Marques dos  
590, 605, 606, 617, 623,  
626, **635**.  
Sanz 477, 478.  
Satake, K. 883.  
— Takeshi **349**.  
Sataku 832.  
Savage, W. 75, 77, 80, 81, 83,  
84, 91, 113, 115, 118, 120,  
122, 123, 124, 129, 138,  
146, 147, 149, 162, 168,  
169, 171, **211**.  
— William G. 423, 440, **445**.  
Savchenko 258, 259.  
Savic, J. **211**.  
Sawtschenko 15, 19, **64**.  
Saxl 78, 79, **218**.  
— P. 6, 44, 46, **64**.  
Saye, L. 883.  
Scamman, L. C. 686, **699**.  
Schade **199**.  
Schäfer 333, **769**.  
Schäffer 188, **872**.  
— Kay 883.  
Schaeffer, H. 507, 517, 520,  
**552**.  
— W. 41, **66, 874**.  
Schaffer 364, 365, 373, **443**.  
Schaffler, K. **349**.  
Schanz, F. 641, **699**.  
Schaper, D. **194**.  
Schapiro, S. 58.  
Scharfe **769**.  
Scharr 772.  
Schattenfroh, R. 448, 460,  
**490, 495**.  
Scheel 877.  
— O. 883.  
Scheele, F. **495**.  
Scheib 239.  
Scheibel 452, 456.  
Schellhorn 109, **211**.  
Schenk 258.  
Schermer 81.  
Schern 134, **211**.  
— K. 564, 577, 588, 591, 619,  
625, **635**.  
Scheuber 453, 454, 457, 460,  
463, 465, 483, **497**.  
Scheurer, F. **64**.  
Scheyer, H. E. 13, 45, **59**.  
Schibayama, A. 27, **64**.  
Schick, B. 640, 644, 645, 660,  
669, 673, 674, 683, 688,  
**693**.  
Schiemann 79.  
— O. 255, **349**.  
Schiff, F. 127, 143, 162, **196**,  
**211**.  
Schiffmann, J. 27, 58, **349**.  
Schilf, F. 34, **64**.

- Schilling 769.  
 — G. S. 211.  
 — S. J. 211.  
 — V. 11, 64.  
 Schindelka 202.  
 Schittenhelm, A. 2, 40, 59, 64.  
 Schjerning, von 211.  
 — O. v. 487.  
 Schlack, H. 46, 64.  
 Schlegel 495.  
 — M. 561, 563, 635.  
 Schleich, A. 495.  
 Schlemmer, C. 495.  
 Schlesinger, A. 302, 349, 446.  
 Schlichting, H. 379, 403, 427, 445.  
 Schlingmann, A. S. 495, 579, 584, 635.  
 Schlirf, K. 84, 108, 121, 211, 315, 316, 321, 342, 349.  
 Schloßberger 195.  
 — H. 21, 42, 44, 64, 492, 781.  
 Schloßmann, A. 782, 783, 883.  
 Schmidt 651, 652, 654, 661, 663, 665.  
 — A. 17, 28, 32, 62.  
 — Adam 208.  
 — E. 495.  
 — E. A. 64.  
 — F. 123.  
 — Franz 211.  
 — G. 137.  
 — Georg 212.  
 — H. 64, 653, 656, 693, 695, 699.  
 — J. 495.  
 — P. 133, 212.  
 — W. 125, 212.  
 — Waldemar 212.  
 — -Hoensdorf 82, 212.  
 — -Kehl, L. 544, 546, 555.  
 — -Weyland 579, 583, 615, 631, 635.  
 Schmitt 156, 157, 212, 452, 495.  
 Schmitz 133, 157, 212.  
 — H. 290, 291, 349.  
 Schnauder 214.  
 Schneider 579, 584, 634, 769.  
 — R. 49, 64.  
 Schnell, Walter 701, 709, 715, 769, 770.  
 Schnieder, E. A. 780, 783, 878, 883.  
 Schnitter 123, 212.  
 Schnitzer 91, 207.  
 — R. 257, 263, 303, 304, 305, 311, 312, 315, 316, 319, 320, 346, 347, 350.  
 Schnorf, C. 424, 425, 427, 428, 445.  
 Schnürer, J. 495, 496.  
 — Josef 556, 566, 569, 574, 575, 595, 596, 597, 599, 600, 605, 608, 611, 612, 618, 620, 627, 628, 635.  
 Schnyder 428.  
 Schöbl, O. 463, 496.  
 Schöberl 456.  
 Schöchli 428, 445.  
 Schoen 559, 632.  
 Schöne 683.  
 Schönfeld, H. 290, 291, 292, 294, 346, 350.  
 Schönheit, E. W. 32, 53.  
 Schoening, H. W. 560, 569, 571, 585, 588, 590, 609, 615, 617, 619, 621, 623, 635.  
 Schöttler 403.  
 Scholz 32, 64.  
 — W. 651, 652, 653, 654, 660, 661, 663, 665, 699, 700.  
 Schoop, G. 447.  
 Schott, A. 20, 43, 44, 53.  
 Schottmüller 73, 118, 119, 121, 165, 166, 178, 185, 212.  
 — H. 220, 221, 222, 226, 234, 253, 265, 273, 276, 278, 279, 291, 297, 298, 303, 318, 319, 320, 322, 325, 329, 330, 331, 335, 337, 350, 384, 385.  
 Schrader 152, 212.  
 Schreiber, E. 649, 700.  
 — G. 883.  
 — J. 487, 496.  
 Schroeder 649.  
 — M. C. 698.  
 — M. L. 64.  
 Schrötter, H. 779, 780, 883.  
 Schüder 585.  
 Schütt 496.  
 Schütz 494, 495, 496, 629.  
 — F. 877.  
 Schütze 75, 78, 83, 84, 124, 125, 128, 129, 162, 212.  
 Schuhmacher 536, 770.  
 Schulemann, W. 5, 53, 64.  
 Schulgina, O. 191.  
 Schulten, H. 323, 324, 350.  
 Schultz, E. G. 234, 267, 350.  
 — E. W. 13, 29, 60, 64.  
 — Ernst 193.  
 — J. H. 212.  
 — -Haudt, R. 883.  
 Schultze 135, 136, 152, 212, 239, 350.  
 — A. 212.  
 Schulz, R. 427, 445.  
 Schumacher 350.  
 — J. 64, 555.  
 Schumann 423.  
 Schuster 142.  
 Schuurmans von Steckhoven, A. 883.  
 Schwabe 212.  
 Schwarz 733, 770.  
 — G. 334, 350.  
 Schwarzman 244.  
 Schwarzmann, L. 58.  
 Schweidnitz, de 212.  
 Schweinburg, F. 557, 563, 564, 565, 568, 569, 570, 572, 579, 589, 601, 612, 613, 614, 620, 622, 630, 635, 636, 782, 884.  
 Schweinitz 77, 212.  
 Schyke 187.  
 Scott, J. 460, 463, 465, 480, 481, 482, 496.  
 — W. 78, 212, 213.  
 Sdrodowski, P. 700.  
 Sears 687, 700.  
 Secretova, V. 11, 60.  
 Sedaillan, P. 243, 350.  
 Sedalliasi 881.  
 Sedan, J. 212.  
 Seelemann, M. 377, 383, 390, 391, 424, 428, 445, 459, 477, 478, 482, 494, 496, 773, 774.  
 Seidel, Julja 196.  
 Seidel, H. 880.  
 Seiferle, E. 834, 884.  
 Seiffert 80, 107, 108, 109, 118, 123, 126, 127, 128, 133, 138, 149, 159, 162, 163, 164, 171, 178, 217, 683.  
 — W. 12, 14, 16, 22, 43, 64, 152, 156, 212.  
 Seiffert 885.  
 Seifried, O. 459, 462, 477, 482, 485, 491, 563, 636.  
 Séguin 460, 471, 476, 479, 481, 483, 484, 486, 497.  
 Seigneux, v. 496.  
 Seitz 232, 233, 282, 289, 350, 455, 496, 877.  
 Sekreteva, V. 880.  
 Seligmann, E. 83, 90, 91, 157, 158, 163, 178, 212, 213, 637, 640, 674, 685, 695, 700.  
 Selter 126, 212, 213, 270, 713, 716, 717, 719, 720, 721, 728, 729, 730, 733, 769.  
 — H. 547, 549, 555, 779, 827, 832, 884.  
 Semper, Gottfried 715.  
 Semple 580, 584, 592.  
 Seravalle 590, 636.  
 Serbanescu 564, 633.  
 Sergeant, Edmond 851.  
 Serra, A. 561, 636.  
 Setta, N. 183.  
 Setti, C. 871, 884.  
 Sèze, S. de 190.  
 Shaw 438.  
 — Fr. W. 213.  
 Sheather, L. 409, 445, 771, 774.

- Sherman, J. 236, 284, 300, **351**.  
 — J. M. 388, 391, 392, 431, **445**.  
 Sherwood, N. P. **213**.  
 Shester, H. **189**.  
 Shibata, M. 126, 158, **213**.  
 — Junichiro 884.  
 Shibley 245.  
 Shiiba, Y. 126, **213**.  
 Shiwotsu, T. 29, **57**.  
 Shoji, K. **184**.  
 Shousha 91, **213**.  
 Schwartzman, G. **351**.  
 Sia, R. H. 25, **63**.  
 Sicles, G. M. **352**.  
 Siebert, O. 295.  
 Siegert, F. **700**.  
 Siegl, J. 660, 683, **700**.  
 Siegmund, H. 4, 9, 14, 24, 29, **32, 40, 65**.  
 Sienczewski 621, **636**.  
 Sievers, A. **213**.  
 Signy, A. **197**.  
 Sigwart, H. **496**.  
 — W. 302, 332, 333, **338, 351**.  
 Silberberg, M. 28, **65**.  
 Silberschmidt, W. 122, **213, 884**.  
 Silberstein, W. 173, **213, 241, 311, 315, 316, 317, 338**.  
 Silberstrom **351**.  
 Silligmüller, A. **445**.  
 Simchen **700**.  
 Simitsch, T. V. 40, **65**.  
 Simmert, U. 771, **774**.  
 Simmonds **351**.  
 Simon 28, 259.  
 Simonds, J. P. **65**.  
 Sincke, G. 4, 5, **65**.  
 Singer, E. 7, 8, 13, 14, 15, 24, **45, 46, 65, 115, 152, 185, 197, 213**.  
 Sittler 293.  
 Skaar, T. **883**.  
 Skar, Olav 374, 375, 376, 377, **378, 379, 381, 445**.  
 Skiba 477, 478.  
 Sklawunos, J. S. **65**.  
 Skoog, Th. 41, **54**.  
 Skramlik, E. v. 10. **55**.  
 Sladden, A. F. **213**.  
 Slavik 150, **213**.  
 Slooten, van 122, **213**.  
 Sluka 27, **51**.  
 Small 278.  
 Smillie, W. G. **351, 445**.  
 Smith 120, **213, 532**.  
 — A. 882.  
 — D. T. 23, 34, **65**.  
 — F. C. 608.  
 — J. **187, 199, 230, 351**.  
 — jr., J. W. **213**.  
 — N. R. **554**.  
 Smith, Th. 73, 75, 76, 81, **108, 206, 213, 385, 388, 395, 436, 437, 445, 648, 700**.  
 — W. **65**.  
 Smorodinzeff **195**.  
 Sniijders 103.  
 Snook 558, 563, **633**.  
 Snyder D. A. 38, **65**.  
 — Dorothy **203**.  
 Sobernheim 90, 91, 133, 134, **142, 143, 157, 158, 163, 213**.  
 — G. 35, 36, **65, 485, 496**.  
 Sobolewa 173, **210**.  
 Söntgen, K. **191**.  
 Sohns **496**.  
 Soldin, M. **699**.  
 Solé, A. **874**.  
 Solovieff 573, **634**.  
 Solowjowa 566, **631**.  
 — J. W. 665, **696**.  
 Sommer 690.  
 Sommerfeld 258, 259.  
 Sonnenberg 468.  
 Sonnenschein, Curt 88, 104, **105, 160, 213, 214**.  
 Soothill, V. **214**.  
 Sordelli, A. **496, 497, 498**.  
 Sorgo, J. 884.  
 Sosa, Hector **214**.  
 Souchard, L. 884.  
 Soudakewitsch, M. J. **65**.  
 Soule, M. H. **214**.  
 Spangenthal-Reichenbach 156, **214**.  
 Spanier, F. 240, **351**.  
 Spence, C. M. **494**.  
 Spengler 216.  
 — C. 295.  
 Sperling, H. 282, **351**.  
 Speyer, E. 509, **555**.  
 Spiegl, A. 449, 457, 463, 494, **496**.  
 Spitta **769**.  
 Spitzer, F. 21, 42, 44, **63**.  
 Spitzzy **769**.  
 Spray, R. 137, **214**.  
 Springert, E. **214**.  
 Spruit, C. B. **340**.  
 Ssokoloff 80, **214**.  
 Staehelin, A. 779, **872**.  
 Stahl 709, 715, 731, 732, 734, **740, 746, 754, 770**.  
 — C. A. 542, **555**.  
 Stamm, J. **555**.  
 — M. 517, 529.  
 — S. 358, **445**.  
 Standenath, F. 2, 5, 6, 18, 27, **29, 30, 51, 62, 65**.  
 Standfuß, R. 77, 78, 80, 81, **82, 92, 93, 96, 101, 109, 122, 124, 131, 132, 133, 143, 146, 148, 151, 152, 162, 166, 169, 187, 189, 192, 194, 195, 197, 205, 209, 210, 211, 212, 214**.  
 Stankowska, M. **201**.  
 Stark, Hans 396, 397, 404, **413, 445**.  
 Steck, Werner 282, 397, 402, **404, 413, 414, 415, 416, 418, 424, 445**.  
 Stedefeder 77, 78, **190**.  
 Steenberghe 577.  
 Steenken, J. 882.  
 — W. 808.  
 Steinbach 560, **636**.  
 Steinberg, B. 38, **65**.  
 — U. **351**.  
 Steinbrück 453, **496**.  
 Steinebach 137, **210**.  
 Steinhardt 570, 572, 573, **634**.  
 Stenitzer 113, **200**.  
 Stenström, O. 18, **65, 403, 445**.  
 Stephan, R. 7, **65**.  
 Stephanitz 560, **636**.  
 Stern 27.  
 — D. M. **341**.  
 — W. 93, **214**.  
 Sternberg 142, 232.  
 — C. 801, 824, **884**.  
 Stevens, F. A. 243, 245, **351**.  
 — H. **63**.  
 Stevenson 584, **636**.  
 Stever **770**.  
 Stewart, F. H. 530, **555**.  
 — F. W. 29, **65**.  
 — H. C. 123, **200, 214**.  
 Stickdorn 423, **446, 449, 456, 497**.  
 Stockmann, St. **496**.  
 Stöhr, F. 6, 46, **53**.  
 Stöltzner, W. **700**.  
 Stokes, W. **214**.  
 — W. R. **446**.  
 Stoland, D. D. **213**.  
 Stolygvo 233, **351**.  
 Stone, R. L. 15, **65**.  
 Stowell, E. C. **446**.  
 Strebel 355, 455.  
 Strehlinger 884.  
 Streicher 768.  
 Strelitz 306.  
 Strömann, R. **214**.  
 Strouse, S. 25, **65**.  
 Stuart, G. **214, 215**.  
 Stuppy, O. W. 38, **65**.  
 Sturm, E. 27, **61**.  
 Stutzer 80.  
 — M. 536, **555**.  
 Suarez, E. 41, **66, 779, 884**.  
 Sudakewitsch 19.  
 Südmersen 661, **696**.  
 Süpflé **769**.  
 — K. 423, **446**.  
 Sütterlin 80, **215**.  
 Suffa, Otto **215**.  
 Sullivan, F. L. **52**.  
 Sumi, K. 38.

- Sumyoshi 809.  
 Suranyi 323.  
 Suzuki, S. 197, 215.  
 Swatschenko 581.  
 Swift 563, 633.  
 — H. F. 247, 340, 343, 351.  
 Syssojew, Th. 66.  
 Szekely 572.  
 Szirmai 245, 247, 262, 268, 269.  
 Szokalski 27, 66.  
 Szymanowski 621, 636, 884.
- Tadewald, Th. 334.  
 Taillens, J. 884.  
 Takahashi 832.  
 Takayanagi 184, 215.  
 Takeo Tamiya 353.  
 Talliaferro 693, 700.  
 Tamaka, A. 215.  
 Tarassevitch, L. 18, 66.  
 Tarotzky 33.  
 Tartakowsky 133, 215.  
 Tataranu, I. 351.  
 Tatejama, Rintaro 334, 351.  
 Taubmann, G. 344.  
 Taut, Bruno 726, 770.  
 Tavel 245, 295.  
 Tayler, Ch. 201.  
 Taylor 82, 215, 245, 342.  
 — J. S. 199.  
 Tazawa, Y. 184, 215.  
 Tegoni, G. 884.  
 Teissier, P. 215.  
 — P. G. 293, 349.  
 Ten Broeck 82, 101, 215.  
 Ten Broeck, C. 49, 66.  
 Tennenbaum, E. 34, 58.  
 Tesdal, M. 187.  
 Tey, S. 80, 126, 215.  
 Thadewald, P. 351.  
 Thaler 332.  
 Thalmann 236, 295, 351.  
 Theiler, A. 332, 453, 455, 496.  
 Theodorescu 570, 571, 636.  
 Theodosio 564, 632.  
 Thewalt, G. 215.  
 Thiercelin 281, 289, 290, 351.  
 — -Cepede 351.  
 Thierfelder 281.  
 Thiéry, J. 558, 559, 621, 636.  
 Thomas 449, 450, 453, 455, 457, 462, 487.  
 — B. 215.  
 Thompson, K. W. 60.  
 — M. L. 66.  
 Thomsen 719, 770.  
 — O. 66.  
 Thomson 14.  
 — D. 351.  
 — R. 351.  
 Thro 247.  
 Tibbetts, Hel. 108, 213.  
 Tiberti 122, 215.
- Tichomiroff, D. 41, 61.  
 Tidy 83, 84.  
 Tiede 391, 446.  
 Tillet, W. S. 63.  
 Tillmann 451, 496.  
 Tissier 290, 351.  
 Titow 583, 592, 620, 621, 623, 633.  
 Tittsler, R. P. 215.  
 Titze 133, 215, 467, 468, 496.  
 Tixier, L. 884.  
 Tizzoni 579, 580, 598.  
 — G. 27, 66.  
 Todd, E. W. 231, 244, 252, 304, 307, 345, 351, 352.  
 — J. L. 22, 67.  
 Todorovich, K. 78, 79, 215.  
 Todorowitsch 496.  
 Töppich, G. 40, 66.  
 Togounova, A. J. 780, 782, 884.  
 Tomarkin, E. 202.  
 Toomey, J. A. 36, 54.  
 Topley, W. W. C. 83, 108, 110, 137, 144, 147, 154, 183, 215, 216.  
 Tormann 216.  
 Torrens 120, 216.  
 Torrey, J. C. 52.  
 Tosatti, D. 216.  
 Tournade, A. 19, 66.  
 Tower 30.  
 Tra baud 203.  
 Tramontano, V. 881.  
 Trask 261.  
 Trattner, K. 496.  
 Traugott, C. 332, 352.  
 Traun 835.  
 Trautmann 82, 126, 141, 216.  
 Traversa 258.  
 Trawinsky 77, 84, 85, 86, 122, 138, 144, 147, 152, 192, 199, 206, 216.  
 Trenker, A. 496.  
 Trentini, S. 216.  
 Tromsdorf 408, 410, 421, 446, 772.  
 Truche, M. 636.  
 Trussewitsch 80.  
 Tscherikower, R. S. 22, 66.  
 Tschertkow, L. 22, 55.  
 Tschistovitch, Th. 66.  
 Tschitschatschhoff 571.  
 Tsechnowitz, M. 536, 549, 555.  
 Tsekhnovitzer, M. 779, 784, 809, 811, 823, 831, 832, 885.  
 Tsuda 13, 66.  
 Tsurumi, M. 66.  
 Tudoran, Gh. 111, 185.  
 Tudoranu, G. 38, 66.  
 Tugendreich, J. 257, 304, 347.  
 Tunncliff, R. 238, 243, 245, 246, 249, 352, 533, 555.
- Turner, A. W. 469, 470, 480, 485, 496, 497.  
 — J. P. 423, 446.  
 Turpin, R. 874, 885, 886.  
 Turumi 27.
- Uchimara 482, 497.  
 Udall, D. H. 429, 446.  
 Uhlenhuth 42, 51, 55, 70, 73, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 102, 108, 109, 112, 118, 120, 123, 126, 127, 128, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 143, 144, 146, 147, 148, 152, 153, 163, 164, 178, 192, 195, 207, 211, 213, 216, 217, 352, 489, 493, 498, 552, 555.  
 — P. 830, 885.  
 Ulmer 125, 217.  
 Ulrich, W. 44, 66.  
 Umeno 574, 580, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 595, 597, 602, 617, 619, 623, 632, 636.  
 Ungermann, E. 310, 320, 328, 352.  
 Urbain 188.  
 — A. 271, 390, 446.  
 Ustupni 570, 576, 609.
- Valentine 101, 201.  
 — E. 231, 235, 249, 344, 352, 385, 444.  
 Vallée 557.  
 — H. 271, 449, 463, 464, 465, 493, 789, 838, 885.  
 Vally 580.  
 Valtis, J. 832, 872, 881.  
 Vanderlek, J. 239, 342.  
 Vanucci, D. 29, 66.  
 Vaudremer 548.  
 — A. 885.  
 Veilon 297, 352.  
 Veillon 352.  
 Veith, J. 273.  
 Velardi, F. 66.  
 Velden, von der 242.  
 Velu 592, 596, 597, 629, 636.  
 Vendeuve, A. 217.  
 Venulet, F. 217.  
 Verder, Elisabeth 217.  
 Verge, J. 517, 555.  
 Vestea, di 572.  
 Viala, J. 570, 636, 884.  
 Vidal, F. 293, 493.  
 Viereck 645, 700.  
 Viljoen, P. R. 453, 454, 457, 460, 463, 465, 483, 497.  
 Villegas 596, 629.  
 Vincent, H. 217.  
 Vitner-Rosenthal, Z. 874.

- Völker 770.  
 Vogelsang, Th. 217.  
 Voges 232, 352.  
 Vohite, Bruce 211.  
 Voigt, O. 217.  
 Volk 885.  
 Vories, R. 18, 66.
- Waddington 646.  
 Wade, W. 521, 555.  
 Wadi, W. 217.  
 Wadsworth, A. B. 18, 66, 261, 352.  
 Wätzig 770.  
 Wagener, K. 453, 459, 462, 463, 464, 482, 483, 497.  
 Wagner 78, 173, 190, 217, 414, 744, 753, 770.  
 — G. 156, 159, 518, 555.  
 — Sacharowa 210.  
 Walbum, L. E. 40, 45, 66.  
 Waldeyer 221.  
 Walker, E. W. 217.  
 Wall, Sven. 355, 374, 378, 446.  
 Wallace 261, 342, 665, 700.  
 Wallgren, A. 13, 66.  
 Walser 120.  
 Walthard, B. 23, 66.  
 Ward, Iris 217.  
 Warnecros 302, 334.  
 Warnekros 260.  
 Warringholz 451, 452, 456, 477, 482, 485, 496, 497.  
 Wasiliewski 523.  
 Wassermann, v. 35, 60, 66, 345, 347, 516, 552, 555.  
 Watson 261, 342, 665, 700.  
 — E. A. 783, 835, 885.  
 Wayson, M. E. 217.  
 Webster, J. R. 52.  
 — L. T. 108, 110, 137, 144, 147, 154, 217, 218.  
 Wechselmann, W. G. 44, 66.  
 Wegner 744.  
 Wehler 466.  
 Wehrle 600, 626, 627, 636.  
 Weichardt 557.  
 — Wolfgang 84, 218.  
 Weichel 109, 133, 141, 151, 215, 219.  
 — A. 467, 468, 496.  
 Weichardt, W. 46, 271, 272, 352.  
 Weigmann 282.  
 — F. 79, 93, 187, 218.  
 Weil 12, 78, 79, 124, 126, 127, 129, 130, 162, 163, 218.  
 Weill-Hallé, B. 874, 885, 886.  
 Weiler 497.  
 Weinberg 568, 571, 579, 581, 583.  
 — M. 352, 454, 458, 460, 462, 464, 469, 471, 473, 474, 476, 477, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 497.  
 Weinberg, W. 886.  
 Weinfeld, G. F. 670, 700.  
 Weisbrod 579, 632.  
 Weise 770.  
 Weiß 101, 218.  
 — L. 27, 29, 66.  
 Weißenbach 254, 291, 352.  
 Weißenrieder 497.  
 Weizmann, I. 44, 57.  
 Welch, H. 449, 457, 473, 474, 491.  
 Weldin, J. 202.  
 Wendt, D. v. 352.  
 — Heinz 886.  
 Went, St. 289, 290, 291, 293, 352.  
 Werdt, F. v. 497.  
 Werigo, M. 15, 66.  
 Wernicke, E. 642, 693.  
 Werthemann, A. 34, 58.  
 Wethmar 581, 582, 636, 782, 830.  
 Weyrauch 656, 695.  
 Wheeler 261, 262, 268, 343, 772, 774.  
 — Mary W. 774.  
 Wheler 491.  
 White 651, 700.  
 — B. 435, 444.  
 — J. L. 193, 218.  
 — P. B. 75, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 91, 104, 113, 115, 118, 120, 122, 123, 124, 125, 129, 130, 138, 146, 147, 162, 164, 168, 169, 171, 211, 218.  
 Whittle, C. H. 352.  
 Wichels 119, 120, 150, 218.  
 Widal 13, 66, 349.  
 Wiegert 83, 210.  
 Wieland, E. 886.  
 Wiemann 131, 132, 148, 218, 462, 605, 628, 636.  
 Wiesner, R. v. 295, 296, 352.  
 Wigand, R. 46, 66.  
 Wilbert, R. 874, 878, 886.  
 Wild, Richard 446.  
 Wilensky, L. J. 6, 46, 67.  
 Wilhelm, G. 81, 218.  
 Wilkie, A. L. 352.  
 Willems, R. 201.  
 William, H. Park 832.  
 Williams, A. 243, 352.  
 — A. W. 268, 278, 352.  
 — H. 125, 218.  
 Willis, H. S. 34, 37, 65, 67.  
 Wilson, J. 110, 160, 216.  
 — G. S. 218.  
 Wiltshcke, F. 641, 700.  
 Winslow, C. E. A. 181, 218, 387, 433, 434, 446.  
 Winter, G. 352.  
 Wintemitz, M. C. 11, 53.
- Wirsch 357.  
 Wirth 227, 234, 236, 238, 245, 255, 273, 276, 277, 282, 285, 287, 303, 309, 318, 319, 335, 352.  
 — D. 562, 564, 590, 592, 623, 627, 628, 635, 636.  
 — E. 278, 280, 352.  
 Wirz, O. 446.  
 Wisemann, W. R. 218, 219.  
 Wislocki, G. B. 31, 67.  
 Witt 449, 456, 497.  
 Withington 608, 627, 636.  
 Witte 446.  
 — J. 219.  
 Withington 120, 216.  
 Wittmaack 278, 279, 280, 353.  
 Wittmann 497.  
 Wöhner 497.  
 Wohlfeil 729, 768.  
 Wolbach, S. B. 22, 67.  
 Wolf 709, 713, 715, 718, 722, 740, 746, 754, 761, 762, 770.  
 Wolff 303, 319, 322.  
 — E. K. 14, 58, 247, 248, 344, 353.  
 — G. 103, 188, 219, 691.  
 — H. 214.  
 Wolffsberg, O. 28, 55.  
 Wollenweber 121.  
 Wollmann, E. 390, 446, 510, 555.  
 Wolpaw 111, 191.  
 Wolfers, K. L. 459, 460, 462, 497.  
 Wood, W. L. 114, 190.  
 Woodruff 886.  
 Wordley, E. 219.  
 Woronan 306.  
 Wright 249, 255, 352.  
 — H. D. 14, 67.  
 — J. C. 562, 636.  
 Wulff, E. 14, 66.  
 — F. 219.  
 Wynne 674.  
 Wyßmann 371.  
 Wyssokowitsch, W. 10, 15, 67.
- Xylander 77.
- Yamaguti, M. 248, 353.  
 Yanagisawa, S. 219.  
 Yin-Yocan, Ni 202.  
 Yoshioka 110, 201.  
 — M. 353.  
 Young, W. A. 219.  
 Yu, J. 219.  
 Yuri, Etsuo 219.
- Zacherl, H. 28, 67, 308, 353.  
 Zanelli, P. 125, 219.  
 Zangemeister, W. 267, 302, 353.

- Zangger, R. 354, 355, 357, 446.  
 Zanolli, C. 480, 482, 484, 497, 498.  
 Zechlin 770.  
 Zeh 81.  
 Zeißler, Joh. 448, 449, 452, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 464, 468, 471, 472, 473, 474, 476, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 489, 494, 498.  
 Zeitlin 620, 631, 632.  
 Zeiß, X. 569, 636.  
 Zelenski 353.  
 Zeller, H. 219, 449, 452, 457, 459, 461, 462, 463, 482, 498.  
 Zernoff, V. 219.  
 Zeyland, J. 780, 781, 886.  
 Ziegenspeck, H. 526.  
 Ziegler, M. 409, 446, 454, 483, 498.  
 Zieler 64, 752.  
 Zimmermann, C. 22, 67.  
 Zingher, A. 646, 649, 655, 661, 670, 698, 700.  
 Zingle 107, 133, 144, 147, 219.  
 Zinßer 164.  
 — H. 29, 67, 250, 251, 260, 261, 304, 343, 353.  
 Zipp, W. 22, 55.  
 Zisler 711.  
 Zizler 770.  
 Zoelch, Ph. 654, 659, 698.  
 Zoeller, Chr. 645, 664, 667, 668, 669, 677, 683, 699, 700.  
 Zoeppritz 302, 347, 353.  
 Zolog 40.  
 Zoukerman, M. 780, 784, 875.  
 Zozaya 886.  
 Zschesche, A. 636.  
 Zschokke, E. 368, 369, 370, 373, 394, 404, 414, 415, 420, 446.  
 — W. 460, 463, 464, 490, 498.  
 Zschucke 126, 203, 219.  
 Zuccarini 22.  
 Zürn 359.  
 Zuppi 612.  
 Zurukzoglu, St. 23, 67.  
 Zwick 109, 141, 151, 219, 564.  
 — W. 489.

## Sachverzeichnis.

- Abort durch Streptococcus viridans 330.  
 Abortus equi, Bacillus 81, 98.  
 — ovis, Bacillus 81, 98.  
 Abortusbacillen bei Eutererkrankung 355.  
 Abortusbacillus (Bang) 396.  
 Abwehrkräfte, celluläre, bei erworbener Immunität 16.  
 Abwehrreaktionssteigerung nach Speicherung 14.  
 Acridinfarbstoffe bei Behandlung der Streptokokkenmastitis der Rinder 424 f.  
 Adventitiazellen 5.  
 Aertrycke, Fleischvergiftungsepidemie in 73.  
 Aertrycke-Bacillentypus 73, 77.  
 Aeskulin zur Identifizierung von Enterokokken 238, 239.  
 Ätherimpfstoffe gegen Wut 594.  
 Agar 84.  
 Agglutination der Streptokokken 242.  
 Agglutinationstechnik 245.  
 Agglutininbildung in künstlich gezüchtetem Gewebe 34.  
 Agglutinine 27.  
 Aggressintheorie (Bail) 15.  
 Alizarolprobe der Milch 408.  
 Allergie 39.  
 — durch subcutane B.C.G.-Impfung 833.  
 Allergische Reaktion, Beteiligung der retikuloendothelialen Zellen an der 41, 42.  
 Almqvistsche Kugelformen der Bakterien 527, 550.  
 Alpha-, Beta- und Gamma-Streptokokken 385.  
 Alphahämolyse 386.  
 Ammoniummolybdat zum Reduktasenachweis 392.  
 Ammoniumphosphat-Ramnose mit Bromthymolblaulösung 100.  
 Amygdalinspaltung durch Streptokokken 240.  
 Anaphylaktischer Shock bei Diphtherieschutzimpfung 661.  
 Anaphylaxie 39.  
 — und Retikuloendothel 41, 42.  
 Anreicherungsverfahren bei Paratyphusstämmen 173.  
 Anthrakinonindikatoren 31.  
 Anthraxinfektion, Immunität gegen 24.  
 Antigene, Analyse der 250.  
 — bakterielle 10.  
 — flüssige, 9.  
 Antigen-Antikörperreaktion 26, 39.  
 Antigenausscheidung 18.  
 Antigeneliminierung 33.  
 Antigeninjektion in die Milz und Antikörperbildung 28.  
 Antigenwirkung, immunisierende, neben Salvarsanwirkung 42.  
 — lokale 35.  
 — auf das retikuloendotheliale System 32.  
 Antikörper im Blut 33.  
 — humorale 26.  
 — gegen Pneumokokken bei Hühnern 25.  
 Antikörperbildung 5, 7, 8, 21.  
 — in Gewebekulturen, Versuche zur 34.  
 — nach Immunisierung 28.  
 — in Leukocytenkulturen 34.  
 — nach Milzexstirpation 23.  
 — als Reflexvorgang 28.  
 — bei septischen Infektionen 32.  
 Antikörperbildungshemmung durch Blockade 29.  
 Antikörpergehalt der Organe 27.  
 Antikörperreaktionen zur Differenzierung von Streptokokken 242.  
 Antikörperwirkungen des Immunserums, koagulierende 29.  
 Antimosan 43.  
 Antilyssin 583.  
 Antitoxinbestimmungsmethode 644.  
 Antitoxinproduktion 31.  
 Antivirus 271.  
 Arbutinspaltung durch Streptokokken 240.  
 Arsenobenzolderivate 42.  
 Arthus-Phänomen 39, 41.  
 Arthrosporen bei Azobacter 531.  
 Ascitesbouillon, Streptokokkenkulturen auf 236.  
 Autogame Konjugation der Bakterien 530.  
 Autovaccination der Hunde, postinfektionelle, gegen Wut 585.  
 Auxanogenie der Bakterien 534.  
 Azotobacter agilis (Löhnis) 501, 513.  
 Azolithminlösung nach Seitz 100.  
 Babes Kochsche staubförmige Granulationen bei Wut 564.  
 Bacillenstamm „Risum-Sohn“ 83.  
 Bacillentypus „Berlin“ 80.  
 — Fleischvergifter Freiburg 80, 98.  
 Bacillus abortus equi (Smith-Kilborne) 81, 98.  
 — — ovis 81, 98, 166.  
 — Aertrycke 73, 77, 165.  
 — Bernhardt 78, 122, 165.  
 — breslaviensis (Breslaubacillen) 76, 93, 96, 100, 118, 126, 179.  
 — Chauvoei 458.  
 — enteritidis Gaertner 73, 75, 76, 93, 94, 96, 100, 104, 118, 165, 178, 179.  
 — Erdzindjan (Neukirch) 79, 98, 166.  
 — Feseri 449.  
 — fusiformis 539.  
 — gastromycosis ovis (Pararanschbrandbacillus) 471, 481.  
 — gigas 471, 484.  
 — — als Krankheitserreger 484.  
 — histolyticus 475, 483, 484.  
 — — als Krankheitserreger 484.  
 — — Morphologie, Kultur 483.

- Bacillus lacticus 281.  
 — morbificans bovis (Bauer) 80.  
 — mycoides, Formenwechsel 542.  
 — nodulifaciens Langer 81.  
 — Novyi 478f.  
 — oedematis maligni, s. Bac. oedematiens, s. Bac. Novyi (Pararäuschbrandbacillus) 469, 471, 478f., 481.  
 — — — Toxinbildung 479.  
 — parasarcophysematosus (Pararäuschbrandbacillus) 468, 481.  
 — paratyphi A 70, 94, 104, 165.  
 — — — alvei 83.  
 — — — B. 71, 94, 104, 118, 126, 165.  
 — — — C 78, 98, 104, 130.  
 — — — N 78, 79, 98.  
 — paratyphosus vituli 81.  
 — perfringens (Fraenkel-scher) 473.  
 — putrificus verrucosus 480.  
 — pyogenes bei Eutererkrankungen 355.  
 — ratti 81, 100.  
 — sarcophysematosus 458.  
 — septicus 481.  
 — suipestifer 77, 96, 100, 104, 162, 165, 179.  
 — Typ „Binns“ 84, 104, 163.  
 — — — Derby 84, 104, 163.  
 — — — „L.“ 84, 163.  
 — — — Mutton 83, 100, 104, 163.  
 — — — „Newport“ 84, 100, 104, 125, 163.  
 — — — „Reading“ 84, 100, 104, 163.  
 — — — „Stanley“ 84, 100, 104, 163.  
 — typhi gallinarum alcalifaciens 82, 98.  
 — — murium (Löffler) 81, 96.  
 — — — suis (Gläßer) 77, 98.  
 — Voldagsen 77, 78, 93, 96.  
 — Welchii 473.  
 Bacterium acidi lactici 280.  
 — cholerae suis 75.  
 — coli bei Eutererkrankungen 355.  
 — — Lithiumkultur 503.  
 — — Kultur auf normalem Nährboden 504.  
 — Güntheri 281.  
 — lactis aerogenes 281.  
 — paratyphi abortus ovis (Schermer-Ehrlich) 81, 98.  
 — pullorum 82.  
 Bacterium typhi murium 75, 76.  
 Bakteriämie, Bewertung der — für Diagnose und Prognose 328.  
 Baktericidie und Aggressinbildung des Anthraxbacillus 24.  
 Baktericidieversuch nach Schottmüller 335.  
 — bei Streptokokken 253.  
 Bakterien, Aufnahme und Verbreitung im tierischen Körper 140.  
 — — — Entwicklungskreislauf der 501.  
 — — — Filtrabilität der 547.  
 — — — der Typhus-Paratyphusgruppe 15.  
 — — — Veränderlichkeit der 301.  
 — — — Weiterentwicklung der Riesenformen 505.  
 — — — Züchtung von anaeroben 325.  
 Bakterienattraktion, chemotaktische 5.  
 Bakteriencytogenie 550.  
 Bakterienfiltrate, depressive Wirkung auf die Phagocytose 18.  
 Bakterienform, Einfluß äußerer Verhältnisse auf die 503.  
 — — — Einfluß von Salzen und Bakteriengiften auf die 506.  
 — — — als Reaktion auf Einflüsse der Umgebung 500.  
 Bakterienformveränderungen durch Bakteriophagen und Salzzusatz 510.  
 — — — und ihre Bedeutung 515.  
 — — — durch Parasiten 500.  
 Bakterienfortpflanzung, geschlechtliche und ungeschlechtliche 534.  
 Bakterienparasiten 526.  
 Bakterienplasmodien 527.  
 Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge 499f.  
 — — — Untersuchungsmethodik 501.  
 Bakterienverkleinerung in der älteren Kultur 504.  
 Bakterienzelle, Reaktionen auf äußere Bedingungen 500.  
 Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen 220f.  
 Bakteriolyseinbildung in künstlich gezüchtetem Gewebe 34.  
 Bakteriolysegehalt der Milz 27.  
 Bakteriophagen 501, 539.  
 Bakteriophagenversuch 105.  
 Bakteriophagenwirkung auf Bakterienform 510.  
 Bangscher Abortusbacillus 396.  
 Bartonelleninfektion bei entmilzten Ratten 25.  
 Baugestaltung der Volksschule 709.  
 Bauplatz für Volksschulhaus 709.  
 Bayer 205, 43, 44.  
 B.C.G., charakteristische Eigenschaften des 807.  
 — — — experimentelle Prüfung der Unschädlichkeit des 779.  
 — — — Immunitätsstudien mit 829.  
 — — — Kolonietypen R, S und O 808, 809.  
 — — — Schutzimpfungen an Hunden 797.  
 — — — an Kälbern und Großrindern 798.  
 — — — an Kaninchen 787.  
 — — — an Katzen 797.  
 — — — an weißen Mäusen 792.  
 — — — an Meerschweinchen 785.  
 — — — an Pferden 799.  
 — — — an weißen Ratten 792.  
 — — — an Ziegen 793.  
 — — — Tuberkulose-Schutzimpfung nach Calmette-Guérin 775f.  
 — — — Vaccineverteilung 828.  
 — — — Variabilität und Dissoziationsmöglichkeit des 808.  
 — — — Virulenz, Beeinflussung der, durch Tierpassagen 803.  
 Behringsche Impfstoffe, unterneutrale 655.  
 Behrings Toxin-Antitoxingemisch bei Diphtherie 647.  
 Beißsucht der tollen Hunde 558.  
 Belichtung der Schulräume 724.  
 Biochemisches Verhalten der Bakterienkulturen 92.  
 Bismutwirkung auf die Spirochäten der Weilschen Krankheit 43.  
 Blockade mit Splenektomie und Salvarsanwirkung 43.  
 Blockadeeinfluß auf die Bildung virulicider Antikörper 23.  
 — — — auf die passive Immunität 33.  
 — — — auf Streptokokkeninfektion 13.  
 Blockademethoden 6.

- Blockadeschutz gegen Trypsinvergiftung 18.  
 Blockadeversuche bei Pestinfektion 15.  
 Blockierungsmöglichkeit des retikuloendothelialen Systems 6.  
 Blut, Monocyten des 3.  
 — zur Resistenzprüfung von Streptokokken 253.  
 Blutbouillon, Streptokokkenzüchtung auf 234.  
 Bluthistiocyten 5.  
 Blutuntersuchung, kulturelle 327.  
 Blutvergiftung 132.  
 Blutwasseragar 232.  
 Blutwasseroptochinagar 256.  
 Bouillon, Wachstum des *Streptococcus agalactiae* auf 382.  
 Bradsot der Schafe 465.  
 — — Ätiologie 471.  
 — — Bekämpfung 472.  
 — — Epidemiologie und Pathogenese 470.  
 — — Impfungen 472.  
 — — Klinik 469.  
 — — Pathologische Anatomie 469.  
 — — Serumbehandlung 472.  
 — — Vaccine gegen 472.  
 — — Vorkommen bei einzelnen Tierarten 470.  
 Bradsotbacillen, Tierpathogenität 471.  
 Bradsotbacillus 471.  
 Breslaubacillen 76, 93, 96, 100, 118, 126, 151, 171.  
 Breslauinfektion bei Mäusen 16.  
 Breslauinfektionen 119, 126.  
 Buttersäurebacillen 281.  
 Buttersäuregeruch bei Rauschbrand 451.
- Calmette-Guérinsche Methodik zum Virusnachweis 23.  
 — — Schutzimpfung gegen Tuberkulose 775 f.  
 Carbolimpfstoffe gegen Wut nach Fermi 580.  
 — — nach Plantureux und Gonsalves 592.  
 — — nach Puntoni 585.  
 — — nach Semple 584.  
 — — von Umeno-Doi-Finzi 586.  
 Cervix, *Streptococcus putrificus* in der 298.  
 Chemische Agenzien, Wirkung auf Leukocyten 27.  
 Chemotherapeutischer Heilungsvorgang und Retikuloendothel 42.  
 Chinaalkaloide, Wirkung auf Streptokokken 255.  
 Chinablau-Malachitgrünagar (Bitter) 102.  
 Chinablauolke (Bitter) 100.  
 Cholangitis lenta durch *Streptococcus viridans* 276.  
 Cholecystitis durch *Streptococcus viridans* 330.  
 Cholera nostras 72.  
 Chromophile Granulationen bei Bakterien 547.  
 Clasmatocyten 3, 5, 34, 36, 37, 38, 48, 49.  
 Coli-aerogenes-Gruppe 281.  
 — — — bei Eutererkrankungen 355.  
 Colibacillen in Leber, Milz und Knochenmark 15.  
 Conidien 527.  
 Cutane und intracutane Immunisierung mit Virus fixe 596.  
 Cycloide in der Bakterienentwicklung 534.  
 Cyclogenie der Bakterien 536.  
 Cyclostadien der Bakterien 534.  
 Cystit 535.
- Dach, flaches, bei Volksschulen 715.  
 Darm- und Stuhlstreptokokken 289.  
 Deckenanstrich in Schulräumen 740.  
 Desinfektionsmittel, Widerstandsfähigkeit des *Streptococcus agalactiae* gegenüber 398.  
 Diagnostik, bakteriologische, der Paratyphusinfektion und Fleischvergiftung 172.  
 Differenzierung zwischen pathogenen und apathogenen Keimen 332.  
 Diphasische Natur der Reinkulturen 129, 130, 163.  
 Diphtherie, Kontagion und Disposition bei 639.  
 — modifizierte Anatoxine 665.  
 — natürliche und künstliche Immunität bei 640.  
 — Streptokokken, hämolytische, bei 270.  
 Diphtherieanatoxin, antigene Wirkung des 664.  
 — orale und cutane Einverleibung 669.  
 Diphtherieantitoxin 643.  
 Diphtheriebacillen, chromophile Granulationen der 547.
- Diphtheriebacillen, Loefflersche 641.  
 — tote oder lebende als Impfstoffe 671.  
 Diphtheriedisposition 639.  
 Diphtheriegift und Gegengift im Zusammenhang mit der Immunitätsfrage 641.  
 Diphtherieinfektion 642.  
 Diphtherieschutz, klinischer 645.  
 Diphtherieschutzimpfung, aktive 637 f.  
 — in Amerika 674.  
 — Anatoxinreaktion 667.  
 — Angriffspunkte der Seuchenbekämpfung 638.  
 — Berechtigung zu Impfungen in der Praxis 672.  
 — Bestimmung kleinster Gift- und Gegengiftmengen 644.  
 — Beurteilung der Ergebnisse 681.  
 — biologische Erfolge 667.  
 — biologische Grundlagen 641.  
 — biologische Indicatoren der Immunität 645.  
 — in Canada 678, 686.  
 — in Deutschland 678.  
 — epidemiologische Voraussetzungen 638.  
 — Erfolgsstatistiken 684.  
 — Erkrankungen Geimpfter 681.  
 — Formen der Durchführung 674.  
 — in Frankreich 677.  
 — Graphik 687.  
 — Grenzen des biologischen Erfolges 659.  
 — Impfreaktionen 657.  
 — Impfstoffe 646.  
 — Impftechnik 666.  
 — Konsequenzen für die praktische Diphtheriebekämpfung 692.  
 — Merkblatt für Ärzte 680.  
 — Meßmethoden von Toxin und Antitoxin 642.  
 — Nebenreaktionen 667.  
 — negative Phase 682.  
 — praktische Erfahrungen 672.  
 — die Serumkomponente im Toxin-Antitoxingemisch 660.  
 — Toxoid und Anatoxin 662.  
 — Vergleiche zwischen Toxin-Antitoxin und Anatoxin 670.  
 Diphtherietoxin 641, 642, 646.  
 — und Retikuloendothel 26.  
 — -Antitoxinflocken 653.  
 — -Antitoxingemisch 647.

- Diphtherietoxin - Antitoxingemische Auswahl und Anwendungsweise der 654.  
 — — Wesen und Wirkungsweise der 650.  
 Diphtherietoxoid 662.  
 Disposition bei Wundinfektion 269.  
 Dissoziation des B.C.G. 808, 809.  
 Distanz- und Differenzfrage bei Schulbänken 736.
- Eigenblut zur Beeinflussung der Keime 333.  
 Eiterkokken, chromophile Granulationen der 547.  
 Eiweißanaphylaxie 39, 40.  
 Eiweißstoffe, antigene 9.  
 Emulsion - Herstellung aus B.C.G.-Kulturen 828.  
 Endokard als Sitz der Infektionen 330.  
 Endokarditis 222, 268, 276.  
 Endokrine Drüsen und Antikörperbildung 28.  
 Endometriuminfektion durch Streptococcus putrificus 298.  
 Endoparasiten in Bakterien 526.  
 Endosporen bei Azobacter 531.  
 Endotoxinvergiftung 111.  
 End-pH des Streptococcus agalactiae bei Vergärung des Nährbodens 389.  
 Enteritisbacillen 76, 94, 100, 104, 118.  
 — im Darm gesunder Tiere 133.  
 — Giftbildung der 111.  
 Enteritisbakterien im Darm gesunder Mäuse 109.  
 Enterococcus (streptococcus faecalis) 224, 289.  
 — (Thiercelin) 281.  
 Enterokokken 226, 228.  
 — Aeskulinspaltung durch 238, 239.  
 — Thermoresistenz der 254.  
 Entgiftung durch retikuloendotheliale Zellen 18.  
 Entmilzung und Aktivierung des Krankheitsprozesses 22.  
 — und Blockade 7.  
 — und passive Immunität 33.  
 — und Infektion 13.  
 Entweichungsdrang der tollen Hunde 558.  
 Entwicklung, fortschreitende, der Bakterien 534.  
 Entzündung, hyperergische, 39.
- Epitheloidzellen des Tuberkels 11.  
 Ergebnisse der B.C.G.-Schutzimpfungen bei Kälbern 851.  
 Ernstsche Sedimentierprobe der Milch 410, 413.  
 Erysipel 330.  
 Erythrocytenuntergang im Retikuloendothel 9.  
 Erziehung, körperliche 706, 741.  
 Eucupin, virulenzherabsetzende Fähigkeit auf Streptokokken 304.  
 — Wirkung auf Streptokokken 257.  
 Euter, Ansiedelung des Streptococcus agalactiae im 396.  
 Euterentzündungen der Haustiere 354.  
 Euterepithel, Gegenwirkung bei Streptokokkeninfektion 414.  
 Euterseuche 359.  
 Euterstreptokokken 386.  
 — Übertragbarkeit auf Menschen 432, 772.  
 Euterstreptokokkenepidemie in Batavia 434.  
 — in Boston-Brooklyn-Manchester 433.  
 Euterveränderungen bei Streptokokkenmastitis 361.  
 Exogene Kugeln bei Bakterienkulturen auf Agar 527.
- Farbstoffverteilung im Körper 3.  
 Fensterglas, ultraviolett-durchlässiges 731.  
 Ferkeltyphusbacillen 77, 93, 98, 165.  
 Fermischer Impfstoff gegen Wut 582.  
 Fibroblastenkulturimmunisierung gegen antigene Substanzen 34.  
 Fibrocyten 3.  
 Filtrabilität der Bakterien 547.  
 Flachbau und Hochbau bei Volksschulen 713.  
 Fleischbeschau 152.  
 Fleischextraktbouillon zur Toxindarstellung 261.  
 Fleischvergiftung, der Weg vom Bakterium zur 140.  
 — Zustandekommen der 148.  
 Fleischvergiftungen 131.  
 Fleischvergiftungsbacillus, „Berlin“ 80.  
 — Freiburg 80, 98, 126, 171.  
 Fleischvergiftungsepidemie Frankenhäuser 73, 116.
- Fluranlage bei Volksschulen 717.  
 Formolimpfstoffe gegen Wut 593.  
 Formveränderungen der Bakterien durch Parasiten 500, 523.  
 — und Bakterienentwicklungskreislauf 527.  
 Fortpflanzungskörper bei Bakterien 531.  
 Fothscher Rauschbrandbaccillus 458.  
 Fraenkelscher Gasbacillus (Bac. perfringens) 462, 473, 475, 476, 484, 486.  
 — — Rolle in der Tierpathologie 477, 480.  
 Freiluftunterricht 712, 741, 752.  
 Fütterungsversuche mit lebenden Bakterien 114.  
 Funktionsprüfung des retikuloendothelialen Systems 46.  
 Fußbodenbelag in Schulräumen 740.
- Gälte der Ziegen 355, 357.  
 Gärtner-Erkrankung 121.  
 Gärtnerseuche Bacillen bei Mäusen und Ratten 147.  
 — — bei Rindern 135.  
 Gärtnerscher Bacillus 73, 76, 94, 96, 100, 104, 118, 165, 178, 179.  
 Galle zur Resistenzprüfung von Streptokokken 253.  
 Gallenblase, Enterokokken in der 292.  
 Galt, gelber 355, 771.  
 — — Erkennung 407.  
 — — Immunisierungsversuche gegen 771.  
 — — als Seuche 416.  
 — Hygienische Maßnahmen gegen den gelben 419.  
 — sporadischer und entzoischer 365.  
 Galtinfektion, Verlauf beim Tier 413.  
 Galtstreptokokken (s.a. Streptococcus agalactiae und Streptococcus mastitidis) 300.  
 — Gasbildung und andere biologische Eigentümlichkeiten 390.  
 — Hippursäurespaltung durch 393.  
 — Pathogenität der 394.  
 — Reduktionswirkung der 391.

- Galtstreptokokken, Vorkommen der 395.  
 — Wachstum auf bluthaltigen Nährböden 384.  
 Galtstreptokokkus 373.  
 — Formveränderung 380.  
 — Widerstandsfähigkeit des 397.  
 Garderoberräume in Schulen 735.  
 Gasbildung durch Streptococcus agalactiae 390.  
 Gasödem des Menschen 483.  
 Gasödem, Erreger der 447.  
 — der Haustiere 447f.  
 — seuchenhaft auftretende 448.  
 Gasödemerreger, Immunisierung gegen die 485.  
 Gasödeminfektion 452.  
 Gasödeminfektionen, sporadische 474.  
 Gebrauchsanweisung für die Schutzimpfung gegen Tuberkulose beim Rind mit B.C.G. 854.  
 Geburtswege, Paratyphusinfektion der 132, 133.  
 Gehirmpathogenität bei konsumptiver Wut 559.  
 Gelatinekultur 84.  
 Gelber Galt der Rinder (Streptokokkenmastitis) 354, 355, 356.  
 Germanin 43.  
 Geruchsbildung in den Kulturen 102.  
 Gesundheitsschädlichkeit der Milch bei Streptokokkenmastitis 363.  
 Gewebeimmunität, Mechanismus der lokalen oder 35.  
 Gewebereaktion nach Sensibilisierung mit Bakterienstoffwechselprodukten 39.  
 Gewebshistiocyten 5.  
 Ghon-Sachscher Bacillus (Pararäusbrandbacillus) 468, 481,  
 Giftbildung 111.  
 Giftbildner unter Streptokokken 259.  
 Gifte, Formveränderungen der Bakterien durch 529.  
 Giftfestigkeit, natürliche 26.  
 Glässer-Bacillen 77.  
 — Voldagsen-Bacillen 165.  
 Glycerinverreibung des Wutvirus 577.  
 Goldthiosulfatspeicherung 45.  
 Gonidangien (Löhnis) 515, 531.  
 Gonidien 531, 533, 534.  
 Gonit der Bakterien 535.  
 Gonokokkeninfektion 12.  
 Granulationen, Babes-Kochsche staubförmige, bei Wut 564.  
 — typhöse 15.  
 Großschulen 702.  
 Grundrißanordnung der Klassen 717.  
 Hackfleisch und Fleischvergiftung 148.  
 Hämatinkochblutagar 233.  
 Hämodigestion durch Streptokokken 266.  
 Hämoglobinagar 227, 231.  
 Hämoglobinopepsie durch Streptokokken 266.  
 Hämolyse durch Streptococcus pyogenes 265.  
 Hämolysinbildung in künstlich gezüchtetem Gewebe 34.  
 — nach Trypanblauspeicherung 30.  
 Hämopepsie durch Streptokokken 267.  
 Hämorrhagische Diathese bei Infektion mit Streptococcus pleomorphus 296.  
 Handwaschbecken in Schulzimmern 758.  
 Hautblockade und Cutaninfektion 38.  
 Hautimmunisierung 270.  
 Hefepilze bei Eutererkrankungen 355.  
 Heizung in Schulen 732.  
 Hepatitis, nekrotische 470, 471.  
 d'Herellesches Lysin 88.  
 — Phänomen 524, 525.  
 Heubacillen 281.  
 Hippursäurespaltung durch Galtstreptokokken 393.  
 Histiocyten 3, 12.  
 Histiocytenbeteiligung am spezifischen Granulationsgewebe 22.  
 Histologische Untersuchung der durch B.C.G. hervorgerufenen Organveränderungen 824.  
 Hitze, Verhalten der Streptokokken gegen 254.  
 Hodgkinsche Krankheit 22.  
 Höybergsche Rosolsäureprobe der Milch 408.  
 Hogcholerabacillus 73, 75, 76, 166.  
 Honigbienen-Paratyphus 83.  
 Hühnertyphusbacillus 82, 98.  
 Hunde, Schutzimpfung gegen Wut 556.  
 Hybridenbildung der Bakterien 529, 530.  
 Hygiene im modernen Volksschulhausneubau 701f.  
 Hygienische Maßnahmen gegen den gelben Galt 419.  
 Immnhämolyse, intravitale 33.  
 Immunisierung, cutane, mit Virus fixe 595, 596.  
 Immunisierungsversuche gegen den gelben Galt 771.  
 — mit Streptokokken 252.  
 Immunität, aktive 15.  
 — cellulare 35.  
 — erworbene, aktive und passive 26.  
 — lokale 36.  
 — natürliche 24.  
 — passive 37.  
 — Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für Infektion und If.  
 — bei Rindern nach B.C.G.-Impfungen 834.  
 — bei Streptokokkenmastitis 414.  
 — der Vögel gegen Pneumokokkeninfektion 25.  
 Immunitätsdauer bei Wutschutzimpfung 597.  
 Immunitätseintritt bei Lyssa-Infektion 596.  
 Immunitätsherabsetzung durch Tuscheinjektion 13.  
 Immunitätsreaktionen 29.  
 Immunitätsschutz durch Gewebeimmunität 16.  
 Immunitätsstudien mit B.C.G. 828.  
 Immunitätsvorgänge und Retikuloendothel 2.  
 Immunkörper in der Zelle 33.  
 Immunsera, Gewinnung hochwertiger 246.  
 Impfschutz durch B.C.G. 835.  
 Impfstoffverteilung der Vaccine B.C.G. 828.  
 Impfungen bei Streptokokkenmastitis der Rinder 420.  
 Impfverfahren bei Wut 573, 574.  
 — gegen Wut, abgekürztes, mit frischem vollpathogenem Virus 574.  
 Impfwut (Virus fixe-Wut) 557, 569, 578, 611.  
 — Bedeutung 616.  
 — Disposition des Impflings 614.  
 — Erscheinungen, Inkubationszeit 615.  
 — Häufigkeit 619.  
 — Ursachen 611.  
 Index, opsonischer 249.

- Indolbildung durch Streptococcus agalactiae 394.  
 Infektion, Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die If.  
 — latente und manifeste 25, 26.  
 Infektionsaktivierung durch Eingriffe am retikuloendothelialen System 25.  
 Infektionskrankheiten in der Schule 703.  
 — spezifische bakterielle 11.  
 Infektionsversuche bei Streptokokkenmastitis der Rinder 362.  
 Intoxikation bei experimenteller Typhusinfektion 16.  
 Intoxikationen, spezifische 17.  
 Inulin zur Differenzierung von Streptokokken 238, 240.  
 Inulinagar (Rüdiger) 241.  
 Inulin-Galle-Ascites-Agar-Nährboden 241.  
 Inulinnährboden, vereinfachter 241.  
 Inulins Serum (Hiß) 240.  
 Involutionsformen des Azobacter 532.
- Janusgrün in Traubenzuckerbouillon zum Reduktasenachweis 392.
- Kälberparatyphusbacillus 81, 166, 170.  
 Kala-Azar 22.  
 Kaninchenimpfungen mit B.C.G. 837.  
 Kartoffeln, Wachstum des Streptococcus agalactiae auf 384.  
 Kittscher Rauschbrandbacillus 481.  
 Klassenräume der Volksschule 716.  
 Klassenzimmer, Beschaffenheit und Einrichtung 722.  
 — der Volksschule, Größe der 719.  
 Klinik der Wut der Hunde 557.  
 Klosettanlagen in der Volksschule 760.  
 Knochenmark bei Streptococcus und Pneumokokkeninfektionen 17.  
 Knochenmarkspunktion 13.  
 Knopfbildung der Bakterien auf Raffinoseagar 90.  
 Koagulation der Milch durch Streptokokken 236.  
 Kochblutagar, Streptokokkenzüchtung auf 232.
- Kohlenhydrate zur Differenzierung von Streptokokken 237.  
 Kohlenhydratspaltung durch Streptococcus agalactiae 387.  
 Kohlensäuregehalt der Luft in Schulräumen 719, 720.  
 Kokkenaufnahme in den histiocytären Gewebeelementen 13.  
 Kolloidverteilung im Körper 3.  
 Komplementbindung bei der Streptokokkenuntersuchung 247.  
 Komplementbindungsverfahren bei Wut 566.  
 Konjunktion der Bakterien 531.  
 Krankheitsbild bei Paratyphus B., Breslau- und Gärtnerinfektion 118.  
 Kriechübungen, nach Klapp 742.  
 Kückenruhrbacillen 82, 98.  
 Kugelformen des Milzbrandbacillus 540.  
 Kugeln, exogene, in Bakterienkulturen 527.  
 Kuhnsche Bakteriophagen 526.  
 Kulminante der Bakterienspezies 534.  
 Kulturmorphologie der Bacillen 84.  
 Kupfersche Sternzellen 3, 4.  
 Kyphose und Schule 737.
- Lackmuslösung zur Milch zur Streptokokkendifferenzierung 236.  
 Lackmusmilchprobe für Streptokokken 236.  
 Lackmus-Milchzuckernutroseagar zur Differenzierung von Streptokokken 239.  
 Lähmungen der Hunde 562.  
 — bei Wut 558, 559, 562.  
 Landschulen 701.  
 Lebenskreislauftheorie der Bakterien 539.  
 Leber als Bildungsstätte der Agglutinine 27.  
 — und Milz, Abfiltration der Keime durch 16.  
 — — bei Typhus- und Paratyphusinfektionen 17.  
 — Retikuloendothel der 3.  
 Leberregel 470.  
 Lebergasbrand, seuchenhafter 477.  
 Leberveränderung nach Infektion 13.  
 Leishmania-Infektionen 22.
- Leukämie, Antikörperbildung bei 32.  
 Leukocytaire Reaktion 49.  
 Leukocyten, phagocytäre Tätigkeit der 12.  
 — und Retikuloendothelien 49.  
 — und Streptokokkenform bei Mastitis der Rinder 379.  
 Licht, künstliches, in Schulen 732.  
 Lichtverteilung in Schulräumen 716.  
 Lichtzufuhr zu Schulzimmern 730.  
 Lipoidverteilung im Körper 3.  
 Lithiumcarminverteilung im Körper 3.  
 Lithiumgewöhnung des Bacterium coli 504.  
 Lithiumkultur von Bacterium coli 503.  
 Lithiumsalz, Wirkung auf Bakterien 506.  
 Lithiumwirkung auf Bakterien bei wechselndem pH des Nährbodens 507.  
 Loefflersche Diphtheriebacillen 641.  
 Löhnische Mikrozysten 513, 514.  
 Löwensteinsche Salbe 669.  
 Lüftungsanlagen, Nachteile der 722.  
 Lufterneuerung in Schulräumen 722.  
 Luftkubus der Schulräume 720, 721.  
 Lungentuberkulose, Streptokokken bei 270.  
 Lymphangitis 329.  
 Lymphgefäße, Endothelien der 3.  
 Lymphknoten, Reticulumzellen der 3.  
 Lyse, bakteriophagische 539.  
 Lyssa (s. a. Wut) 557.  
 — Immunität der Hunde gegen 575.  
 — Impfschutz 573.  
 — Inkubationszeit 568.  
 Lyssaimmunität, Vererbung der 598.  
 Lyssavirus, abgetötetes (steriles) 568.  
 Lyssin 577.
- Mäusefütterungsversuch 105.  
 Mäusetyphusbacillen 81, 96.  
 Magendarmentzündung bei Wut der Hunde 561.  
 Magen- und Darmerkrankungen bei Fleischvergiftung 132.

- Magnesiumchloridwirkung auf Bakterien bei verschiedenem  $\mu$  des Nährbodens 509.
- Makrophagen 4, 12, 49.
- Malariapigment in Capillarendothelien und mononucleären Zellen 22.
- Mandelentzündung, Epidemie durch Euterstreptokokken 435, 436.
- Mannitvergärung durch Enterokokken 238.
- Marktmilchkontrolle 376.
- Maruyama-Bacillen 78.
- Mastitisstreptokokkus bei Tieren 299.
- Meerschweinchen-Impfungen mit B.C.G. 786, 835.
- Meningokokkenkrankungen 12.
- Meningokokkeninfektion 14.
- Meningokokkus Weichselbaum 537.
- Melker als Überträger der Streptokokkenmastitis 363.
- Metallsalzwirkung auf den Antikörpertiter des Blutes 45.
- Methämoglobinagar, Streptokokken auf 233.
- Methylenblaumilch als Nährboden für Streptococcus agalactiae 392.
- Micrococcus ovalis (Escherich) 281, 289.
- Mikrobendissoziation 539.
- Mikrocyten bei Azobacter 531, 533.
- in Bakterienkulturen 513.
- Mikrophagen 4, 12, 49.
- Milch, Gesundheitschädlichkeit bei Streptokokkenmastitis der Rinder 363.
- Reaktionsbestimmung 771.
- Verhalten gegenüber Streptokokken 286.
- Wachstum des Streptococcus agalactiae in 384.
- Zellgehalt bei Streptokokkenmastitis 408.
- Milchfarbe, Veränderung bei Streptokokkenmastitis 408.
- Milchgerinnung im Euter 357.
- durch Streptokokken 236.
- Milchgeschmack bei Streptokokkenmastitis 407.
- Milchnährbodenherstellung 392.
- Milchreaktion bei Streptokokkenmastitis 408.
- Milchsäuerung, frühzeitige, bei Streptokokkenmastitis 361.
- Milchsäurebakterien 280.
- Milchsäurestreptokokken 225, 226, 229, 236, 239, 255, 280, 282, 293.
- Milchveränderung bei Streptokokkenmastitis der Rinder 364, 408.
- Milchversiegen bei der Streptokokkenmastitis 357, 413.
- Milchzucker zur Differenzierung von Streptokokken 238.
- Milchzuckerabnahme in der Milch bei Streptokokkenmastitis 365.
- Milchzuckerbouillon zur Unterscheidung von Kokken 239.
- Milz als Abwehrorgan bei Protozoenkrankheiten 21.
- und anaphylaktischer Shock 40.
- und Tuberkuloseinfektion 11.
- Milzbrand 15.
- Milzbrandbacillen im Tierkörper 541.
- Milzbrandbacillus, Lebenskreislauf des 540.
- Milzentfernung und Antikörpertiter 27.
- Milzpulpa, Reticulumzellen des Gerüsts 3.
- Milztumor bei toxischen Infektionen 18.
- Milzveränderung nach Infektion 13.
- Mischinfektion bei Eutererkrankung 355.
- Monocyten 3.
- Monocytose im Blut bei Recurrenkrankung 19.
- Morressche Alizarolprobe der Milch 408.
- Muchsche Granula 547.
- Myceloidform der Bakterien 527, 529.
- Mych 534.
- Mychiten 534.
- Myokarditis bei Wut der Hunde 561.
- Nachimpfung der Rinder mit B.C.G. 854.
- Nähragar, Wachstum des Streptococcus agalactiae auf 383.
- Nährboden, Wirkung von Salzzusätzen auf Bakterien 503.
- Nährbouillon, Streptokokken auf 235.
- Nährgelatine beim Nachweis von Streptokokken aus dem Blut 324.
- Nährgelatine, Wachstum des Streptococcus agalactiae auf 384.
- Nährstoffarmut, Bakterienveränderungen durch 517.
- Naganainfektion 21.
- Nahrungsmittel, Paratyphusbacillen enthaltende 142.
- Nahrungsmittelinfektion durch Paratyphus-B-Bacillen 71.
- Nahrungsmittelinfektionen, paratyphöse 105.
- Nahrungsmittelvergiftungen 71.
- Negrikörperchen bei Wut 564.
- Negrinachweis bei Versuchstieren 565.
- Nekrosebacillen bei Eutererkrankungen 355.
- Neosalvarsan 41.
- Normalagglutinine, Prüfung auf 246.
- Notschlachtungen und Fleischvergiftung 148.
- Novyscher Bacillus 468, 469, 471, 475, 478 f., 484, 486.
- Ödem, malignes 474.
- Ödeme, muskuläre, bei Rauschbrand 450.
- O-Form der Bakterienkolonien 539.
- Oit 535.
- Opsonierung der Infektionserreger 12.
- Opsoninreaktion 249.
- Optochin 42.
- Wirkung auf Streptokokken 255.
- Orale Immunisierung von Meerschweinchen mit B.C.G. 837.
- Organekrose, miliare 81.
- Organveränderungen bei mit B.C.G. geimpften Tieren 803.
- Orientbeule 22.
- Pädagogische Grundlinien beim Volksschulhausneubau 704.
- Papageienpestbacillus 82, 100.
- Paracolibacillus Jensen 81.
- Pararauschbrandbacillus 452, 457, 458, 468, 471, 475, 481 f.
- Erkrankungen durch den 482.
- Morphologie, Kultur, Agglutination 481.
- Toxin 481.
- Pararauschbrandinfektion 482.

- Pararanschbrandstämme, Impfungen mit Filtraten von — gegen Bradsot 472.
- Parasiten der Bakterien 501.
- Paratyphöse Erkrankungen der Rinder 135, 136.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander 68 f.
- im Tierreich und menschliche Erkrankungen 131.
- abdominalis 74.
- A-Bacillus 70, 94, 104.
- A- und Paratyphus B-Bacillen 75.
- B-Bacillus 71, 94, 104, 118, 126, 165.
- B-Bacillus, gasloser 83.
- B-, Breslau- und Gärtnerinfektion 118.
- B-Epidemie 74.
- B-Infektionen beim Tier 138.
- C-Bacillen 78, 98, 104, 130.
- C-Fälle, Krankheitsbild 122.
- N-Bacillen 78, 79, 98.
- $\beta$ -Bacillen 79, 98, 124.
- Paratyphusbacillen 15, 16, 104, 131.
- im Darm gesunder Tiere 133.
- in Nahrungsmitteln 142.
- Paratyphusbacillus alcalifaciens oder Typus B 73.
- Paratyphusbefunde bei wilden Mäusen und Ratten 147.
- Paratyphusgruppe, Wachstum auf synthetischen Nährböden 103.
- Paratyphusinfektion der Maus 17.
- Paratyphustypen 70, 104.
- Parenchymatol bei Streptokokkenmastitis der Rinder 426, 427.
- Passagevirus 567.
- Passagewut 557.
- Pasteurvirus 568.
- Pathogenität des Gehirns bei konsumptiver Wut 559.
- Pathogenitätssteigerung des B.C.G. im Verlaufe von Passagen 866.
- Pavillonssystem bei Volksschulen 712.
- Peptonbouillon zum Streptokokkennachweis aus Blut 324.
- Peritonitis durch Streptococcus viridans 330.
- Peroxydbildung der Bakterien auf Hämatinagar 234.
- Pestinfektion, Blockadeversuche bei 15.
- Petruschkys Lackmusmolke 74.
- Pettenkoferien 523, 524, 525, 527.
- Phagocytäre Eigenschaften der Bindegewebszellen und der Blutzellen 4.
- Tätigkeit der retikuloendothelialen Zellen 30.
- Zellen und passive Immunität 33.
- Phagocytose 5, 10, 12, 13.
- der Capillarendothelien bei sensibilisierten Tieren 40.
- bei immunisierten Tieren 16.
- der Spirochäten durch Monocyten 19.
- von Tuberkelbacillen in Gewebekulturen 34.
- Phlegmone 222.
- Plasmodien- und Cystenbildung der Bakterien 527.
- Plasmoptyse 535.
- Pleomorphismus der Bakterien 516.
- — als Reaktion auf äußere Reize 517.
- Pneumokokken 225, 227, 228, 232, 233, 234, 239, 241, 256.
- atypische 312.
- Immunität der Vögel gegen 25.
- Modifikationen der 312.
- Übergang in Streptokokken 311.
- Pneumokokkenerkrankungen 12.
- Pneumokokkenimmunität, Aufhebung durch Eisenzuckerinjektion 28.
- Pneumokokkeninfektionen 14.
- und Streptokokkeninfektionen 38.
- Pneumonie durch Streptococcus pyogenes haemolyticus 270.
- Pockenvirusaffinität zum retikuloendothelialen System 23.
- Polyblasten 5.
- Polyserositis, Streptococcus viridans bei 277.
- Postinfektionelle Autovaccination der Hunde gegen Wut 585.
- Präcipitinbildung nach Immunisierung 30.
- in künstlich gezüchtetem Gewebe 34.
- nach Tuscheinjektion 30.
- Präcipitine 27.
- Präcipitinreaktion bei Streptokokken 248.
- Präinfektionelle Impfung gegen Wut nach Puntoni 586.
- Probaenogenie der Bakterien 534.
- Probakterien 537.
- Profilbildung auf Agar 84.
- Proteintherapie, unspezifische, und retikuloendotheliales System 46.
- Proteus vulgaris 281.
- Proteusbacillus 127.
- Proteusbakterien auf Hungeragar 517.
- Protoplasmaaktivierung 46.
- Protozoeninfektionen 19.
- Pseudocolibacillus Poels 81.
- Pseudotuberkulose 80.
- Psittacosebacillus Nocard 76, 82, 100.
- Puerperale Infektion, Opsoninreaktion bei 249.
- Pyocyaneuskulturfiltrate, Schutzwirkung gegen Infektion 36.
- Pyogenesbacillus bei Eutererkrankungen 355.
- Pyoimpfung bei Streptokokkenmastitis der Rinder 421.
- Pyrrholzellen 5.
- R- und S-Form der Bakterienkolonien 90, 126, 539, 542.
- Rabies, s. Lyssa und Wut.
- Rabiesvaccine 612.
- Radioaktive Substanzen, Speicherung in den Retikuloendothelien 28.
- Ramonsche Anatoxine 665.
- Flockung 653, 654, 663.
- Randschule 711.
- Rasseneigentümlichkeit bei Wundinfektion 269.
- Ratinbacillus 81, 100.
- Ratininfektion 17.
- Rauschbrand 448.
- Ätiologie 457.
- Bekämpfung 462.
- Diagnose 461.
- Empfänglichkeit der Tierarten 452.
- Epidemiologie und Pathogenese 453.
- Immunisierung 464.
- Infektionsweg 455.
- Klinik 449.
- Krankheitsverlauf 450.
- pathologische Anatomie 450.
- Verbreitung 453, 454.
- Rauschbrandbacillen 449, 452.
- Rauschbrandbacillus, Agglutination 460.
- Aggressine 460.

- Rauschbrandbacillus, Bakteriologie 458.  
 — Pathogenität 460.  
 — Toxinbildung 460.  
 Rauschbrandbekämpfung, Impffverfahren 462.  
 Rauschbranddiagnose, Komplementbindung 461.  
 — serologische Methoden 461.  
 Rauschbrandentstehung, Abhängigkeit von der Temperatur 454.  
 Rauschbrandödeme 450.  
 Receptorenanalyse von Weil und Felix 127, 128.  
 Recurrens Spirochäten, Immunität der Mäuse gegen 20.  
 Reduktionsbildung durch Streptokokken 236.  
 Reduktionswirkung des Streptococcus agalactiae 391.  
 Regenerativeinheiten und Regenerativkörper der Bakterien 531.  
 Reinigung der Schulräume 735, 741.  
 Reinzüchtigung des Streptococcus agalactiae aus Milch 384.  
 Resistenzhöhung bei Kälbern nach B.C.G.-Impfung 830.  
 Resistenzprüfung der Streptokokken 253.  
 Resistenzsteigerung gegen Infektionen durch Vorbehandlung der Haut 36.  
 — des Organismus gegen Streptokokken, durch Röntgenbestrahlung 308.  
 Respiration des blockierten Organgewebes 31.  
 Restantigene 251.  
 Reticulumzellen des Milzpulperüstes 3.  
 Retikuloendothel als funktionelles Zellsystem und Immunitätsvorgänge 2.  
 — Bedeutung des lienen und extralienen — für die Antikörperbildung 29.  
 Retikuloendotheliales System und Antikörperbildung 49.  
 — — Bedeutung für die Pathogenese des anaphylaktischen Shocks 38.  
 — — Bedeutung für den chemotherapeutischen Heilungsvorgang 42.  
 — — Bedeutung für aktive und passive erworbene Immunität 26.  
 Retikuloendotheliales System, Bedeutung für die natürliche Immunität 24.  
 — — Bedeutung für Infektion und Immunität 1f.  
 — — Bedeutung für den Verlauf verschiedener Infektionskrankheiten 9.  
 — — Begriffsbestimmung 3.  
 — — und Eiweißanaphylaxie 40.  
 — — und passive Immunität 33.  
 — — bei Milzbrand 15.  
 — — bei Trypanosomeninfektion 21.  
 — — und Vaccinevirusgeneralisierung 23.  
 Retikuloendothelien 3.  
 — bei Pneumokokkeninfektion 25.  
 Retikuloendothelienvermehrung beim Immuntier 32.  
 Retikuloendotheliotropismus der Salvarsanpräparate 45.  
 Rhagiokrine Zellen 5.  
 Rhamnosemolke 93.  
 Rhesusaffenimpfung mit B.C.G. 838.  
 Rhinosklerom 22.  
 Rickettsien in Endothelzellen 22.  
 Rinderimpfung mit B.C.G. 839.  
 Rinderrauschbrand 453.  
 Rinderrauschbrand- und Schafrauschbrandbacillen, Identität der 461.  
 Rindertuberkulosebekämpfung mit B.C.G. 864.  
 Rivanol bei Streptokokkenmastitis der Rinder 425.  
 — virulenzherabsetzende Wirkung auf Streptokokken 305.  
 — Wirkung auf Streptokokken 257.  
 Römische Methode der Antitoxinbestimmung 644.  
 Röntgenstrahlenwirkung auf Streptokokken 307, 308.  
 — nach Trypanblauinjektion 28.  
 Rosolsäureprobe der Milch 408.  
 Rotlaufbacillen, Immunität der Meerschweinchen gegen 25.  
 Rotlaufimmunisierung, verhinderte, durch Retikuloendothelschädigung 29.  
 Rückfallfieber bei entmilzten Affen 19.  
 Rückfallfieberinfektion bei splenektomierten oder blockierten Mäusen 21.  
 Rückübertragungsversuche mit B.C.G.-Impfungen 803.  
 Rugese Probe 334.  
 Ruhr der neugeborenen Lämmer 473, 477, 486.  
 — — — Bekämpfung 474.  
 Rusterholzsches Verfahren bei Streptokokkenmastitis der Rinder 428.  
 Salmonella Typ G. 83.  
 Salmonellagruppe, Differenzierung durch organische Salze 104.  
 — bei Eutererkrankungen 355.  
 — der Paratyphusbacillen 76, 78, 128, 169.  
 Salvarsan 42.  
 Salzgehalt des Nährbodens 507f.  
 Salzwirkung auf Bakterien 501, 502f., 521.  
 Sanocrysinwirkung 45.  
 Saprophyteninfektion, Immunität gegen 25.  
 Saprophytenuntergang nach Injektion 10.  
 Sauberkeit der Schulklassen 734.  
 Schädigungsprüfungen mit B.C.G. 783.  
 Schafrauschbrand 449, 456.  
 Schafseuche, Bradsot 465.  
 Scharlachstreptokokken, Agglutinabilität der 244.  
 — Präcipitinreaktion 249.  
 — Veränderlichkeit der 306.  
 Schicksche Reaktion 644, 645, 646, 655, 659.  
 Schlachttiere, intravitale und postmortale Infektion 148.  
 — Krankheiten der 72.  
 Schleimwallbildung bei Paratyphusbacillenkultur 85.  
 Schmutzverhütungsmaßnahmen in Schulen 734.  
 Schottmüllersche Zylinderagarkultur 325.  
 Schulerhygiene, persönliche, 758.  
 Schularztorganisation 753.  
 Schularztzimmer 753.  
 Schulbad 763.  
 Schulbankfrage 736.  
 Schulgarten 710, 751.  
 Schulgestühl, freies 739.  
 Schulhof der Volksschule 749.  
 Schulhygiene 706, 707.

- Schulräume der Volksschule 716.  
 Schulräumeverwendung zu schulfremden Zwecken 764.  
 Schulsysteme, Größe der 713.  
 Schultürnen 706.  
 — orthopädisches 742.  
 Schutzfunktion der Milz bei Infektion 19.  
 Schutzimpfung gegen Diphtherie, Stand der aktiven 637 f.  
 — der Hunde gegen Wut 556 f.  
 Schutzimpfungen gegen den gelben Galt 771.  
 — gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin 775 f.  
 Schutzversuche, zur Bestimmung des Antigencharakters 250.  
 Schwefelwasserstoffbildung auf Nährböden 101.  
 — durch *Streptococcus agalactiae* 390.  
 Schweinepest 73.  
 Schweinepestbacillus 126.  
 Sedimentierprobe der Milch nach Ernst 413.  
 Sekretkeimprobe, Plattenverfahren (Philipp) 333.  
 Selektan bei Streptokokkenmastitis der Rinder 427.  
 Sepsis 12.  
 — thrombophlebitische 222, 268.  
 — — durch *Streptococcus putrificus* 298.  
 Sepsisherd 329.  
 Septacrol bei Streptokokkenmastitis der Rinder 424.  
 Septicämie bei entmilzten Hühnern 21.  
 Septische Infektion durch Euterokokken 293.  
 Serodiagnose bei Paratyphuserkrankungen 176.  
 Serovaccine gegen Wut 583.  
 Serum, rabizides 566.  
 — Wachstum des *Streptococcus agalactiae* auf erstarrtem 384.  
 Serumkrankheit bei Diphtherieschutzimpfung 661.  
 Seuchenbekämpfung, Angriffspunkte der 638.  
 Shigabakterien, ovoiden Formen der 510.  
 Shock, anaphylaktischer 39.  
 Skoliosenbildung und Schulbank 737.  
 Solganol 43.  
 Speichelpathogenität bei Wut 600.  
 Speichersfähigkeit von Zellgruppen 3, 5.  
 Speichungsprozeß 5.  
 Spermit 535.  
 Spezialräume in Volksschulen 753.  
 Spirochaeta gallinarum 21.  
 Spirochäten in Lymphdrüsen 21.  
 — in der Milz 19.  
 Splenektomie, Depression der Antikörperbildung durch 29.  
 — Einfluß auf die Antikörperbildung 27.  
 — bei Trypanosomeninfektion 21.  
 — und Tuberkuloseinfektion 11.  
 Splenocyten 3.  
 Sporotrichosis 22.  
 Standardisierung der Toxine 262.  
 Standardnährboden für Streptokokken 230.  
 Staphylococcus aureus und albus in der Milch bei Euterkrankheit 355.  
 Staphylokokken bei Euterkrankungen 355.  
 Staphylokokkeninfektion 12.  
 Staupe und Wut 562.  
 Sternzellen, Kupffersche, der Leber 3.  
 Strahlenwirkung auf die Antikörperbildung 27.  
 Straßenvirus 567.  
 Streptococcus abortus equi 224, 299.  
 — acidi lactici (Grothensfeld) 281.  
 — acidominimus 430, 432.  
 — agalactiae (s. a. Galtstreptokokken und Streptococcus mastitidis) 224, 299, 371 f., 395, 430.  
 — — Biologie, Allgemeines 382.  
 — — End-pH in Kulturmedien bei Vergärung 389.  
 — — Färbung 374.  
 — — Gasbildung und weitere biologische Eigentümlichkeiten 390.  
 — — Hippursäurespaltung in Benzoessäure und Glykokoll 393.  
 — — Indolbildung durch 394.  
 — — Morphologie 373.  
 — — Nachweis 411.  
 — — Pathogenität 394.  
 — — Reduktionswirkung 391.  
 Streptococcus agalactiae, Reinkultur auf Raffinoseagar 411.  
 — — Sicherheit der bakteriologischen und kulturellen Untersuchung 412.  
 — — Verhalten gegenüber Kohlenhydraten 387.  
 — — Vielgestaltigkeit 379.  
 — — Vorkommen 395.  
 — — Wachstum auf bluthaltigen Nährböden 384.  
 — — — auf gewöhnlichen Nährböden 382.  
 — — Widerstandsfähigkeit des 397.  
 — anhaemolyticus (vaginalis) 224, 228, 277, 385.  
 — bovis A und B 430.  
 — — Jensen 431.  
 — brevis 225.  
 — conglomeratus 224, 225, 227, 235, 295.  
 — enteritidis 281.  
 — epidemicus bei epidemischer Tonsillitis 438.  
 — equi 224, 299.  
 — faecalis (*Enterococcus*) 224, 289.  
 — haemolyticus 224.  
 — — lentus 224, 228, 229, 234, 273, 385.  
 — halitus 224.  
 — Kefir 430, 432.  
 — lactis 224, 227, 229, 280, 430, 432.  
 — lanceolatus 226, 385.  
 — lapillus 224.  
 — longissimus 224, 225, 227, 229, 295.  
 — longus 225.  
 — mastitidis s. agalactiae (*Galtstreptokokkus*) 224, 299, 371, 395, 430.  
 — — contagiosae 365.  
 — — sporadicae 365.  
 — mitior s. viridans 385.  
 — mucosus 224, 226, 227, 239, 241, 278.  
 — opacus 224.  
 — pleomorphus 224, 226, 229, 295.  
 — polymorphus 224, 226, 229, 296.  
 — putrificus 223, 224, 297.  
 — pyogenes equi 224, 299.  
 — — s. erysipelatos s. haemolyticus 385.  
 — — haemolyticus 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 234, 239, 257, 265, 329.

- Streptococcus pyogenes haemolyticus-Infektion 328.
- viridans 224, 225, 226, 227, 228, 232, 233, 234, 239, 256, 274.
- — -Infektionen 330.
- Streptokokken 221.
- aerobe 265.
- Agarkultur 226.
- Agglutination 242.
- artspezifische und typenspezifische Substanz 251, 252.
- Blutagarplatten 227.
- Diagnostik 223.
- Differenzierung 224 f.
- bei Eutererkrankung 355.
- Gewebsbiologisches Verhalten 263.
- Hämoglobinagarkulturen 227.
- Hämolsinbildung der 222.
- hämolytische, sekundär, bei Diphtherie 270.
- Kultur 226.
- bei Lungentuberkulose 270.
- im Magen 288.
- allgemeine Merkmale 224.
- Morphologie 224.
- Resistenzprüfung der 253.
- saprophytische, bei Milchuntersuchungen 430.
- Serologie 242.
- spezielle Übersicht der 265.
- Variationen der 301.
- Verhalten gegenüber der bactericiden Kraft des Blutes 336.
- Weiterzucht und Konservierung von 328.
- Wirkung der Röntgenstrahlen auf 308.
- Streptokokkenkrankungen, Bakteriologie und Klinik 220 f.
- Streptokokkeninfektion 12.
- Beeinflußbarkeit durch das Retikuloendothel 45.
- Einfluß der Entmilzung auf die 13.
- lokale Immunität gegen 36.
- Streptokokkenketten, Glieder der 224.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder 354 f.
- der Rinder, anatomische Veränderungen 406.
- — Bekämpfungsverfahren mit Impfungen 420.
- — Chemotherapeutische Versuche 424.
- — Diagnose 407.
- — Eintrittspforte und Pathogenese 399.
- Streptokokkenmastitis der Rinder, verschiedene Heilverfahren 428.
- — Immunisierungsversuche 420, 771.
- — Immunität 414.
- — Infektionsversuche 362.
- — Milchveränderung bei 364.
- — Nachtrag 771.
- — pathologische Anatomie 361.
- — Reaktion des Tieres auf die Infektion 404.
- — Verlauf 413.
- — Vorbeugemaßnahmen 419.
- — Weiterverbreitung 418.
- Streptokokkennachweis aus strömendem Blut 322.
- Streptokokkus der Rindermastitis, Eigenschaften 360.
- Stutenabortbacillus 81, 98, 166.
- Suipestifer, Rezeptorenapparat 130.
- Suipestiferfälle, Krankheitsbild 122, 123.
- Supravitalfärbung 3.
- Symplasma 530, 532.
- Symplastisches Stadium der Bakterien 531.
- Syphilis bei entmilzten und blockierten Mäusen 21.
- Taurocholsaures Natrium, Streptokokkenauflösung durch 254.
- Tetanustoxin 18.
- Tetanustoxoid 662.
- Thermoresistenz der Enterokokken 254.
- Thoriumwirkung 42.
- Thrombophlebitis 330.
- Tierpathogene Streptokokken 299.
- Tierversuch bei Wutverdacht 564.
- Tiervirulenz, Streptokokkenprüfung 262.
- Tonsillitis, epidemische, durch Euterstreptokokken 434, 435, 436.
- Toxin und Antitoxin 34.
- Toxin-Antitoxinreaktion 249.
- Toxinbildung der Streptokokken 258.
- Toxine 9.
- depressive Wirkung auf die Phagocytose 18.
- natürliche Resistenz gegen 26.
- Toxinfütterungsversuche 112.
- Toxingewinnung aus Streptokokken 262.
- Toxin Speicherung in Leber, Milz und Nebennieren 18.
- Traubenzuckerwirkung auf Streptokokkenwachstum 238.
- Trehalose 101.
- Treppenanlage in Volksschulen 719.
- Trichineninfektion 22.
- Tromsdorfsche Leukocytenprobe bei Streptokokkenmastitis 421.
- Methode der Milchuntersuchung 408, 410.
- Trypaflavin 43.
- bei Streptokokkenmastitis der Rinder 424.
- Trypanosoma equiperdum 21.
- Trypanosomeninfektion 21, 43, 44.
- Tuberkelbacillus als Erreger von Eutererkrankung 355.
- Filtrabilität des 547, 549.
- Tuberkulinallergie 40.
- Tuberkulinreaktion 39.
- Tuberkulinschockverhütung durch MgCl<sub>2</sub> oder Tusche 40.
- Tuberkulöse Organveränderungen nach B.C.G. Impfungen bei Tieren 801, 867.
- Tuberkuloseschutzimpfung mit B.C.G. nach Calmette - Guérin 775 f.
- — Schlußsätze 865.
- der neugeborenen Kälber mit B.C.G. 855.
- Türen in Schulräumen 740.
- Turnen 706, 741.
- Turngeräte 747.
- Turnhallen 741.
- Turnplatz in Volksschulen 749.
- Twort-d'Herellesches Phänomen 539.
- Typendifferenzierung der Paratyphusgruppen, spezielle 165.
- Typentrennung in der Paratyphusgruppe 161.
- Typhusbacillen 15.
- filtrierbare Form der 530.
- Typhus-Paratyphus-Coligruppe, Schema der 167.
- Typhusknötchen in der Leber 15.
- Typus „Berlin“ (Fleischvergiftungsbacillus) 80.
- Fleischvergifter „Freiburg“ 80, 98.

- Überasan bei Streptokokkenmastitis der Rinder 425.  
 Überempfindlichkeitserscheinungen und Immunität 39.  
 Übertragungsversuche mit Material von mit B.C.G. geimpften Tieren 805.  
 Ultraviolettstrahlung in Schulräumen 730.  
 Unschädlichkeit der B.C.G.-Impfung der Kälber 833, 870.  
 Urkern (Mych) der Bakterien 534.  
  
 Vaccinationsprinzip mit B.C.G. 854.  
 Vaccine von Fermi 583.  
 Vaccinevirus im Blut 22.  
 Vagina, Streptococcus putrificus in der 298.  
 Variabilität und Dissociationsmöglichkeiten des B.C.G. 808.  
 Variabilität der Paratyphusgruppe 153.  
 — der Streptokokken 301.  
 Varianten oder Varietäten des Paratyphusbacillus 170.  
 Varietäten des Milzbrandbacillus 540.  
 Verfohlen, seuchenhaftes, Erreger des 81.  
 Vergiftungszeichen bei Nahrungsmittelinfektion 111.  
 Vermehrungskörper bei Azobacter 531.  
 Versuchstiere, Verhalten der, nach Einverleibung von B.C.G. 779.  
 Verwendungsstoffwechsel der Bakterien 103.  
 Verwurzelung der Bakterienkolonie im Nährboden 88.  
 Vibrio Metschnikoff 523.  
 Vibrionen 529.  
 Vibrionenentwicklung auf Lithiumagar 505.  
 Viridansbakteriämie bei Diphtherie 330.  
 Virostadium der Bakterien 536.  
 Virulenz- oder Baktericidieversuch von Schottmüller 335.  
 Virulenzabschwächung der Streptokokken 304.  
 Virulenzhöhung der Streptokokken 309.  
 Virulenzgrad des B.C.G. 808.  
 Virulenzprobe, direkte, mikroskopische 333.  
 Virulenzsteigerung des B.C.G. durch Passagen 866.  
 Virulenzuntersuchungen 331.  
  
 Virus, erhitztes, bei Wutschutzimpfung 595.  
 — fixe 567.  
 — — Abschwächungs- und Abtötungsverfahren des 580.  
 — — Impfung mit 574.  
 — — -Impfung, Dosierung 614.  
 — — -Stamm 611.  
 — der Hundewut 557.  
 Virusinfektionen 22.  
 Viruslatenz bei Wut 558, 559.  
 Virus Sassari gegen Wut 582.  
 Virussträger infolge der Impfung mit Virus fixe 619.  
 — infolge nachträglicher Infektion mit Straßenvirus 620.  
 Vitalfärbung 3, 5.  
 Voldagsenbacillen 171.  
 „Voldagsen“-Fälle, Krankheitsbild 122.  
 Volksschulhausneubau, Baugelände und Baugestaltung 709.  
 — Einrichtungen zur persönlichen Schülerhygiene 758.  
 — Hygiene im 701.  
 — Klassenzimmer 722.  
 — Klosettanlagen 760.  
 — pädagogische Grundlinien 704.  
 — Pavillonsystem 712.  
 — Räume für körperliche Erziehung und Freiluftunterricht 741.  
 — Schulbad 763.  
 — Schulhof und Turnplatz 749.  
 — Schulräume, Flure und Treppen 716.  
 — — zu schulfremden Zwecken 764.  
 — Spezialräume 753.  
 Vorkriegsschulhaus 704.  
 Vucin, Wirkung auf Streptokokken 257.  
  
 Wachstumshemmung der Streptokokken durch Röntgenstrahlen 308.  
 Wachstumstypen der Bakterien (Mellon) 537.  
 Wallbildung auf dem Nährboden 85, 86.  
 Wandanstrich in Schulräumen 740.  
 Wandbeschaffenheit der Schulzimmer 730.  
 Wanderdrang der tollen Hunde 558.  
 Wasserblau-Metachromgelb-agar nach Gaßner 101.  
  
 Wasserstoffionenkonzentration des Nährbodens 507.  
 — bei Vergärung des Nährbodens durch Streptococcus agalactiae 389.  
 Wassertrinken der Schulkin-der 759.  
 Weiderauschbrand 455.  
 Weil-Felixsche Receptorenanalyse 128.  
 Weilsche  $\beta$ -Infektionen 124.  
 — Krankheit 43.  
 — Spirochäten 22.  
 Weiß-Stämme (Paratyphus) Wolhynien und Albanien 79, 98.  
 Widerstandskrafterhöhung bei Rindern nach B.C.G.-Impfung 834, 868.  
 Wundgasödem, Heilungsversuche und Bekämpfung 485.  
 Wundgasödemerreger 452.  
 Wundinfektionen, Disposition und Rassen-eigentümlichkeiten 269.  
 Wundinfektionskrankheiten 221, 269.  
 Wut, s. a. Lyssa.  
 — abortive 558.  
 — Ätherimpfstoffe 594.  
 — Ausheilung künstlicher 563.  
 — Carbolimpfstoffe nach Fermi 580.  
 — — nach Plantureux und Gonsalves 592.  
 — — nach Puntoni 585.  
 — — nach Semple 584.  
 — — nach Umeno-Doi-Finzi 586.  
 — klinische Diagnose 563.  
 — Formolimpfstoffe 593.  
 — örtliche Immunisierung (Haut, Gehirn) 595.  
 — Immunität durch Einverleibung von abgetötetem Virus 579.  
 — Impfung mit abgeschwächtem oder totem Virus 578.  
 — Impfung mit vollvirulentem, haltbar gemachtem Virus 577.  
 — Impfverfahren und experimentelle Begründung 573, 574.  
 — abgekürztes Impfverfahren mit frischem vollpathogenem Virus 574.  
 — konsumptive 559.  
 — künstliche, bei Tieren 561.  
 — larvierte, atypische 560.  
 — latente 559.  
 — paralytische 560.

- Wut, Pasteurvirus 568, 569.  
 — postinfektionelle Immunsierung 576.  
 — präinfektionelle Impfung nach Puntoni 586.  
 — Prüfung der Immunität 599.  
 — rasende und stille 557.  
 — rekurrende, intermittierende, remittierende 559.  
 — Schutzimpfung der Hunde gegen 556 f.  
 — Sicherheit der Erkennungs- und Unterscheidungsmittel 561.  
 — Speichel-, Drüsen-, Darmvirus 567.  
 — stille 558.  
 — Straßenvirus 567.  
 — bei Tieren, Klinik 557.  
 — Vererbung der Immunität 598.  
 — Virus, fixe 567.  
 Wutformen, atypische, bei gebissenen Hunden 622.
- Wutformen bei Hunden, epidemiologische Bedeutung der einzelnen 561.  
 Wutschutzimpfung der Hunde, Begriffsbestimmung, Klinik, Virus 557.  
 Wutschutzimpfung der Hunde, Einwände und Bedenken gegen die 610.  
 — — Ergebnisse in der Praxis 600.  
 — — Geschichte 573.  
 — — Immunitätsdauer 597.  
 — — Immunitätseintritt 596.  
 — — und Öffentlichkeit 623.  
 — — individuelle Schäden 623.  
 Wutvirus, Begriffsbestimmungen für das 566.  
 — Einzelimpfung mit vollpathogenem, frischem 575.  
 — Entwicklungskreise 572.  
 — Haltbarmachung des 577.  
 — Virulenz 568.
- X-Bacillen (Weil-Felix) 127.  
 Yatren bei Streptokokkenmastitis der Rinder 427.  
 Zahncaries, Milchsäurestreptokokken bei 289.  
 Zeißlersche Züchtungsmethode für Anaerobier 448, 480.  
 Zellapparat, retikuloendothelialer 2.  
 Zentralnervensystem und Antikörperbildung 28.  
 Ziegeneuterentzündung 355, 356.  
 Zinnoberspeicherung in den Kupferschen Sternzellen 3.  
 Züchtung anaerober Bakterien 325.  
 Zylinderagarkultur, Schottmüllersche 325.

# Inhalt der Bände I—XI.

## A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.  
— Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.  
— Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.  
— Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, XI, 68—219.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Fitzgerald, J. G., Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.  
— Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.  
— Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhus-immunisierung, 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.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.  
— s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.

- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1—108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 und 771 bis 774.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödeme-erkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641 bis 706.
- Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, XI, 220—353.
- Lewin Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266—310
- Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488 bis 560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedlungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, Richard, und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1—102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenzaproblem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Nilzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Prausnitz, Carl (Breslau), Die Standardisierung von Heilsenen, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen IX, 124.

- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Miebner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen; V, 751—790.
- Stüpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutztes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems) Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

## B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- von 1914—1921, R. Doerr-Basel, V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauch-

- organen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- Blut, s. Kältehäoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette - Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkuloseschutzimpfung.
- Carcinom, s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Dourine, s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Eiterreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie, rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189 bis 270.
- Epidemiologie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Filarien, s. Würmer.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen

- zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gasödeme der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- Hämoglobinurie, paralytische, VII, 221.
- Haustiere, Gasödeme der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- Immunität, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere eißweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Impfstoff, Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaprobem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaprobem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E.

- Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Koch-Weeks-Bacillen:
- — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirschfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kratzer, s. Würmer.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Leberegelkrankheit, A. Koegel (München), VIII, 266 bis 310.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungenebel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lympe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
- im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien. Mikroorganismen, s. Bakterien.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedelungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.

- Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- Peripneumonie des Rindviehs, s. Lungenseuche.
- Perlsucht, s. a. Rindertuberkulose.
- Pest, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—387.
- Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weeksche Bacterium, s. Koch-Weeksches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
- Piroplasmen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
- Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.
- Pleuropneumonia contagiosa bovum, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrans, s. Malaria.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221 bis 228.
- Schutzimpfung gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637 bis 700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775 bis 886.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impf-

- stoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu—, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heileren serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken, s. Bakterien.
- Streptokokkenerkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Tetanus, s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Tierkrankheiten, bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Tröpfchen- und Staubeinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Tuberkulose, praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- - Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Serodiagnostik (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tularämie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Tumoren, s. a. Krebsforschung.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Ultraviole Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- „United States Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
- Neuere Arbeiten über Variola und—, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.

- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über—, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung s. Immunität.
- Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen) VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wohnungen s. Neusiedelungen.
- Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini VII, 306.
- Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413—414.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.