

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS  
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. WOLFGANG WEICHARDT  
ERLANGEN

SECHSTER BAND

MIT 32 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG  
BERLIN HEIDELBERG GMBH

1924

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

Copyright 1924 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1924  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1924

ISBN 978-3-642-90548-3      ISBN 978-3-642-92405-7 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-642-92405-7

## Zur Einführung.

Im vorliegenden Bande behandeln Otto und Munter die zur Zeit im Vordergrund des Interesses stehende „Bakteriophagie“. Alle bis in die letzte Zeit hinein über diese Erscheinung vorliegenden Veröffentlichungen sind kritisch besprochen und übersichtlich zusammengestellt. Man gewinnt mehr und mehr den Eindruck, daß diese Untersuchungen, weit über die ursprüngliche Fragestellung hinaus, befruchtend wirken.

Ebenso hat Pfannenstiel die in der Weltliteratur vorliegenden ausgedehnten Versuche, eine Serodiagnostik der Tuberkulose zu ermöglichen, gesammelt. Diese Bestrebungen haben ja im letzten Jahre wieder erneutes Interesse erregt.

Wesentlich schien es, die Arbeiten, welche mit soviel Erfolg zur ätiologischen und diagnostischen Klärung der Trypanosomenkrankheit der Beschälseuche geführt haben, von fachmännischer Seite zu besprechen. Dahmen zeigt, daß die auf Grund der neuzeitlichen Hilfsmittel der Serodiagnose durchgeführten Feststellungen der Veterinärpolizei die Möglichkeit in die Hand geben innerhalb weniger Wochen den Umfang der Epizootieen festzustellen. Gerade auf veterinärärztlichem Gebiete sind ja die praktischen Erfolge der Epidemiologie oft greifbarer als auf dem Gebiete der Humanmedizin. Können doch hier die notwendigen Maßnahmen vielfach rücksichtsloser und durchgreifender ausgeführt werden. Aus der 2. Bearbeitung Dahmens über die Lungenseuche des Rindviehes geht hervor, daß die Kenntnis dieser sehr interessanten Erkrankung, die von filtrierbaren Erregern hervorgerufen wird, durch neuere Arbeiten wesentlich gefördert worden ist.

Wichtig erschien es ferner, daß die Fülle der Veröffentlichungen, die in den letzten Jahren über die Coccidieninfektion erschienen sind, für die Fachgenossen in übersichtlicher Form dargestellt wurde. v. Wasielewski, dem diese Forschung so viel verdankt, hat sich der Mühe unterzogen dieses Kapitel in präziser Form, den neuesten Erkenntnissen entsprechend, darzustellen.

Knorr hat an der bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen über die Beziehung des Pfeifferschen Influenzabacillus zum Koch-Weekschen Bacterium Erfahrungen gesammelt und über die interessanten Verhältnisse der sogenannten „Wuchsstoffe“ für diese Erreger. Er hat die in der gesamten Weltliteratur zerstreuten Arbeiten über diese Fragen mit großer Sorgfalt zusammengestellt.

Graetz arbeitete das ungeheure Schrifttum über die biologische Spezifität der Organantigene durch und beschreibt die daraus sich ergebenden Tatsachen und Probleme ebenfalls kritisch und übersichtlich.

Erlangen, im Oktober 1923.

**Der Herausgeber.**

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. <b>Otto</b> , Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Richard und <b>Munter</b> , Dr. Hans, Bakteriophagie. (d'Herellesches Phänomen.) . . . . .	1
II. <b>Pfannenstiel</b> , Dr. W., Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) . . . . .	103
III. <b>Dahmen</b> , Dr. Hans, Beschälseuche . . . . .	233
IV. <b>Dahmen</b> , Dr. Hans, Die Lungenseuche des Rindviehs. . . . .	281
V. v. <b>Wasielowski</b> , Prof. Dr. Th., Fortschritte der Coccidienforschung. (Mit 15 Abbildungen) . . . . .	305
VI. <b>Knorr</b> , Priv.-Doz. Dr. M., Das Koch-Weekssche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus. (Mit 17 Abbildungen). . . . .	350
VII. <b>Graetz</b> , Priv.-Doz. Dr. Fr., Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiete der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie . . . . .	397
VIII. <b>Otto</b> , Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Richard und <b>Munter</b> , Dr. Hans, Bakteriophagie (Nachtrag) . . . . .	592
Namenverzeichnis . . . . .	612
Sachverzeichnis . . . . .	631
Inhalt der Bände I—VI . . . . .	646

# I. Bakteriophagie.

(d'Herellesches Phänomen.)

Von

**Richard Otto und Hans Munter-Berlin.**

## Inhalt<sup>1)</sup>.

	Seite
I. Literatur Überblick bis zu Twort und d'Herelle; Bezeichnung und Darstellung . . . . .	1
II. d'Herelles Grundversuch; Bakteriophagentheorie. Lysine Turros. Lysozym	
A. Flemings . . . . .	10
III. Die „bakteriophage“ Lyse . . . . .	12
IV. Fundorte des Lysins . . . . .	15
V. Lysin aus „Bakterien allein“ . . . . .	19
VI. Methodik . . . . .	24
A. Gewinnung des Lysins . . . . .	24
B. Nachweis . . . . .	25
C. Auswertung . . . . .	31
D. Steigerung der Wirksamkeit . . . . .	33
E. Fehlerquellen . . . . .	34
F. Konservierung des Lysins . . . . .	36
VII. Das bakteriophage Lysin und die Bakterien . . . . .	37
VIII. Einheit und Spezifität . . . . .	45
IX. Taches vièrges . . . . .	49
X. Verhalten des Lysins gegen physikalische und chemische Eingriffe . . . . .	51
XI. Verbleib des Lysins im Körper (nach experimenteller Applikation) . . . . .	58
XII. Veränderungen der Bakterien durch das Lysin. Resistente und lysinogene Keime . . . . .	59
XIII. Antilysin . . . . .	66
XIV. Immunität . . . . .	73
XV. Natur des Lysins . . . . .	82
XVI. Schlußbetrachtungen . . . . .	92
XVII. Literaturverzeichnis . . . . .	97

## I. Literatur-Überblick bis zu Twort und d'Herelle; Bezeichnung und Darstellung.

Im Jahre 1917 machte d'Herelle Mitteilungen über einen gegen Ruhrbacillen antagonistisch wirkenden und die Bakterienfilter passierenden Mikroben. Er berichtete, daß er bei Ruhrrekonvaleszenten das Zusammenfallen des Ver-

<sup>1)</sup> Abgeschlossen im April 1923. Ein Nachtrag wird am Schlusse des Bandes erscheinen.  
Ergebnisse der Hygiene. VI. 1

schwindens der Ruhrkeime im Stuhl mit dem Auftreten eines invisiblen Lebewesens festgestellt habe. Dieser sei ein obligater „Bakteriophage“, was besagen sollte, ein auf Kosten der Bakterien lebender Parasit. Sein Parasitismus sei streng spezifisch, doch könne er sich allmählich durch Gewöhnung auf verschiedene Keime einstellen. Es schien ihm — zunächst bei der bacillären Dysenterie —, daß neben einer vom befallenen Organismus ausgehenden homologen, antitoxischen Immunität noch eine heterologe, antimikrobielle Immunität bestehe, welche durch den neuen, antagonistisch wirkenden Mikroorganismus erzeugt würde. So kam er zur Aufstellung seiner „Bakteriophagen“-Theorie, die dem von ihm beobachteten Phänomen der Bakterienauflösung, welches später in der Literatur vielfach als „d’Herellesches Phänomen“ bezeichnet ist, nicht nur eine auf die Dysenterie beschränkte, sondern eine allgemeine Bedeutung zusprach (vgl. S. 11).

Diese Theorie hat wohl mehr als das erwähnte Phänomen selbst die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Arbeiten d’Herelles gelenkt. Die Erscheinung einer „übertragbaren Bakterienauflösung“ hätte wohl weniger überrascht; denn es lagen — wie ein kurzer Überblick lehrt — bereits eine Reihe älterer Beobachtungen über ähnliche, die Bakterien *in vitro* schädigenden und auflösenden Stoffe vor, deren serienweise Fortführung bis dahin allerdings nicht genügend beachtet war. Anfangs erblickte man die Ursache dieser Schädigung, insbesondere, soweit sie als Wachstumshemmung zu erkennen war, in einer Erschöpfung des Nährbodens an Nährsubstanzen. Indessen hatte man bereits lange vor d’Herelle erkannt, daß es eine Art „Selbstverdauung“ der Bakterien gäbe, bei der andere, und zwar spezifisch thermolabile Momente die entscheidende Rolle spielten. Die Entstehung dieser Stoffe mußte mit dem Wachstum bzw. dem Zerfall der Bakterien im Zusammenhang stehen, weil ihre Wirksamkeit von der Menge der in der Kultur vorhandenen Keime abhängig war.

Bei der großen Bedeutung, welche die Arbeiten über die Autolyse der Bakterien für die „Bakteriophagenforschung“ haben, sei auf diese hier näher eingegangen.

Bereits 1892 hatten Kruse und Pansini das Verschwinden der Pneumokokken in älteren Bouillonkulturen, deren Wachstum aufgehört hatte, beschrieben. Sie sahen bei solchen Kulturen — bei anderen Bakterien war dies weniger deutlich — an Stelle der zuerst bestehenden Trübung mit geringerem Bodensatz die Bouillon sich klären, ohne daß der Bodensatz sich wahrnehmbar vermehrte.

Die ersten Autoren, welche den Zerfall und die Wachstumshemmung der Bakterien direkt dem Vorkommen spezifischer thermolabiler Substanzen zuschrieben, waren Emmerich und Löw (1899).

Löw beobachtete, daß Bakterienmischkulturen, welche (nach dem Resultat der Gelatineplattenkulturen) den *B. pyocyaneus* in vorherrschender Zahl enthielten, dicke Bakterienhäutchen an der Oberfläche und ein reichliches Bakteriensediment bildeten; beide wurden bei längerem Stehen fast vollständig aufgelöst. Diese Erscheinung trat besonders deutlich auf, wenn man in Abständen von 3 Tagen die Kulturen schüttelte und dadurch die Häutchen zerriß. Sie sanken zu Boden und bildeten sich dann 6—8 mal wieder von neuem. Danach entsprach jedoch der Bodensatz nicht mehr der Gesamtmenge aller zerstörten Häutchen. Sie waren also aufgelöst. Mikroskopisch fanden sich in dem Boden-

satz außer sehr vereinzelt Stäbchen nur feinkörnige, mit Fuchsinlösung sich färbende Massen, welche als Zerfallsprodukte der Bacillen aufzufassen waren, sodann runde, sich nicht färbende, wahrscheinlich aus Fett bestehende Tröpfchen und außerdem noch verschiedenartige Krystalle.

R. Emmerich sah in Bouillonkulturen von Schweinerotlaufbacillen nach kurzer Zeit eine Agglutination der Bakterien eintreten, wobei sich die anfangs gleichmäßig verteilten Bacillen zu schleimigen Massen am Boden des Reagensglases zusammenballten. Während die Bouillon anfangs wie durch feinste Krystalle gleichmäßig getrübt erschien, klärte sie sich nach 2—3 Tagen auf, und am Grunde des Reagensglases saß ein kaum linsengroßes Häufchen von Bacillen, die beim Schütteln wie ein Konvolut ineinander verschlungener und verklebter feinsten Fasern in der Flüssigkeit flottierten, wobei die schleimige Fasermasse noch am Boden festhielt. Übertrug Emmerich von der überstehenden Flüssigkeit etwa 1 cm mit Teilen des agglutinierten Bodensatzes in eine neue Bouillonprobe, so wurde (bei 25°) in immer kürzerer Zeit ein agglutiniertes Bodensatz gebildet, der aber der Menge nach viel geringer war als der erste. Nach 2—3 maliger Wiederholung war schließlich weder Trübung noch Bodensatzbildung überhaupt mehr nachweisbar; die Bacillenmasse wurde nahezu vollständig bis auf mikroskopische, kaum mehr wahrzunehmende Partikelchen gelöst. Mitunter — nach häufiger Übertragung größerer Mengen — wurden die Bacillen vollständig gelöst und die Übertragung der Kultur gelang nun nicht mehr.

Emmerich und Löw erblickten die Ursache dieser Erscheinungen in bakteriolytischen Enzymen; sie weisen auf eine Beobachtung von R. Hartig hin, nach der selbst höhere Organismen, wie Pilze, ein Enzym liefern können, das die älteren Partien des Pilzmycels radikal auflösen kann.

Ähnliche Beobachtungen einer Bakterienauflösung durch Fermente wurden auch von anderen Seiten gemacht.

Gamaleia gewann 1899 aus Milzbrandbacillen und anderen Bakterien durch die Behandlung mit destilliertem Wasser ein die Bakterienstämme auflösendes Ferment. Fällte er die wirksamen Stoffe mit Essigsäure und brachte den Niederschlag mit Ammoniak in Lösung, so verwandelte das so behandelte Agens eine Bakterienemulsion in 6—12 Stunden in eine durchsichtige Flüssigkeit von kaum merkbarer Trübung. Aus dieser gelösten Bakterienmasse konnte er nach dem gleichen Vorgang das bakterienlösende Ferment gewinnen.

Auch Malfitano, der 1910 die Spontanbakteriolyse bei Milzbrandbacillen beobachtete, führte sie auf die Anwesenheit einer proteolytischen Diastase in der Bakterienzelle zurück. Brachte er von einer 24 Stunden alten Agarkultur Bakterien in destilliertes und sterilisiertes Wasser und bebrütete dieses bei 30—50°, so sah er, wie sich nach einigen Stunden die Bakterien auflösten und Formen bildeten, wie sie den sonstigen Auflösungsstadien zu eigen waren. Die Flüssigkeit, in der die Auflösung vor sich ging, war reich an Diastasen. Erhitzte er nun solche Bakteriengemische  $\frac{1}{2}$  Stunde auf 65°, so hielten sich die Bakterien in ihr lange unaufgelöst. Fügte er jedoch zu solchen erhitzten Gemischen ein wenig Flüssigkeit von nicht erhitzten hinzu, so trat wiederum rasch Bakterienauflösung ein. Langsamer ging dieser Auflösungsprozeß in physiologischer Kochsalzlösung vor sich, noch mehr wurde er verzögert, wenn die Flüssigkeit reich an Peptonen und Eiweißstoffen war.

Im Hinblick auf später zu erwähnende Beobachtungen d'Herelles sei hier gleich noch bemerkt, daß Malfitano und Strada (1905) auch schon über eine „Antiprotease“, die neben den proteolytischen Fermenten in den Milzbrandkulturen auftrat, berichtet haben.

Danysz stellte (1900) ebenfalls Autolyse bei Milzbrandbacillen durch Eigenfermente fest; Rattenserum (besonders bei Verdünnung mit destilliertem Wasser) begünstigte die Ausscheidung und Wirksamkeit des von den Bakterien gelieferten Ferments.

Bekannt ist die von Marmorek (1902) beobachtete Erscheinung, daß sich die in eine filtrierte Streptokokkenbouillon neu eingesäten Streptokokken meist nicht vermehren, selbst wenn die ersten Streptokokken in der Bouillon vor der Filtration nur kurze Zeit gezüchtet waren, daß dagegen in einer solchen filtrierten Bouillon andere Bakterien, z. B. Staphylo- und Pneumokokken, gedeihen und sich vermehren können.

Lode entdeckte (1903) gelegentlich einen Kokkus, der auf *Mikrococcus tetragenus* und auf andere Mikroorganismen einen antagonistischen Einfluß ausübte. Wenn er nämlich den Kokkus auf frisch besäte Platten in Form von Impfstreichen auftrug, so bildeten sich um dieselben Hemmungskreise. Wir führen diese Beobachtung hier an, trotzdem Lode auf Grund weiterer Versuche (mit keimfrei filtrierten Bouillonkulturen, welche lehrten, daß das wirksame Prinzip bei 60° beeinträchtigt, aber erst bei längerdauernder Wirkung völlig aufgehoben wurde), davon Abstand genommen hat, von einem Enzym zu sprechen. Auch hat er einen dialysierbaren Körper in den Händen gehabt. Trotzdem kann es sich in diesem Falle um die gleichen Substanzen wie bei den obigen Autoren gehandelt haben.

Zum Thema Spontanklärung ist noch zu bemerken, daß, wie d'Herelle erwähnt, im Laboratorium von Haffkine wiederholt beobachtet ist, daß sich Pestkulturen im Laufe weniger Stunden aufhellten, so daß die Flüssigkeit fast völlig klar wurde. Da man für dieses sonderbare Phänomen keine Ursache gewußt habe, so habe man von „Kulturen, die sich selbst klärten“ gesprochen. d'Herelle ist geneigt, diese Aufhellung mit der Wirkung seines „Bakteriophagen“ in Zusammenhang zu bringen.

Krencker berichtet (1903) eingehend über die Bactericidie von Bakterienfiltraten.

Bedeutungsvoll für die uns interessierende Erscheinung der bakteriophagen Lyse sind nun die Beobachtungen von Eijkmann sowie von Conradi und Kurpjuweit (1905).

Eijkmann ging bei seinen Versuchen von der bekannten Erscheinung aus, daß das Wachstum von Bakterienkulturen, falls keine Übertragung auf frisches Nährsubstrat stattfindet, namentlich für die rasch sich vermehrenden Arten, ein ziemlich engbegrenztes ist. Er wollte, angeregt durch die oben zitierten Arbeiten, die Frage prüfen, inwieweit hierbei thermolabile Stoffwechselprodukte der Bakterien eine Rolle spielten. Auf Grund seiner Untersuchungen kam er zu der Anschauung, daß wahrscheinlich alle Mikroorganismen in Nährgelatine und Nähragar thermolabile, wachstumshemmende Stoffe bilden, die diffusibel sind, aber Filter nicht oder nur in geringem Maße zu passieren vermögen. Er fand, daß diese Stoffe durch Erhitzen auf Temperaturen von 50—60°, die für Mikroorganismen



abtötend wirkten, vernichtet und ebenso wie diese von gewissen chemischen Agentien empfindlich beeinflußt wurden. Ihre antagonistische Wirkung war eine elektive, aber nur insoweit, als die arteigenen Mikroorganismen meistens stärker in ihrer Entwicklung gehindert wurden als die anderen. Auch in frischen Faeces waren ähnliche Stoffe vorhanden. Die antagonistische Wirkung der Faeces wurde gleichfalls durch Erhitzen auf 50—60° aufgehoben. Bemerkenswert ist, daß es ihm nicht gelang, den hypothetischen, das Bakterienwachstum hemmenden Stoff in Bouillonkulturen nachzuweisen oder durch Zentrifugieren von den Bakterien zu trennen.

In Verfolg der Arbeiten von Eijkman haben sodann Conradi und Kurpjuweit festgestellt, daß die Mikroorganismen der Typhus-Coligruppe beim Wachstum in Bouillon elektiv entwicklungshemmende, thermolabile Substanzen bildeten, die den antiseptischen Wert der Carbolsäure übertrafen. Die Hemmungsstoffe traten bereits in den frühesten Entwicklungsstadien der Bakterien auf und bestimmten Dauer und Umfang des Bakterienwachstums. Das Vorkommen solcher Hemmungsstoffe konnten Conradi und Kurpjuweit auch in Stuhlverdünnungen feststellen. Sie teilen sogar einen Versuch mit, wobei es ihnen gelang, die Hemmungsstoffe im bakterienfreien Dialysat einer Bouillonkultur nachzuweisen, dagegen wurde durch Filtration durch bakterienreiche Berkefeldkerzen die Entwicklungshemmung des Stuhlfiltrats aufgehoben. Alkohol sowie ätherische Öle zerstörten die bakterien-schädigenden Stoffe.

Conradi und Kurpjuweit führten die bakterienauflösenden Körper auf eine neue Gruppe von Protoplasmagiften zurück, die nicht gleichbedeutend mit den schon früher beschriebenen, durch Autolyse der Gewebszellen entstehenden seien, sondern durch die eigene Lebenstätigkeit der Bakterien, gewissermaßen durch Selbstvergiftung, gebildet würden. Da sich die deletäre Wirkung dieser Bakterienprodukte ausschließlich auf den Formenkreis der betreffenden Mikroorganismen erstreckte, schlugen sie für diese Hemmungsstoffe die Bezeichnung „Autotoxine“ vor. (Hierzu sei kurz bemerkt, daß später Joetten (1922) in Übereinstimmung mit Kruse vorgeschlagen hat, die beim Zerfall resp. bei der Autolyse auftretenden Stoffe als „Autolysine“ zu benennen.) Die Spezifität ihrer Autotoxine erklären Conradi und Kurpjuweit mit der Beobachtung von Salkowski, daß die Fermente das Zelleiweiß der sie produzierenden Zellart stärker spalten als fremdartiges Eiweiß. Ihnen war auch schon die später zu erwähnende Fähigkeit der Bakterien, gegen diese schädigende Stoffe eine bestimmte Resistenz zu erlangen, bekannt. Diese Erscheinung wurde von ihnen als eine Immunisierung der Bakterien gegen die „Autotoxine“ aufgefaßt. (Auf ihre sonstigen Ansichten über die Bedeutung der „Autotoxine“ wollen wir nicht näher eingehen.)

Weiter haben dann auch andere Autoren über wachstumshemmende Stoffe berichtet. So sah Rahn (1906) in Kulturen des *B. fluorescens liquefaciens* thermolabile, von Äther nicht beeinflußte, wachstumshemmende Stoffe, die von den Bakterien selbst geliefert wurden.

Faltin berichtet (1908) über Hetero- und Isoantagonismus bei Bakterien unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei infektiösen Erkrankungen der Harnwege. So erzeugten Colibacillen aus Harn sowohl iso- als heteroantagonistische Erscheinungen, welche nach seiner Ansicht wahrscheinlich auf der

Gegenwart filtrierbarer, thermolabiler und adsorbierbarer Stoffwechselprodukte beruhten.

Aus allen Arbeiten geht hervor, daß die Existenz spezifischer, das Bakterienwachstum schädigender Stoffe in der Tat lange bekannt war. Die Kritiken von Eijkmann, Manteufel, A. Klein, Oebius, Rolly, Passini, Remlinger und Nouri haben aber dazu geführt, daß man bei den beschriebenen, bakterienfeindlichen Wirkungen in erster Linie mit der Erschöpfung des Nährbodens und demnächst mit nichtspezifischen Stoffwechselprodukten rechnete (vgl. hierzu Gotschlich). Die Bedeutung der spezifischen „Autotoxine“ wurde jedenfalls unterschätzt und weiter nicht verfolgt. Vereinzelt finden wir in der Literatur allerdings noch später Arbeiten, die sich mit der Autolyse der Bakterien beschäftigen.

So hat Bürgers (1911) über Auflösungserscheinungen der Bakterien bei der Selbstverdauung unter Einwirkung von Trypsin und Pepsin, Kalilauge und Salzsäure berichtet. Die Selbstverdauung war am stärksten bei Influenzabacillen, Pneumokokken, Milzbrandbacillen, *Bact. capsulatus* Pfeiffer und Ozaenabakterien; deutlich bei *Bact. fluorescens*, *subtilis*, *pyocyaneus*, Pneumokokken, Meningokokken, Typhus- und Dysenteriebacillen; schwach bei Pseudodysenterie-, Enteritis-, Koli-, Mäusetyphusbacillen, Choleravibrionen, *Proteus*, Geflügelcholera- und Friedländerbacillen; negativ bei Staphylokokken, Streptokokken und Hühnertuberkulose. Bürgers fand, daß das verdauende Prinzip durch Hitze zerstört wird (60° und mehr). Neuerdings hat sich Krautbauer mit der Autolyse bei Bakterien beschäftigt, er fand deutliche Auflösung bei *Coli*-, Typhus- und Ruhrbacillen.

Gesicherter und bekannter als bei den Bakterien sind seit den Arbeiten von E. Buchner, Hahn, Geret usw. die autolytischen Enzymwirkungen bei Hefekulturen. Wenn man lebende, abgepreßte oder auch in Wasser suspendierte Hefe sich selbst überläßt, so machen sich alsbald gewisse Enzymwirkungen in höherem Grade bemerkbar, als dies unter normalen Ernährungsverhältnissen der Fall ist. Diese gesteigerte enzymatische Fähigkeit, welche zunächst zur Erhaltung der Zelle unter ungünstigen Bedingungen dient, führt dann, wenn diese ungünstigen Bedingungen andauern, zum Tode der Zelle und weiter zur vollständigen Zerstörung (cit. nach Euler und Lindner).

Die Enzymwirkungen, welche anfangs noch nicht scharf getrennt wurden, bestehen teils in einem Verbrauch des Glykogenvorrates der Hefe, teils in einer Spaltung der Eiweißstoffe. Man nennt den ersten Vorgang „Selbstgärung“, für den zweiten wird die Bezeichnung „Selbstverdauung“ und „Autolyse“ angewandt.

Bei der Bedeutung, welche die letztere hinsichtlich der bakteriophagen Lyse der Bakterien verdient, wollen wir näher auf diese eingehen.

Nach den Beschreibungen von Euler und Lindner, denen wir hier folgen, ist die Hefe mit Proteinasen und Peptasen reichlich versehen. In der lebenden Zelle steht die abbauende Wirkung derselben mit der aufbauenden der Eiweißstoffe in einem beweglichen Gleichgewicht. Wenn aber die Synthesen gegenüber der spaltenden Tätigkeit der verdauenden Enzyme zurücktreten — sei es durch Ausschluß der Luft, sei es durch Mangel der Nährzufuhr, durch Zusatz von Giften oder unter der Einwirkung der zugeführten Wärme —, so macht sich die Erscheinung bemerkbar, welche als „Autolyse“ bezeichnet wird. Endotryptasen und Peptasen spalten die Eiweißstoffe und schließlich das Protoplasma bis zu den einfachsten Bestandteilen und bewirken eine mehr oder weniger weitgehende Auflösung der Zelle. Autolytische

Prozesse treten, soweit bekannt, nach dem „Tod“ aller Zellen und Gewebe auf; indessen findet der Angriff des eigenen Eiweißes nicht nur in toten Zellen statt.

Befindet sich die Hefe während längerer Zeit in ungünstigen Ernährungsverhältnissen, so kann man beobachten, daß sie schon während der Selbstgärung ihr eigenes Eiweiß zersetzt und in Form von Spaltprodukten an die Umgebung abgibt.

Dieser Prozeß tritt unter zweierlei ziemlich verschiedenen Formen ein, welche zwar chemisch wesentlich gleichartig sind und sich nicht scharf trennen lassen, aber doch quantitative Unterschiede aufweisen.

Einerseits liegen mehrere Untersuchungen vor über das Verhalten der Hefe, wenn sie mit relativ viel Wasser mit oder ohne Zusatz von antiseptischen Mitteln in Berührung gelassen wird. Dann verliert, wenn keine Stickstoffnahrung geboten wird, oder wenn diese aus irgendeinem Grunde unzureichend ist, oder infolge enzymatischer Hinderung nicht verarbeitet werden kann, die Zelle eigenes Eiweiß. Dieser Verlust kann vorübergehend sein und braucht keineswegs zum Untergang der Zelle zu führen. Man kann annehmen, daß die gleiche Reaktion auch unter normalen Verhältnissen statthat, aber durch die synthetischen Vorgänge ganz oder teilweise verdeckt werden wird. Wird diese Eiweißspaltung „Endoproteolyse“ (Euler und Lindner) während längerer Zeit nicht durch aufbauende Reaktionen kompensiert, so werden offenbar Protoplasmagruppen angegriffen, welche für das Leben der Zelle unentbehrlich sind, die Zelle verliert definitiv ihr Fortpflanzungsvermögen und fällt nun der vollständigen Zerstörung anheim. Für den Auflösungsprozeß wird die Bezeichnung „Autolyse“ reserviert.

Die Autolyse, welche demgemäß mit oder nach dem Tode der Zelle eintritt, ist also nach Euler und Lindner wesentlich ein irreversibler Vorgang, welcher durch die Endoproteolyse eingeleitet wird. An den Vorgang der Hefeautolyse wird man sich beim d'Herelleschen Phänomen oft erinnern.

Aber nicht nur in künstlichen Bakterien und Hefekulturen, sondern auch unter natürlichen Verhältnissen sind solche thermolabilen, bakterienauflösenden Stoffe aufgefunden worden. So hat Hankin in indischen Flüssen (Ganges, Jumna) und Frankland in der Themse das zeitweise Vorkommen thermolabiler, das Wachstum von Cholera- bzw. Typhusbacillen hemmender Stoffe festgestellt (vgl. auch spätere Befunde z. B. von Eliava im Kourafuß bei Tiflis, siehe S. 19).

Daß alle diese Tatsachen von d'Herelle und auch von anderer Seite nicht genügend beobachtet wurden, ist wohl z. T. durch das Erscheinen der oben erwähnten Arbeiten (vgl. S. 6) in den Jahren 1905—1909 (Lit. bei Gotschlich und Kruse) verursacht, die zu einer Ablehnung fermentartiger, aus den Bakterien stammender, autolytischer Stoffe kamen. So blieben denn auch im Jahre 1915 die sehr interessanten Befunde eines noch in hohen Verdünnungen wirksamen thermolabilen Agens von Twort fast unbeachtet.

Twort hatte 1914 und 1915, von der Voraussetzung ausgehend, daß es unter den ultraviolethen, die Porzellanfilter passierenden Lebewesen sowohl parasitische als auch saprophytische Formen geben müsse, einerseits Erde, Dung, Gras usw., andererseits auch pathologisches Material, z. B. von staupekranken Hunden, Kälberlymphe usw. auf das Vorhandensein filtrierbarer, ultramikroskopischer Mikroorganismen untersucht. Gelegentlich der Aussaat von glycerinisierter Kälberlymphe auf Agar wuchsen Kokkenkolonien, die zunächst weiß und opak aussahen, an deren Rande sich dann mehr oder weniger transparente Flecke entwickelten, und von denen auch nach einiger Zeit die meisten völlig transparent erschienen. Legte Twort nun von den Kolonien, die erst wenig Transparenz zeigten, Ausstriche an, so erhielt er opake und transparente Kolonien. Wurde dann an den Rand einer opaken Kolonie eine Spur von einer transparenten (glasigen) gebracht, so nahm von dieser Stelle aus die glasige Auflösung der Kolonie

ihren Anfang; die ganze Kolonie erschien nach kurzer Zeit transparent und bestand ausschließlich aus winzigen, mit Giemsa-Lösung sich rötlich färbenden Granula. Twort gelang der Nachweis, daß das wirksame, wie er beobachtete, manchmal auch spontan bei den Kokken auftretende Agens der transparenten Kolonien durch Porzellankerzen filtrierbar ist. Einstündige Erhitzung auf 60° vernichtete die lösende Fähigkeit des Agens. Gegenüber anderen Bakterien, wie Staph. aureus und albus, besaß es nur herabgesetzte, gegenüber Bact. coli, Streptokokken, Tuberkelbacillen und Hefe keine auflösende Wirksamkeit. Verimpfungen des glasigen Materials auf Tiere verliefen ergebnislos. Versuche mit bestimmten Bacillen der Typhus-Coligruppe ergaben ihm ähnliche Resultate. Twort, der erkannte, daß das wirksame Agens nur auf lebenden Kulturen sich entwickelte, erörtert zur Erklärung der Erscheinung u. a. die Möglichkeit der Wirkung eines Ultramikroben; er gibt aber der Anschauung den Vorzug, daß das wirksame Agens ein aktives, von Bakteriengeneration zu Bakteriengeneration fortführbares autolytisches Prinzip sei, das von den Bakterien selbst erzeugt wurde. Gratia<sup>1)</sup>, Bruynoghe und Maisin konnten die Befunde von Twort später bestätigen.

Im Jahre 1917 folgten dann die ersten Publikationen von d'Herelle, auf die wir im nächsten Abschnitt näher eingehen werden.

Als in engem Zusammenhang mit dem „Phänomen von d'Herelle“ stehend müssen zuvor noch die Beobachtungen, welche Gildemeister 1917 über die Variabilitätserscheinungen bei Bakterien gemacht hat, angeführt werden. Auf Stuhlausstrichplatten bildeten Ruhr- und Colibacillen, aber auch Typhus-, Paratyphus B.- und andere paratyphusähnliche Bacillen in einer Anzahl von Fällen eine bei den verschiedenen Bakterienarten in ihren Hauptmerkmalen übereinstimmende Gruppe von eigenartig unregelmäßig gestalteten Kolonien. Die verschiedenartigen Kolonien waren dadurch ausgezeichnet, daß die einzelnen Formen dieser Gruppe bei der Weiterzucht beständig ineinander umschlugen und dauernd Normalformen abspalteten. Gildemeister nannte daher diese bizarren Kolonien „Flutterformen“, die — wie wir heute wissen — eine Folge der Einwirkung des bakteriophagen Lysins darstellen (vgl. Abschnitt: Lysogene und resistente Keime, S. 59ff.).

Überblicken wir zum Schluß die aufgezählten Arbeiten, so enthalten sie alle eine Reihe von Beobachtungen über Bakterienauflösung, für die als wirksames Prinzip fast regelmäßig ein autolytisches Ferment angenommen wurde. Die Tatsache, daß spezifische „Autolysine“ gerade bei den Bakterien der Typhus-Coligruppe eine so außerordentliche Rolle spielen, war speziell von Conradi und Kurpjuweit festgestellt worden.

Wir müssen nach diesem kurzen historischen Überblick noch auf die von uns gewählte Benennung des Phänomens eingehen.

Wie bereits erwähnt, haben Conradi und Kurpjuweit die bei der Bakterienauflösung wirksamen Stoffe als „Autotoxine“, Kruse und Joetten später als „Autolysine“ bezeichnet. Beide Benennungen erscheinen uns für das vorliegende Phänomen nicht prägnant genug, da sie den Charakter der „bakteriophagen Lyse“ nicht präzise genug wiedergeben; auch ist — wie wir sehen werden — die Frage, inwieweit die von diesen Autoren beobachteten

<sup>1)</sup> Gratia hatte schon früher gezeigt, daß der Staphylokokkus imstande ist, Fermente zu bilden. So konnte er eine Staphylokokkenkoagulase gewinnen, welche das Fibrinogen des Plasma ohne Mitwirkung des Thrombins zur Gerinnung brachte.

Vorgänge mit denen beim d'Herelleschen Phänomen identisch sind, noch nicht als gelöst anzusprechen. Von einer Reihe von Autoren wird dagegen das Phänomen von Twort mit dem von d'Herelle in engste Verbindung gebracht (Bordet und Ciuca, Gratia, Doerr u. a.), einer Anschauung, die zweifellos nicht ganz unbegründet ist. Man findet daher neben der Bezeichnung „d'Herellesches Phänomen“ auch die Benennung „Phänomen von Twort und d'Herelle“. Wenn von uns nun auch die ätiologische Identität beider Phänomene, wie dies d'Herelle tut, nicht bestritten werden soll (vgl. auch Beckerich und Hauduroy), so verlaufen die Phänomene selbst immerhin doch verschiedenartig. Es scheint uns daher obige Bezeichnung nicht als glücklich, zumal da doch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß manche von anderen (oben erwähnten) Forschern beschriebenen Auflösungserscheinungen mit dem d'Herelleschen Phänomen artgleich sind. d'Herelle hat jedenfalls vor Twort das Verdienst, durch seine „Bakteriophagen“-Theorie erst die Aufmerksamkeit der Biologen auf die „Bakteriophagie“ gelenkt zu haben.

Nach dem Vorgange von Bordet und Ciuca, welche für das Zustandekommen des d'Herelleschen Phänomens eine „Viciation nutritive héréditaire“ der Bakterienkeime annehmen, hat sich vielfach in der Literatur die Bezeichnung „übertragbare Lyse“ eingebürgert. Sie genügt unseres Erachtens deshalb nicht, weil bei manchen Bakterienarten, z. B. den Pneumokokken, eine mit der bakteriophagen Lyse vielleicht identische Autolyse beobachtet wird, ohne daß es bisher gelungen ist, die Lyse „serienweise“ fortzuzüchten<sup>1)</sup>, und weil andererseits die Lyse nur einen Teil der Erscheinung darstellt.

Nachdem d'Herelle selbst zu der Anschauung gelangt ist, daß nicht der Bakteriophage an sich, sondern ein von ihm geliefertes Ferment die „Bakteriophagie“ der Bakterien bedingt, besteht über das Zustandekommen des d'Herelleschen Phänomens insofern Einigkeit, als also hierfür die Wirkung eines Fermentes angenommen wird. Ob dieses Ferment aus dem befallenen Organismus, von einem invisiblen Keim oder, wie wir mit der Mehrzahl der Autoren annehmen, von den Bakterien selbst her stammt, muß für die Bezeichnung dieses Phänomens vorläufig außer acht gelassen werden. Wir verwerfen daher Ausdrücke, wie „Autotoxine“, „Autolysine“ oder „Autolysate“, und halten es nach den obigen Ausführungen für richtiger, für die noch strittige Art von Bakterienauflösung bzw. Bakterienbeschädigung eine nichts präjudizierende Bezeichnung zu wählen. Bei der Bedeutung der „Bakteriophagen“-Theorie d'Herelles für dieses ganze Problem scheint uns hierfür die Benennung „bakteriophage Lyse“ oder besser „Bakteriophagie“ die zweckmäßigste zu sein; denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die in ganz bestimmter Weise verlaufende „bakteriophage Lyse“ der Bakterien scharf abzutrennen ist von anderen, bisher bekannten autolytischen und bakteriolytischen Vorgängen (vgl. S. 11 ff.). Daneben werden wir auch den Ausdruck „Bakteriophage“ gebrauchen, ohne damit d'Herelles Theorie von wirklichen Lebewesen anzuerkennen.

Bei den folgenden Ausführungen wollen wir den Begriff der „bakteriophagen Lyse“ möglichst weit fassen; wir rechnen daher zu den Erscheinungen der „Bakteriophagie“:

1. die im Bouillonversuch auftretende, ev. zur Klärung des Nährmediums führende Keimschädigung, selbst wenn sie nicht von Röhrrchen zu Röhrrchen „serienweise“ übertragbar ist, wie bei Pneumokokken<sup>2)</sup>, Pestbacillen usw.; es wird dabei von uns allerdings die Voraussetzung gemacht, daß die bakteriophage Natur des Lysins dann durch andere Versuchsergebnisse bewiesen ist (vgl. S. 20, 38, 45);

2. das auf (und in) festen Nährböden (Agar, Gelatine) erkennbare völlige oder teilweise, evtl. nur an umschriebenen kleinsten Stellen („taches vièges“) ausbleibende Wachstum der Bakterien, das unter Umständen sich nur in dem eingeschränkten (hauchartigen oder muldenartigen) Wachstum der Bakterien zeigt;

3. die sich in dem Auftreten modifizierter Kolonien (Flutterformen, glasige Kolonien, Schleimbildung) und veränderter Bakterienformen (resistente bzw. lysogene Keime usw.) zu erkennen gebende Veränderung (Variation) der Bakterien.

Bei der Darstellung des Materials haben wir insofern Schwierigkeiten gehabt, als uns die Originalarbeiten einer Anzahl ausländischer Autoren leider nicht zur Verfügung standen; wir waren daher vielfach auf deutsche Referate angewiesen, die nicht immer ein

<sup>1)</sup> Vgl. S. 6. (Bürgers) und S. 22 (Jaumain).

<sup>2)</sup> McLeod und Govenlock fanden in Pneumokokkenlysaten wachstumshemmende Stoffe, die auch auf heterologe Keime einwirkten.

klares und eindeutiges Bild der betreffenden Arbeiten ergaben. Da wir auch nicht im Besitz aller Originalarbeiten d'Herelles gelangen konnten, so sind wir häufig genötigt gewesen, den Darstellungen in seiner Monographie „Le bactériophage, Son rôle dans l'immunité“ bzw. der wohlgelungenen deutschen Übersetzung von Pfreimbtter, Sell und Pistorius zu folgen. Daraus haben sich aber einmal insofern Schwierigkeiten ergeben, als d'Herelle in seinem Buche in der Hauptsache nur seine eigenen Untersuchungen berücksichtigt, wobei er manche von anderen Autoren ermittelte, von ihm später bestätigte Tatsachen aufzählt, ohne seine ursprünglich abweichende, in seinen früheren Originalarbeiten vertretene Ansicht weiter zu erwähnen. So findet sich, um hierfür ein Beispiel anzuführen, in seinen ersten Arbeiten ausdrücklich vermerkt, daß der „Bakteriophage“ bei Gesunden nicht gefunden würde, während er in seiner Monographie von dieser anfänglichen Anschauung, die sich nicht bestätigt hat, — soweit wir sehen — nirgends mehr spricht.

d'Herelle hat in seiner Monographie leider auch die Ansichten anderer Autoren nicht immer ganz korrekt wiedergegeben. So legt Bordet ausdrücklich gegen die Art der Darstellung Widerspruch ein, die d'Herelle von Bordets Anschauungen über die Entstehung dieses autolytischen Prozesses gibt.

Wenn wir also in Ermangelung der Originalarbeiten bei unseren Schilderungen oft auf Referate und die Monographie d'Herelles angewiesen waren, so haben wir in diesen Fällen doch durch Vergleich der verschiedenen Berichte und Arbeiten nach Möglichkeit versucht, die daraus entspringenden Gefahren in der Darstellung zu vermeiden.

## II. d'Herelles Grundversuch; Bakteriophagentheorie. Lysine Turros. Lysozym Flemings.

Der Grundversuch, welcher nach den Angaben d'Herelles (vgl. „Der Bakteriophage“, S. 6) den Ausgangspunkt für alle weiteren Untersuchungen bildete, wird von ihm folgendermaßen geschildert:

Ein junger Mann stand wegen schwerer bacillärer Dysenterie (Shigabacillenruhr) im Pasteurschen Spital in Behandlung. Von seinen Darmausleerungen gab d'Herelle täglich 10 Tropfen in ein Bouillonröhrchen. Nachdem die Emulsion über Nacht im Brutschrank gestanden hatte, wurde sie durch eine Chamberlandkerze filtriert. Hierauf beschickte d'Herelle ein neues Bouillonröhrchen, dem jedoch Shigabacillen hinzugesetzt waren, mit 10 Tropfen von diesem Filtrat und stellte es in den Brutschrank. Während der ganzen Dauer der Krankheit kamen in den (jeden Tag auf die gleiche Weise angelegten) Bouillonkulturen Ruhrbacillen ohne Störung zur Entwicklung. Eines Tages blieb das tags zuvor beimpfte Röhrchen steril. Eben zu dieser Zeit begann eine merkliche Besserung in der Krankheit einzutreten und es folgte rasch darauf die Genesung.

In das mit Shigabacillen beschickte und mit Filtrat versetzte anscheinend steril gebliebene Röhrchen gab d'Herelle nun eine neue, von einer jungen Agarkultur stammende Emulsion von Shigabacillen, in der Absicht, eine Aufhellung der Aufschwemmung zu erhalten. Das Röhrchen wurde in den Brutschrank gestellt und war in der Tat nach 12 Stunden klar.

Die Ausleerungen, aus denen das Filtrat gewonnen wurde, enthielten — so schloß d'Herelle aus seinen Beobachtungen — also einen Stoff, der die Ruhrbacillen auflöste.

d'Herelle versetzte nun eine frische Bouillonkultur von Shigabacillen mit einem Tropfen der gelösten Kultur, und nach 15 Stunden war diese gleichfalls gelöst. In der gleichen Weise impfte er wiederholt weiter, indem er jedesmal einen Tropfen der vorher gelösten Kultur einer neuen Aufschwemmung von Shiga-

bacillen zusetzte. Die Wirksamkeit nahm nicht an Stärke ab, sondern steigerte sich im Gegenteil nach jeder Passage. Die Auflösung trat immer rascher ein.

Das aus dem Darminhalt stammende lytische Prinzip war also serienweise fortführbar.

d'Herelle machte weiter folgende Beobachtung. Wenn er einer Bouillonkultur von Shigabacillen eine sehr geringe Menge einer gelösten Kultur, etwa 0,00001 ccm zusetzte, und dann sofort und nach 1-, 2- und 3stündigem Aufenthalt im Brutschrank einen Tropfen davon auf Schrägagar ausstrich, so erhielt er nach Bebrütung Kulturen, welche interessante Eigentümlichkeiten aufwiesen. Im ersten Röhrchen war der Agar mit einem normalen Rasen von Ruhrbacillen bedeckt, der jedoch zwei kreisrunde Löcher von 2 mm Durchmesser zeigte, an denen nicht die Spur eines Bakterienwachstums zu erkennen war. Das nach 1 Stunde beimpfte Agarröhrchen zeigte 6 Löcher, im 3. Röhrchen war nur noch eine Spur, im vierten überhaupt nichts mehr von einer Kultur zu bemerken.

d'Herelle hatte, seiner Meinung nach, damit nicht nur einen neuen Beweis dafür, daß das lytische Prinzip sich wirklich vermehrte, sondern noch mehr dafür, daß der das Phänomen auslösende Stoff an einzelne, für sich wirksame Teilchen gebunden ist, die sich beim Ausstreichen auf Agar an verschiedenen Punkten zu sichtbaren Kolonien entwickeln. Diese Beobachtungen waren es, welche in erster Linie neben der serienweisen Fortzucht d'Herelles zu der Annahme führten, daß es sich bei der von ihm beobachteten Erscheinung um die Wirkung eines corpusculären Lebewesens, eines Parasiten der Bakterien, handelt, den er „Bakteriophagum intestinale“ nannte.

Der Hauptinhalt der auf eine Reihe weiterer Beobachtungen (s. S. 83) sich aufbauenden „Bakteriophagen“-Theorie ist kurz folgender:

Der „Bakteriophage“ ist nach d'Herelle ein ungemein winziger und gegen äußere Einflüsse äußerst widerstandsfähiger Mikrobe. Es existiert nur eine einzige Art von Bakteriophagen, die allen tierischen Lebewesen gemeinsam ist und die Fähigkeit hat, durch Gewöhnung Virulenz gegen verschiedene, wahrscheinlich alle Bakterienstämme zu erlangen. Der Bakteriophage löst die Bakterien mit Hilfe lytischer Fermente auf. Dieses Lysin übt auch opsonische Wirkung aus. Die Bakterien können unter Änderung der Form und biologischen Eigenschaften gegen den Bakteriophagen resistent werden. Der Bakteriophage ist ein normaler Bewohner des Darmes, wo er auf Kosten der saprophytischen Keime lebt. Da er ein „Antagonist“ der Bakterien ist, so hängt beim Einbruch pathogener Keime der Ausbruch und Verlauf der Krankheit ganz von dem Kampfe zwischen „Bakteriophagen“ und Bakterium ab. „Die Beschreibung einer Infektionskrankheit ist nur die Schilderung dieses Kampfes.“ Der Bakteriophage befähigt den Organismus zur Abwehr und besorgt die Heilung des Erkrankten. Nur durch seine Gegenwart kann der einer Infektion ausgesetzte Organismus gesund bleiben und im Falle der Erkrankung wieder gesund werden.

Auf die bedeutungsvollen Befunde von Twort, der bei seinen Untersuchungen an Bakterien dem d'Herelleschen Phänomen jedenfalls sehr ähnliche Erscheinungen (schon vor d'Herelle) beobachtet und beschrieben hat, wurde bereits oben (S. 7) hingewiesen.

Zu erwähnen ist noch, daß auch Turro bereits früher (aus Körperzellen und Körperflüssigkeiten) bakterienauflösende Fermente dargestellt (vgl. S. 91) und daß neuerdings A. Fleming ein dem bakteriophagen Lysin in seiner Wirksamkeit sehr ähnliches Agens aufgefunden hat.

Gelegentlich von bakteriologischen Untersuchungen von Koryza wurde von Fleming eine Bakterienart isoliert, welche von verdünntem Nasenschleim des Kranken schnell und stark gelöst wurde. Das wirksame lytische Agens fand er in den meisten Geweben und Sekreten des menschlichen Körpers, in tierischen und pflanzlichen Geweben und im Eiweiß. Es hat fermentähnliche Eigenschaften und wird deshalb von Fleming „Lysozym“ genannt. Es wirkt auf festen und in flüssigen Nährböden auf die Bakterien entwicklungshemmend und bactericid, sogar noch in sehr starken Verdünnungen. Außer der erwähnten Bakterienart wurden auch einige Streptokokkenarten von dem Lysozym in ähnlicher Weise beeinflusst. Wie beim d'Herelleschen Phänomen wurden bakteriell getriebene Flüssigkeiten schnell aufgehellt, das Testbakterium z. B. durch eine 100fach verdünnte Tränenflüssigkeit bei 45° in 30 Sekunden. Mikroskopisch ergab sich dabei eine Quellung der Bakterien; ihre Grenzlinien verwischten und verschwanden allmählich, es blieben kleinste Granula übrig. Das Lysozym ist in Wasser löslich, unlöslich in Chloroform, Toluol, Äther, die es nicht schädigen, es daher konservieren können. Es bleibt wochenlang wirksam, läßt sich trocknen und im trockenen Zustand lange halten. So findet es sich auch im getrockneten Eiweiß des Handels. In eiweißhaltigen Medien wird es durch Fällungsmittel mit dem Eiweiß niedergerissen. Es wirkt am besten bei 0,1 Proz. Salzgehalt, nicht mehr bei über 5 Proz. Das Lysozym löst lebende und tote Bakterien. Gegen Säuren und Alkalien ist es empfindlich. Durch Erhitzen auf 75° wird es stark geschädigt. Das Wirkungsoptimum liegt zwischen 37 und 60°. Es passiert Colloidum nicht, wird von Porzellanfiltern adsorbiert und geht danach durch das Porzellanfilter hindurch. Das gleiche gilt für Papier- und Wattefilter. Blutkohle adsorbiert das Lysozym, während viele Bakterienarten, namentlich Kokken, gleichfalls Löslichkeit zeigen, bleiben andere, so die Bakterien der Coligruppe, unbeeinflusst.

Nach Fleming und Allison können sich gegen die Wirkung des Lysozyms weitgehend widerstandsfähige Keime ausbilden. Dabei ist ein Stamm, der z. B. gegen ein Lysozym aus Tränen festgeworden ist, auch gegen das im Speichel oder Knorpel enthaltene widerstandsfähig. Die bakteriolytische Wirkung nimmt infolge der Auflösung großer Mengen von Mikroben zu, und zwar in spezifischer Weise nur auf die zur Auflösung gelangten Keimarten z. B. auf Sarcine, nicht auf andere empfindliche Keime.

Die Angaben Flemings sind nach Bail, der dabei an frühere Befunde von Weil und Sazaki über die keimtötende Kraft der Leukocyten auf saprophytische Keime erinnert, durch Nakamura bestätigt.

### III. Die „bakteriophage“ Lyse.

Die oben erwähnten grundlegenden Befunde d'Herelles, welche er selbst bald erweitert hat, sind von zahlreichen Forschern bestätigt worden: mit geringen Mengen eines bakterienfreien Stuhlfiltrates von Ruhrrekonvaleszenten kann man das Wachstum der Ruhrbacillen in Bouillonkulturen verhindern und die durch Bakterienwachstum oder durch frisch eingesäte Bakterien getriebenen Bouillonröhrchen klären, wobei die Keime mehr oder weniger vernichtet werden.

Entnimmt man einer klar gebliebenen oder nachträglich geklärten Ruhrkulturbouillon Spuren von Flüssigkeit (z. B. eine Öse) und überträgt sie in ein neues mit Ruhrbacillen beimpftes Bouillonröhrchen, so beobachtet man die gleichen Erscheinungen. Der Prozeß der „Bakteriophagie“ läßt sich unbegrenzt fortsetzen, wobei die Wirksamkeit der Filtrate bis zu einem gewissen Maximum zunimmt, und zwar steigern sich dabei (wie von allen Nachprüfern bestätigt ist) Intensität und Schnelligkeit der Wirkung. Es findet also tatsächlich eine Vermehrung (Konzentration) des wirksamen Agens statt. Diese tritt aber nur ein, wenn in der Bouillon lebende und sich vermehrende Bakterien vorhanden sind. Sie bleibt ebenso aus bei abgetöteten Keimen wie in Flüssigkeiten, in denen die Bakterien sich nicht vermehren können, z. B. in physio-



logischer Kochsalzlösung oder in Lösungen, die mit wirksamen Mengen von Desinfektionsmitteln versetzt sind.

Diese Tatsachen, auf deren Einzelheiten wir an anderer Stelle näher eingehen werden (S. 37), können trotz mancher Widersprüche im großen und ganzen als gesichert angesehen werden. Der bakteriophage Effekt gewisser Stuhlfiltrate und der geklärten Bouillonkulturen läßt sich wenigstens jederzeit mit den einfachsten Mitteln leicht demonstrieren.

Ungeklärt ist der Vorgang der Lösung und die Natur der dabei wirksamen Substanzen. Handelt es sich bei dieser Bakterienauflösung um Tätigkeit eines Lebewesens, so lernen wir damit eine Form von Mikroben von bisher unbekannter Art (kleinste unsichtbare „Ultramikroben“) kennen. Sie würden uns die Infektion, die bisher als Kampf von nur 2 Faktoren, dem Makro- und Mikroorganismus galt, in neuem Lichte erscheinen lassen. Sollte es sich dagegen bei der bakteriophagen Lyse um die Wirkung eines unbelebten Fermentes handeln, so würde bei der unbegrenzten Fortführbarkeit die Abgrenzung zwischen Ferment und „contagium vivum“ wesentlich erschwert sein. Gegen die Existenz von „Enzyminfektionen“ beständen keine grundsätzlichen Bedenken mehr (Doerr) und der Gedanke des Enzymvirus wäre (in Hinblick auf die Beobachtungen von Twort und d'Herelle) diskussionsfähig (vgl. Woodcock).

Was nun das Wesen der Bakteriophagie selbst betrifft, so hat bereits d'Herelle darauf hingewiesen, daß bei dem von ihm beschriebenen Phänomen etwas anderes vorgeht wie eine Bakteriolyse oder Autolyse im allgemeinen Sinne. Bei der letzteren führe der Prozeß zu einer Auflösung der Zellen, deren Endprodukt z. B. bei den Hefezellen eine halbflüssige Masse darstelle, welche mikroskopisch betrachtet, aus Zelltrümmern und mehr oder weniger veränderten Zellen bestehe. Es handle sich also hierbei nicht um eine wirkliche Auflösung, sondern nur um eine Strukturänderung der Zellen im Sinne einer Auflockerung mit teilweiser Auflösung bestimmter Elemente. Selbst im günstigsten Falle bliebe eine amorphe, unlösliche Masse zurück. Bei der Bakteriolyse wiederum, wie sie jetzt als Erscheinung einer Immunitätsreaktion von den Autoren meistens gebraucht würde, sei eine wirkliche Auflösung *in vitro* tatsächlich niemals beobachtet worden und alles weise darauf hin, daß auch *in vivo* eine solche nicht stattfinde. d'Herelle sieht beim Pfeifferschen Versuch in der Phagozytose das allein ausschlaggebende Moment. Wenn auch diese Ansicht auf Grund der Arbeiten Richard Pfeiffers und seiner Schüler als nicht haltbar angesehen werden kann, so ist doch die Sonderstellung des d'Herelleschen Phänomens ohne weiteres zuzugeben.

Im Gegensatz zu der Bakteriolyse und der Autolyse handelt es sich nun nach d'Herelle bei der „Bakteriophagie“ um eine Erscheinung, deren Endresultat stets eine völlige Auflösung der Bakterien ohne jeglichen Rückstand ist. Die absolute Klärung bereits getrüübter Bouillonkulturen spricht anscheinend auch für eine restlose Auflösung der Bakterien. Immerhin ist es durchaus nicht gesichert, ob nicht doch Bakterienreste zurückbleiben. Wenngleich es möglich ist, die bakteriophage Lyse *in vitro* so ablaufen zu lassen, daß möglichst wenig Bakterienderivate auftreten, so ist es doch uns und anderen Autoren bisher nicht möglich gewesen, Lysinlösungen zu gewinnen, die gänzlich frei von Bakterienzerfallsprodukten sind (vgl. auch die Versuche von de Necker, siehe S. 14).

d'Herelle gibt über den Verlauf der Bakterienauflösung, die er im Mikroskop verfolgt hat, folgende Schilderung: 30 Minuten nach dem Zusatz des „Bakteriophagen“ fand er normale Bacillen, die sich teilweise nur schwach färben ließen. Nach 45 Minuten betrug die Zahl der schwach färbbaren Bakterien 10%. Zwischen 1 und 2 Stunden nahm die Zahl der letzteren ständig zu, nach 2 Stunden fand man nur noch wenige Stäbchen, welche sich normal färbten; dagegen gewahrte er nun amorphe Massen und Körnchen und endlich kuglige und mehr oder weniger elliptische Formen von verschiedener Größe. Daneben waren noch einige wenige gut färbbare Bakterien zu sehen. Zwischen 2 und 3 Stunden sollen die amorphen Massen reichlicher werden, während gleichzeitig die noch bakterienähnlichen Formen an Zahl abnehmen. Kuglige Formen sähe man nur noch vereinzelt. Nach 4 Stunden werde die Auflösung immer vollständiger. Allmählich verschwänden sowohl die amorphen Massen wie die Körnchen, nach 36 Stunden könne man auf dem gefärbten Präparat nichts mehr unterscheiden.

Im Ultramikroskop bemerkte d'Herelle außer den Bakterien, deren Zahl sich allmählich verminderte, keine Formelemente, nur äußerst feine Körnchen, ohne daß man diese als corpusculäre Elemente ansprechen konnte. In dem Inneren der anfangs normal aussehenden Bakterien traten nach 45—60 Minuten immer zahlreichere feine Körnchen auf. Mit der Vermehrung der Körnchen erfolgte eine Abnahme der normalen Bakterien. Nach  $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$  Stunden sah er gequollene Bakterien und kugelige Formen, welche verschieden zahlreiche Granula enthalten. Diese kugligen Formen sollen besonders in dem Augenblicke anzutreffen sein, in dem die Lyse am stärksten ist. Sie zersplittern sich früher oder später. d'Herelle glaubt, daß diese Granula wahrscheinlich in Wirklichkeit die bakteriophagen Keime darstellen (!).

Beim Zusatz geringer Mengen „Bakteriophagen“ erfolge zunächst eine Trübung des Mediums. Allmählich sollen auch die amorphen Massen sowie kugligen Gebilde und Körnchen auftreten. Ein Unterschied gegenüber dem ersten Fall bestehe insofern, als die Bakterien anfangs vor der Einwirkung der bakteriophagen Wirkung außergewöhnlich große Formen annehmen.

Gildemeister konnte eine Auflösung der Bakterien unter dem Mikroskop nicht beobachten. Auch von anderer Seite liegen Bestätigungen über die mikroskopischen Befunde d'Herelles nicht vor. Wir selbst konnten in Klatschpräparaten, die von dem Grenzbezirk des Bakterienrasens und der unter Lysinwirkung steril gebliebenen Agarpartige gewonnen waren, wohl zahlreiche gekörnte Bakterien nachweisen, fanden aber niemals scharfe Übergänge zwischen normalen und in Zerfall begriffenen Keimen. Daß indessen bei der bakteriophagen Lyse ein granulärer Zerfall der Bakterien stattfindet, geht zweifellos aus den Befunden beim Phänomen von T wort hervor, die von Gratia u. a. bestätigt sind.

De Necker hat zur Beantwortung der Frage, wie man sich die Wirkung des Lysins vorzustellen hat, mit Hilfe spezifischer Präcipitin- und komplementbindender Sera den Antigengehalt solcher Bouillonröhrchen geprüft, die einmal gleichzeitig mit dem Lysin und der Kultur beimpft waren und stets klar blieben und die im anderen Falle nach 24stündigem Wachstum durch das Lysin geklärt waren. Der Antigengehalt der Röhrchen und der dazugehörigen Kontrollen wurde an der klar zentrifugierten Flüssigkeit geprüft. Es ergab sich, daß die Bouillon

im ersten Falle fast frei von Antigen war, während sie im anderen Falle reichlichere Mengen enthielt. Daraus schloß de Necker, daß die eigentliche Wirkung des d'Herelleschen Lysins eine echte Wachstumshemmung ist. Aus den Versuchen geht aber nicht hervor, daß neben dieser Wachstumshemmung, die zweifellos richtig ist, auch sonstige Schädigungen der Bakterien auszuschließen sind. Die Klärung getrübler Bouillonröhrchen muß doch jedenfalls auf eine Auflösung der Keime zurückgeführt werden. Dazu kommen eine Reihe von Veränderungen, die ohne Auflösung der Bakterien einhergehen (s. S. 59 ff.).

Wir wollen an dieser Stelle den Verlauf der Lysinwirkung nicht weiter erörtern. Diese Frage hängt mit dem Prozeß der Lysinbildung eng zusammen, die uns später beschäftigen wird. Es würde nur eine Wiederholung bedeuten, wenn wir alle jene Momente, welche Einfluß auf die Lysinwirkung und die Lysinentscheidung haben, hier und dort aufzuführen wollten. Wir verweisen daher bezüglich des Einflusses der verschiedenen Momente auf die Lysinwirkung (Zustand der Bakterien, Kulturmedium, physikalische und chemische Bedingungen usw.) auf die diesbezüglichen späteren Abschnitte. Einen wichtigen Punkt müssen wir indessen gleich hier hervorheben, nämlich den daß die „bakteriophage Lyse“ nur **eine** der Schädigungen ist, die die Bakterien unter dem Einfluß des „Bakteriophagen“ erleiden (vergl. S. 91).

#### IV. Fundorte des Lysins und beeinflussbare Bakterienarten.

Während d'Herelle in seiner ersten Mitteilung angab, daß bei Gesunden sein „Bakteriophage“ nicht vorkomme, haben spätere Untersuchungen gezeigt, daß er weit verbreitet ist, d. h. daß mit den verschiedensten Substanzen nach der Bebrütung mit Bakterienbouillonkulturen in diesen ein bakteriophages Lysin auftritt. Wir möchten hier gleich bemerken, daß alle diese Orte, an denen man einen solchen „Bakteriophagen“ gefunden haben will, nach unserer Ansicht — falls nicht etwa den Untersuchern „Enzyminfektionen“ ihrer Filter unterlaufen sind — in der Regel nichts anderes bedeuten als dort vorhandene Momente, welche die Lysinbildung aus den (benutzten) Bakterien besonders begünstigt haben. In diesem Sinne kann man auf Grund der Befunde, insbesondere von d'Herelle selbst, als weit verbreiteten „Fundort“ des „Bakteriophagen“ in erster Linie die Darmentleerungen von Mensch und Tier (Affe, Pferde, Rinder, Büffel, Schweine, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, Hühner, Seidenraupen usw.) ansehen, wobei damit zu rechnen ist, daß an allen „Fundorten“ bereits in gewissem Grade eine Lysinbildung stattgefunden hat, falls im Ausgangsmaterial Lysin in größerer Menge nachweisbar vorhanden war. Es sei hier daran erinnert, daß auch schon Eijkmann, Conradi und Kurpjuweit in den Faeces von Kranken ihre bakterienantagonistischen Stoffe nachgewiesen hatten.

d'Herelle fand das bakteriophage Lysin zunächst bei Darmkranken (Ruhr, Typhus- und Paratyphus), dann aber auch in den Ausleerungen von anderen Kranken, z. B. bei Pest. Während sich bei Ruhrkranken bzw. Rekonvaleszenten, wie dies fast alle Untersucher bestätigen (vgl. u. a. Otto, Munter und Winkler) mit ziemlicher Regelmäßigkeit und Leichtigkeit wirksame „Bakteriophagen“ nachweisen lassen, und man sie auch häufig bei Typhus- und Paratyphuserkrankungen findet, gelang dies d'Herelle bei 100 Cholerakranken nur einmal, und zwar bei einem Kranken, der wieder gesund wurde. Die Tatsache, daß auch in

vitro, wie wir gleich sehen werden, der Nachweis eines Lysins gegen Cholera nicht oder nur unsicher gelingt, während dies bei Ruhrbacillenkulturen verhältnismäßig leicht ist, dürfte diese verschiedenen Befunde leicht in dem Sinne erklären, daß eben der Kultur und nicht dem Material die größere Bedeutung zukommt.

Es wird aus diesem Grunde wohl rationeller sein, zunächst einmal die Bakteriengruppen zu betrachten, gegen welche überhaupt „Bakteriophagen“ gefunden wurden. Sehen wir davon ab, ob die „Lysine“ bei kranken oder gesunden Individuen erhalten wurden, so kommen folgende Bakterienarten<sup>1)</sup> in Frage:

1. Lysine gegen Shiga-Kruse-Bacillen; bei Ruhrkranken (d'Herelle; Bail; Otto, Munter und Winkler, Davison usw.); experimentell im Meerschweinchenversuch (M. Wollstein); bei Pferden und Geflügel (d'Herelle); bei Gesunden (Debré und Haguenaу).
2. Lysine gegen Y-, Flexner- und sonstige Pseudoruhrbacillen (d'Herelle, Bail, Otto, Munter und Winkler u. a.).
3. Lysine gegen Colibacillen; gegen diese wurden von d'Herelle häufiger Bakteriophagen bei Gesunden gefunden, sie waren aber ausnahmsweise nur von starker Virulenz. M. Wollstein gewann ein auf Dysenteriebacillen übergreifendes Colilysin aus Stuhl bei Coliperitonitis. In Urinproben stellte Fabry bei Gesunden und Kranken mehrfach Colily sine fest. Ferner fand man solche Lysine bei Colicystitis (Gildemeister, Otto und Munter); in normalem Meerschweinchendarm (Kabelik, Tomášek und Bouček); in Lochialsekret (Perazzi); in Vaginalsekret (Gildemeister), im Hühnerkot (Bail) und experimentell im Meerschweinchenversuch (Bordet und Ciuca).
4. Lysine gegen Typhusbacillen (d'Herelle, Janzen und Wolff bei Typhuskranken und -rekonvaleszenten; Otto, Munter und Winkler bei Typhus und Ruhrkranken, auch bei Gesunden; Davison bei Kindern, die an verschiedenen Krankheiten litten).
5. Lysine gegen Paratyphus A- und B-Bacillen; häufig in normalen Stuhlaussteerungen (d'Herelle); im Darm von paratyphusinfizierten Ferkeln und Affen (Mießner und Baars, Im mendorf).
6. Lysine gegen Proteusbacillen (d'Herelle bei Säuglingen mit Gastroenteritis).
7. Lysine gegen Pestbacillen (d'Herelle bei menschlichen Erkrankungen 1 mal, mehrfach bei Rattenpest).
8. Lysine gegen Choleravibrionen (d'Herelle einmal bei einem unter 100 Cholera-kranken).
9. Lysine gegen Hog-Cholera (Einzelbeobachtung d'Herelles bei einem gesunden Menschen).
10. Lysine gegen Bac. subtilis (d'Herelle bei einem Ruhrkranken).
11. Lysine gegen Streptokokken (d'Herelle bei drusekrankem Pferd, Piorkowski bei Sepsiskranken [Befunde zweifelhaft, da Technik nicht einwandfrei, vgl. Otto und Munter], Eickhoff).
12. Lysine gegen Diphtheriebacillen; gegen diese gewann d'Herelle Lysine aus dem Kot von 2 Pferden.
13. Lysine gegen Staphylokokken; aus Eiter und Abscessen (d'Herelle, Gratia, Callow, bzgl. der Befunde von Twort siehe S. 7; Eickhoff).
14. Lysine gegen Mäusetyphusbacillen (d'Herelle aus dem Darm weißer und grauer Ratten).
15. Lysine gegen Bakterien der Büffelseuche (d'Herelle aus dem Darminhalt von Büffeln).

---

<sup>1)</sup> Bail konnte aus Hühnerkot ein Lysin gewinnen, das mit 13 verschiedenen Bakterienstämmen der Typhus-Coligruppe fortführbar war. Wir haben es als polyvalent wirkendes Colilysin aufgefaßt und demgemäß oben registriert.

16. Lysine gegen Bakterien der Hühnertyphose u. zw. *Bact. gallinarum* Klein und *Bact. paragallinarum* Klein (d'Herelle aus dem Darminhalt von Hühnern).  
 17. Lysine gegen Bacillen aus toten Seidenraupen [d'Herelle<sup>1)</sup>].

Wie aus der vorstehenden Übersicht erkenntlich ist, ist es möglich gewesen, gegen eine große Reihe von Bakterien bakteriophage Lysine bei Kranken und Gesunden aufzufinden. Nach allgemeiner Erfahrung gelingt der Nachweis der Bakteriophagen am leichtesten bei den Bakterien der Typhus-Coli-Ruhrgruppe. Gegen diese Bakterien findet man nicht nur bei Kranken, sondern auch in den Stuhlfiltraten von gesunden Menschen und Tieren — besonders Hühnerkot scheint ein reichlicher Fundort zu sein — häufig Lysine. Das dürfte kein Zufall sein. Wie wir an anderer Stelle noch näher zu erörtern haben, eignet sich diese Bakteriengruppe auch *in vitro* am besten für die Darstellung der bakteriophagen Lysine aus Bakterien allein. Es ergibt sich ferner, daß das Auftreten eines Bakteriophagen nicht erst nach der Infektion erfolgt. d'Herelle hat dementsprechend die Hypothese aufgestellt, daß der in der Natur weit verbreitete „Bakteriophage“ auch schon bei gesunden Organismen vorhanden ist, bei denen er auf Kosten saprophytischer Keime haust und sich bei der Infektion erst auf die betreffenden pathogenen Keime umstellt.

Wenn nun auch unserer Ansicht nach die Kenntnis der „Fundorte“ bzw. Bildungsstätten des bakteriophagen Lysins nur von untergeordneter Bedeutung ist, so hat es immerhin ein gewisses Interesse, die Orte und Umstände kennen zu lernen, an denen sich solche „Lysine“ nachweisen ließen. Wir wollen daher auf die Untersuchungen kurz eingehen, welche von den verschiedenen Autoren zum Nachweis des bakteriophagen unter den verschiedensten Verhältnissen angestellt sind. Wir verweisen dabei auf die bereits erwähnten Befunde und möchten hier nur hervorheben, daß man Lysine nicht nur bei Darmkranken, sondern auch bei anderen Infektionen findet, wie dies d'Herelle als erster z. B. bei der Barbonekrankheit der Rinder, bei Pest usw. festgestellt hat. Auch andere Autoren fanden bei Nicht-Darmkranken bakteriophages Lysin. So konnte man bei akuten entzündlichen Infektionen Lysine gegen Streptokokken und Staphylokokken aus Stuhl und Eiter gewinnen (vgl. S. 18).

Bei Darmgesunden haben zuerst Debré und Haguena u Untersuchungen vorgenommen. Sie konnten aus dem Filtrat von 81 Stühlen (bei 63 Personen) 17 mal einen „Bakteriophagen“ züchten, der stets gegen Shigabacillen, mitunter auch noch gegen andere Bakterien wirkte. Als d'Herelle gelegentlich eine Ausleerung, die von einem Gesunden stammte, auf Bakteriophagen untersuchte, erhielt er ein negatives Resultat mit den Darmbakterien, konnte aber einen solchen gegen Hogcholerabacillen isolieren und in Passagen fortzüchten. Dumas fand den „Bakteriophagen“ außer im Kot gesunder Personen und im Meerschweinchenkot, auch in der Erde, im Fluß- und Leitungswasser (siehe später). Otto, Munter und Winkler sahen bei ihren Untersuchungen in den Faeces eines Gesunden, der keine Darmerkrankungen durchgemacht hatte, lytische Stoffe gegen Typhus- und Shigabacillen. Bei einer anderen Person konnten sie lytische

<sup>1)</sup> Die Reihe der Bakterien ist damit sicher noch nicht erschöpft. So haben Kraus und Gomez auch bei *Pyocyaneusbacillen* wirksame Filtrate gewonnen. Bemerkenswert ist in der obigen Zusammenstellung das Überwiegen der gramnegativen Bakterien (vgl. Schloßberger).

Wirkungen gegen Flexner- und Y-Bacillen feststellen, ohne daß auch bei dieser jetzt oder früher eine infektiöse Darmerkrankung vorausgegangen war. Dagegen ergaben die Untersuchungen bei einer dritten Person, die vor Jahren an schwerer Ruhr erkrankt gewesen ist, trotz wiederholter Prüfung niemals Lysin. Außerdem konnten sie bei Fleckfieberinfektionen ohne Darmerscheinungen Lysine gegen die verschiedensten darmpathogenen Keime der Typhus-Coligruppe nachweisen.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß sich ein „bakteriophages Lysin“ gegen pathogene Darmbakterien auch bei Personen finden kann, ohne daß diese klinisch krank oder bakteriologisch Keimträger zu sein brauchen, ein Befund, der von verschiedenen Autoren erhoben ist.

An dieser Stelle sei schon auf die Befunde von Bordet und Ciuca hingewiesen, die ein wirksames Lysin in dem Peritonealexsudat vom Meerschweinchen auftreten sahen, denen sie wiederholt Colibacillen intraperitoneal injiziert hatten; sie nahmen infolgedessen an, daß das bakteriophage Lysin aus den Bakterien selbst, und zwar aus gewissen Variationsformen herrührt.

Die Versuchstechnik von Bordet und Ciuca war folgende:

Sie injizierten einem Meerschweinchen mehrmals lebende Colibacillen i. p. und entnahmen dem Tiere 1 bis 2 Tage nach der letzten Einspritzung das leukocytenreiche Peritonealexsudat. Das Exsudat, in dem die Phagocytose beendet war, das aber noch einzelne lebende Keime enthielt, wurde dann mit 2—3 Teilen steriler Bouillon versetzt, am nächsten Tage  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $58^{\circ}$  erwärmt, nochmals mit Bouillon vermischt und diese mit 1 Tröpfchen frischer Kultur beimpft. Nach 24stündiger Bebrütung war spärliches Wachstum vorhanden, die Kultur klärte sich weiterhin meist in 2—3 Tagen bei Zimmertemperatur. Mit dieser geklärten Bouillon ließen sich 2 Versuchsreihen anstellen: 1. konnten aus ihr dicke, schleimige, schimmernde Kolonien gezüchtet werden, die, in gewöhnliche Bouillonkulturen geimpft, dieselben wiederum klärten; 2. wurde die Nährbrühe bei  $58^{\circ}$  sterilisiert und dann zu gewöhnlichen Colibouillonkulturen hinzugesetzt; die Kulturen klärten sich gleichfalls. Mit jeder auf diese Weise geklärten Bouillon ließen sich die Versuche wiederholen. Die Erneuerung lytischer Eigenschaften war aber an die Anwesenheit lebender Keime geknüpft. Die Tatsache, daß diese übertragbaren lytischen Eigenschaften nicht spontan auftreten, weist nach Bordet und Ciuca darauf hin, daß die Bakterien diese lytischen Qualitäten im Tierkörper erwerben. Sie sprechen daher von einer „viciation nutritive héréditaire“. Heute wissen wir, daß diese Lysinbildung auch spontan vorkommen kann und daß der Aufenthalt im Tierkörper nur als begünstigendes Moment wirkt.

Gegen diese Versuche von Bordet und Ciuca, die später zuerst von Gratia bestätigt wurden, bzw. gegen ihre Beweiskraft für die bakterielle Natur des Lysins hat d'Herelle Einwände erhoben, weil die Gewinnung des lytischen Prinzips nicht regelmäßig gelingt. Diese Inkonstanz müsse durch gelegentlichen Durchtritt von „Bakteriophagen“ aus dem Darm in die Bauchhöhle erklärt werden; indessen gelang es Gratia, Callow, Lisbonne, Boulet und Carrère, an Orten, die mit dem Darm nicht in mittelbarer Beziehung stehen, so in geschlossenen Abscessen sowie in den steril entnommenen, experimentell erzeugten, aseptischen Eiteransammlungen in der Pleurahöhle von Hunden, ebenfalls Lysine (allerdings z. T. erst nach mehreren Passagen) nachzuweisen. (Vgl. auch Versuche Tworts.) Damit ist bewiesen, daß ein Zusammenhang der von den Autoren gefundenen Lysine mit dem Darmtractus des Tieres nicht besteht.

Auch außerhalb des menschlichen und tierischen Organismus wurden „Bakteriophagen“ aufgefunden, so z. B. im Boden, im Kanalwasser, im Flußwasser, im Meerwasser (in der Nähe von Flußmündungen, aber

nach d'Herelle nicht auf hoher See), in Wasserleitungen (Dumas, Beckerich und Hauduroy, Eliava).

Alle diese Befunde haben, wie wir bereits betonten, nur relativen Wert. d'Herelle nimmt an, daß an den genannten Orten tatsächlich der „Bakteriophage“ primär vorhanden ist; für die Gegner der „Bakteriophagen“-Theorie erklären sich die Befunde mit der Annahme von Stoffen, welche die Lysinbildung aus den Bakterien begünstigen, bzw. dem Vorhandensein geschädigter Keime. Wie wir bei der Besprechung der Gewinnung des Lysins aus „Bakterien allein“ zu erörtern haben werden, fehlt bei fast allen früheren Versuchen der von uns (und im Sinne seiner Theorie auch von d'Herelle) geforderte Nachweis, daß die Kultur, welche zur Darstellung des Lysins benutzt wurde, nicht lysinogen bzw. nicht eine „Mischkultur“ im Sinne von d'Herelle war.

## V. Lysin aus „Bakterien allein“.

In dem voraufgehenden Abschnitte haben wir auseinandergesetzt, daß nach dem Stande unserer jetzigen Kenntnisse über das bakteriophage Lysin der „Fundort“ nur eine beschränkte Bedeutung hat, daß vielmehr die Gewinnung des Lysins in der Hauptsache von der zu seinem Nachweis benutzten Bakterienkultur abhängt. Es wurde nur zugegeben, daß in manchen Materialien, z. B. in den Stuhlfiltraten von Ruhrrekonvaleszenten, bakteriophages Lysin häufig in größeren Mengen vorhanden ist. Denn, wie d'Herelle schon gezeigt hat, gelingt es mit diesen Filtraten meist oft schon in der ersten „Passage“, stärkere bakteriophage Wirkungen zu erzielen. Auf die Deutung, welche dieser Tatsache von den verschiedenen Gesichtspunkten aus zu geben ist, haben wir schon hingewiesen. Wichtig ist nun, daß auch ohne Mitwirkung von Stuhlfiltraten aus Bakterien allein das Lysin zu gewinnen ist. Der exakte Nachweis dieser Tatsache ist jedenfalls für die Ansichten über den d'Herelleschen „Bakteriophagen“ von wesentlicher Bedeutung geworden.

Bereits Twort hatte die Entstehung des von ihm bei gewissen Bakterien aufgefundenen lytischen Prinzips auf die Bakterien selbst zurückgeführt. Im Anschluß an die Versuche von Twort hat Gratia gleichfalls das lytische Prinzip aus Kulturen gewonnen. Er nahm (wie Twort) Aussaaten von glycerinierter Pockenlymphe vor und konnte dabei in einem Falle in den Staphylokokkenkolonien kleine helle Flecke feststellen. Bei der Abimpfung in Bouillon ergab sich eine langsam wachsende Kultur, deren Filtrat ausgesprochen hemmende und lösende Wirkung auf Staphylokokkenkulturen ausübte.

Nachdem dann Bordet und Ciuca auf Grund ihrer Versuche an intraperitoneal infizierten Meerschweinchen eine „viciation nutritive héréditaire“ der Bakterien als Quelle des bakteriophagen Lysins angesprochen hatten, berichtete Bail, daß er in alternden Bouillonkulturen eines Flexnerstammes bakteriophage Wirkungen habe nachweisen können.

Im Jahre 1921 teilte Gildemeister, der in den sog. „Flutterformen“ Träger des lytischen Agens feststellte, gelegentlich mit, daß es ihm gelungen sei, mit besonderer nicht näher angegebener Technik, das lytische Agens d'Herelles im Reagensglase zu erzeugen.

Unabhängig von diesen Autoren haben Otto und Munter 1921 das bakteriophage Lysin aus Bakterien allein gewonnen und die Gewinnungsvorgänge eingehend studiert. Sie gingen dabei von Bakterienkulturen aus, deren Filtrate an und für sich keine lytischen Eigenschaften zeigten.

Mit derartigen Stämmen wurden Bouillonkulturen angelegt und diese nach längerem Wachstum erhitzt und filtriert. Teile der Filtrate wurden dann serienweise in neue Bouillonröhrchen übertragen und mit frischen Keimen bebrütet; nach einer bestimmten Reihe von Übertragungen wiesen die Filtrate bei mehreren Stämmen typische bakteriophage Wirkungen auf. Diese traten z. B. bei einer 14 Tage alten Typhusbouillonkultur, bei einer 3 Wochen alten Y-Kultur und bei einer 14 Tage alten Flexner-Bouillonkultur schon bei der 3. Passage auf. Während bei 2 Colistämmen der Lysinachweis in der 5. Passage gelang, erwies sich bei Shiga-Krusebacillen (3 Wochen alte, wiederholt beimpfte Shigabacillen-Bouillonkultur) das Filtrat erst nach 15 maliger Weiterzüchtung als wirksam. Auch bei Staphylokokken wurde aus Kulturen allein Lysin gewonnen, jedoch war die Wirkung nur eine schwache und unbeständige. Ein durch 2 malige Passage aus einer 4 Tage alten Paratyphus-B-Bouillonkultur gewonnenes Filtrat zeigte insofern eine etwas abweichende Wirkung, als das Lysin auf der Platte nicht die üblichen bakterienfreien Stellen und Löcher erzeugte, sondern nur eine Schädigung der Bakterien herbeiführte, die sich in einem abgeschwächten, hauchartigen Wachstum kenntlich machte. Im ganzen gelang Otto, Munter und Winkler die Gewinnung von Lysin aus Kultur allein 13 mal, und zwar gaben

- von 5 Flexnerstämmen 5,
- von 6 Y-Stämmen 3,
- von 5 Shiga-Krusestämmen 1,
- von 5 Colistämmen 3 Lysin;

außerdem bildete auch der eine geprüfte Typhusstamm Lysin.

Später haben Otto und Munter noch mehrfach Lysin aus Kulturen allein gewinnen können, und zwar bei Bacillen der Typhus-Coligruppe sowie bei Strepto- und Staphylokokken. Weiter unten werden eine größere Reihe von Autoren aufgeführt werden, denen gleichfalls die Gewinnung des Lysins aus Bakterien allein, meist allerdings unter besonderen begünstigenden Umständen, gelang. Daß es solcher Hilfsmittel aber nicht bedarf, zeigen z. B. die Versuche von Kraus und Gomez mit den Filtraten von Pyocyaneusbacillen. (Es wäre übrigens sehr interessant, die Beziehungen dieses bakteriophagen Filtrates der Pyocyaneusbacillen zu dem sog. Pyocyaneustoxin zu klären.) Die Leichtigkeit, mit der die Gewinnung eines Lysins bei den verschiedenen Bakterienarten gelingt, ist eben sehr verschieden. So ist Otto und Munter bei Pest- und Cholerabacillen sowie bei Pneumokokken der Nachweis von Lysinen nicht gelungen. Dies schien um so auffallender, als sie bei einigen dieser Bakterienarten nach mehrtägigem Wachstum eine Klärung der Nährflüssigkeit mit Flockung und Sedimentation der Bakterien eintreten sahen, Erscheinungen, die u. E. mit der bakteriophagen Lyse im Zusammenhang stehen (s. S. 60). Es gelang aber nicht, mit dem Filtrat dieser geklärten Bouillon im Plattenverfahren die typischen bakteriophagen Wirkungen zu erhalten und die Lysine serienweise fortzuführen (vgl. S. 38, 45).

Aus den Versuchen von Otto und seinen Mitarbeitern möchten wir hier noch hervorheben, daß bei der Lysingewinnung aus Kulturen allein sich ihnen der Vorgang der Filtration durch Bakterienfilter als ein die Lysinbildung begünstigender Faktor erwies. Um nämlich eine Kontrolle dagegen zu haben, daß nicht etwa durch mangelhafte Sterilisation der Filter eine „Enzyminfektion“ der Filter und dadurch Lysinbildung erfolgte, haben Otto und Munter gleich-



zeitig auch Lysingewinnungsversuche ohne Filtration vorgenommen. Sie konnten auch so wirksame Lysine gewinnen; es waren dazu aber immer mehr „Passagen“ notwendig als bei der Filtration. Sie gingen dabei in der Weise vor, daß die Bouillonkulturen auf 60° erhitzt und dann zentrifugiert wurden. Von dem Zentrifugenklar wurden serienweise Spuren in neu angelegte Bouillonkulturen verimpft.

Um alle Reste von anhaftenden „Bakteriophagen“ sicher zu entfernen, wurden in den Versuchen von Otto und Munter die Filter bei jedem Versuch gründlich nachgespült, dann in Wasser 1 Stunde gekocht und 2 Stunden im Trockenschrank sterilisiert. Von Zeit zu Zeit wurden sie außerdem ausgeglüht. Gegenüber den Angaben von Putter und Vallen, daß die Gewinnung von Lysin schon durch Filtration der Bouillon allein möglich sei, möchten wir besonders darauf hinweisen, daß uns die Lysingewinnung aus filtrierter Bouillon nie gelang, wohl aber ohne Filtration (durch Abzentrifugieren) aus alten Kulturen. Die Befunde von Putter und Vallen können also keine generelle Bedeutung haben. Sie konnten auch neuerdings von Borchardt nicht bestätigt werden. Unserer Ansicht nach erklären sie sich entweder — wenigstens soweit als Bouillon, die nach dem Hottingerschen Verfahren hergestellt war, verwandt ist — durch die lysinogene Wirkung nicht genügend erhitzten Pankreatins, das bei diesem Verfahren bekanntlich zur Nährbodenbereitung verwandt wird (vgl. unten die Ausführungen über die die Lysinbildung begünstigenden Momente und auch S. 90) oder durch „enzyminfizierte“ Filter.

Neben der Filtration erwies sich Otto und Munter auch die Erhitzung (auf 60°) als ein die Lysinbildung begünstigender Faktor; als solcher konnte ferner noch der Zusatz von bakterienscheidenden Substanzen (antibakterielles Serum<sup>1</sup>), Bakterienautolysate, chemische Stoffe usw.) ermittelt werden.

Außer den genannten Autoren haben dann noch eine Reihe anderer Forscher aus Bakterien allein bakteriophage Lysine gewonnen, so daß an der Tatsache, daß zur Gewinnung des Lysins die Mitwirkung des Organismus nicht erforderlich ist, nicht mehr gezweifelt werden kann. Allerdings sind die näheren Umstände, unter denen die Lysine in den Kulturen auftreten, bisher noch sehr wenig bekannt.

Wir kommen damit auf unsere obige Bemerkung zurück, daß man von „Fundorten“ des Bakteriophagen nicht sprechen kann, sondern nur von Momenten, welche die Lysinbildung begünstigen. Als solche wären auf Grund der Versuche von Twort und Gratia die glycerinierte Lymphe, bzw. nach denen von d'Herelle die Stuhl- und Urinfiltrate, ferner nach den Versuchen von Bordet und Ciuca, Lisbonne, Boulet und Carrère, Pico, Wollstein u. a., die Leukocytenfermente anzusehen.

Lisbonne, Boulet und Carrère benutzten zur Leukocytengewinnung einmal subcutan injiziertes Terpentinöl und punktierten die so erhaltenen aseptischen Abscesse nach 2 Tagen. Der Bakteriophage trat erst nach der 4. Passage auf und war auch im Stuhl der Versuchstiere (Hunde) nachweisbar. In einem 2. Versuche wurden die Leukocyten durch Injektion einer

<sup>1</sup>) Howard sowie Beckerich und Hauduroy konnten eine lytische Wirkung im Blut bei gewissen Typhuskranken feststellen, die die beiden letzteren Autoren auf Bakteriophagen zurückführen.

Bouillonaufschwemmung von Mellins food in die Pleurahöhle von Kaninchen gewonnen. Auch in diesem Falle enthielt der Stuhl des Kaninchens den Bakteriophagen. Das gleiche war in einer 3. Versuchsreihe der Fall, in welcher Meerschweinchen i. p. mit Mellins food gespritzt wurden. Martha Wollstein hat, wie *Gratia*, anfänglich bei der Nachprüfung der Bordet-Ciucaschen Versuche negative Resultate gehabt. Schließlich erhielt sie mit folgender Technik einen Erfolg: Das Exsudat wurde schon nach einmaliger intraperitonealer Injektion mit steriler Capillare aus dem lebenden Tier entnommen und mit der doppelten Menge steriler Bouillon von  $P_H$  8,0 verdünnt. Das Gemisch wurde mit Glasperlen gut durchgeschüttelt und in Röhren verschlossen 3—30 Tage aufbewahrt und dann zentrifugiert. Die überstehende klare Flüssigkeit wurde nach  $\frac{1}{2}$ stündiger Erhitzung auf  $58^\circ$  auf lytische Eigenschaften geprüft.

Auf Grund der Versuchsergebnisse von A. Kuttner wären ferner der Preßsaft von Organen, nach Borchardt die Mischung von Pankreas und Darmschleimhautextrakt, weiter Pankreasextrakt, dem geringe Mengen schwacher Essigsäurelösung hinzugegeben waren, und auch Duodenalsaft, nach Botez das Methylviolett<sup>1)</sup>, nach Putter und Vallen die Galle, nach Pico sterilisiertes, destilliertes Wasser, nach Pico, Bachmann und Aquino, sowie nach Combiesco<sup>2)</sup>, Pankreatin, Trypsin, Papain, Papayotin, nach Bachmann und Aquino bestimmte Schlangengifte, nach Lisbonne und Carrère, Fabry die antagonistische Wirkung von Bakterien aufeinander als die Lysinbildung befördernde Momente anzusprechen. Beckerich und Hauduroy hatten bei der Reproduktion der Versuche von Lisbonne und Carrère die Überzeugung gewonnen, daß die Herstellung eines Bakteriophagen durch bakteriellen Antagonismus nur möglich ist, wenn man als einen der Antagonisten einen von vornherein lysinogenen Stamm benutzt. Auch d'Herelle selbst hielt die Versuche von Lisbonne und Carrère für nicht beweisend. Ihm gelang es nicht, in Symbiosekulturen *Coli-Shiga* ein „lytisches Prinzip“ zu erhalten. Demgegenüber weisen neuerdings Lisbonne und Carrère darauf hin, daß ihnen mit einem von Beckerich und Hauduroy als nicht lysinogen erkannten *Coli*stamm die Gewinnung des Lysins gelungen ist.

Joetten konnte in Verfolg der Beobachtungen von Kruse und David über den Bakterienzerfall bei Einsaat großer Mengen feststellen, daß in dichten Bouillonaufschwemmungen von Agarkulturen Lysinbildung erfolgt, wenn man die Abschwemmungen 6 Tage bei  $37^\circ$  hält (bei je einem Pseudodysenterie-, Typhus- und *Coli*stamm und auch bei einem Cholerastamm). In gleicher Weise wie die Autolysine wirkte auch die künstliche Verdauung mit 0,1proz. Trypsinlösung. Bergstrand schwemmte alte Staphylokokkenkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung ab und filtrierte durch Berkefeldfilter. 20 Tropfen des Filtrates zu einer frischen Bouillonkultur von Staphylokokken hinzugefügt, genügte, um bei der Aussaat auf Agar zur Bildung von anomalen Kolonieförmigen Veranlassung zu geben, während Zusatz von Dysenterielysin diesen Einfluß nicht hatte, wohl aber bei *Coli*kulturen.

Jaumain hat festgestellt, daß sich stark getrübe Bouillonkulturen, z. B. von *Mikrococcus pyogenes*, *Prodigiosus* bacillen und *Vibrio Metschnikoff* in luftdicht

<sup>1)</sup> Poletti gibt im Gegensatz dazu an, daß die von Botez beobachtete Bakteriolyse mit Methylviolett ein sekundärer Vorgang ist (Desinfektionswirkung) und daß eine beliebige fortgesetzte Übertragbarkeit nicht besteht.

<sup>2)</sup> Nach den Versuchen von Combiesco verliert das Trypsin nach  $\frac{1}{2}$ stündiger Erhitzung auf  $60$ — $70^\circ$  die Fähigkeit, das d'Herellesche Phänomen zu erzeugen, bleibt aber als proteolytisches Ferment noch wirksam.

verschlossenen Versuchsröhrchen bei 37° infolge Selbstverdauung (Autolyse) innerhalb einiger Tage fast klären. Auch bei luftdicht verschlossenen Kulturen auf festen Nährböden hat er die Erscheinung der Selbstverdauung beobachtet. Der Bakterienrasen wurde allmählich dünner und durchsichtiger. Die Auflösungserscheinungen traten nur bei lebenden Bakterien und auf geeigneten Nährböden, nicht bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung auf. Sie gleichen also zwar völlig den beim d'Herelleschen Phänomen beobachteten Erscheinungen, ließen sich aber nicht durch Passage serienweise fortführen.

Befunde von M. Wollstein ergaben, daß die lytische Wirkung des bakteriophagen Prinzips von der Anwesenheit des Sauerstoffs unabhängig ist; denn die Auflösung der Kulturen wurde von ihr auch unter anaeroben Bedingungen (Tarozzi-Bouillon) beobachtet. (Vgl. dazu S. 44.)

Weinberg und Aznar haben durch Filtration einer Shiga-Kruseaufschwemmung, die 30 Tage bei 37° gehalten war, ein anfangs schwach, nach 6 Passagen stark wirksames Lysin gewonnen. Ein ähnliches Autobacteriolysin erhielten sie durch Filtration einer Shigaaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung nach 30 Tage langem Verweilen im Brutschrank.

Die Tatsache, daß es möglich ist, aus Bakterienkulturen allein das bakteriophage Lysin zu erzeugen, dürfte jedenfalls als gesichert angesehen werden können (vgl. Abschnitt Natur des Lysins). Der Umstand, daß die Lysinbildung bei allen Kulturen derselben Art nicht gleichmäßig leicht gelingt, bedeutet keinen ernst zu nehmenden Einwand. Denn bekanntlich eignen sich auch nicht alle Diphtheriebacillenstämme zur Gewinnung eines wirksamen Diphtherietoxins.

Wie stark abhängig die Lysingewinnung übrigens von der Kultur ist, bewiesen uns Versuche, welche wir im Anschluß an die Beobachtungen, von A. von Wassermann, Ficker und Kojima über die Rolle von Aktivatoren bei der Bildung von giftigen Spaltprodukten im Darmkanal mit kolloidalem Schwefel anstellten. Es zeigte sich dabei, daß der Schwefel allerdings das Auftreten des bakteriophagen Lysins begünstigte, jedoch nur in den Fällen, wo auch ohne Schwefelzusatz, und erst in späteren Passagen, Lysinbildung auftrat. Stämme, die ohne Schwefel, selbst in vielen Passagen, keine Lysinbildung aufwiesen, bildeten auch unter dem Einfluß von Schwefel keins. Der Schwefel hatte also in unseren Versuchen nur die Lysinbildung beschleunigt, ebenso wie er bei den Versuchen der oben erwähnten Autoren die Bildung der giftigen Spaltprodukte begünstigt hatte.

Von d'Herelle und den Anhängern der „Bakteriophagentheorie“ ist gegen die Versuche, bei denen es gelang, aus Kulturen allein Lysin zu gewinnen, angeführt worden, daß alle diese Kulturen letzten Endes aus erkrankten Organismen stammten und daß man also „Mischkulturen“ von Bakterien und Bakteriophagen vor sich gehabt habe. Man hat sich nun bemüht, diesen Einwand zu entkräften. Wir selbst hatten übrigens — wie bereits bemerkt — nur solche Kulturen zu unseren Versuchen benutzt, die zunächst so ohne weiteres kein Lysin bildeten. Aus den Arbeiten von Kraus und Marey, sowie von Lemos Monteiro war hervorgegangen, daß man auch aus Milzbrandbacillen das bakteriophage Prinzip gewinnen kann. Daraufhin hat Pico Versuche angestellt, bei denen auf Grund der verschiedenen Hitzeresistenz von Milzbrandsporen und Bakteriophagen eine

lysinfreie Kultur gewonnen wurde. Trotzdem die Ausgangskultur 1 Stunde bei 83—95° erhitzt wurde, konnte er unter Anlehnung an die Versuchsanordnung von Malfitano nach wenigen Passagen ein wirksames Lysin gewinnen.

Auch diese Versuche lassen nur den Schluß zu, daß das wirksame Agens lediglich ein Produkt der Bakterien ist.

Im übrigen haben Otto und Munter auch spontane Lysinbildung bei Kulturen mehrfach beobachtet und in ihren Protokollen auch ein Beispiel hierfür angegeben. Solche Lysinbildung wird man bei den schleimig wachsenden resistenten Keimen in der Regel erwarten dürfen (s. S. 65). Derartige Kulturen sind mehrfach aufgefunden worden (vgl. auch Kraus und Gomez). Um sich also gegen Fehlerquellen zu schützen, ist die Berücksichtigung dieses Umstandes bei Lysinversuchen außerordentlich wichtig. Für gewöhnlich wird das Lysin naturgemäß nur in so kleinen Mengen auftreten, daß es leicht übersehen werden kann. Immerhin weist bei der Verimpfung von Kulturen das spontane Auftreten von „Flutterformen“ (Gildemeister, Davison u. a.) oder von einzelnen „taches vièrges“ (d'Herelle, Otto und Munter, Watanabe) auf die Gegenwart von Lysin hin.

## VI. Methodik.

### A. Gewinnung des Lysins.

Um ein Lysin bzw. den sog. „Bakteriophagen“ zu erhalten, kann man je nach der Konsistenz des Stoffes, der auf Vorhandensein eines wirksamen Lysins zu untersuchen ist, nach d'Herelle folgende 4 Fälle unterscheiden:

1. Handelt es sich um eine sterile Flüssigkeit (d'Herelle bezeichnet ein Medium als „steril“, wenn es bakteriologisch keimfrei ist, als „ultrasteril“, wenn es auch frei von einem ultravisiblen Agens ist), z. B. Blut oder eine andere aseptisch gewonnene Körperflüssigkeit, so ist vor der Prüfung mit den entsprechenden Bakterien keine weitere Vorbehandlung notwendig.

2. Ist die Flüssigkeit klar, aber nicht steril, so filtrierte man sie zunächst durch Tonkerzen, um die Bakterien zu entfernen; d'Herelle benutzt Chamberland-Kerzen L 2 und L 3; man kann auch alle anderen Bakterienfilter verwenden (Berkefeld-Filter, Membranfilter nach de Haen usw.). Das Lysin passiert alle Filter, welche Eiweiß durchlassen.

3. Ist die zu untersuchende Flüssigkeit gleichmäßig getrübt, wie z. B. bei einer Bakterienkultur, so wird sie zweckmäßig filtrierte; sie würde aber beim direkten Filtrieren die Kerzen rasch unbrauchbar machen. Man soll daher die Flüssigkeit vorher klären, was nach d'Herelle am besten auf folgende Weise geschieht:

Gewöhnliches steriles Wasser mit Infusorienerde gemischt wird auf ein Faltenfilter gegossen; dadurch entsteht auf dem Filter ein feinstes Überzug von Infusorienerde, der die ganze Oberfläche bedeckt. Hierauf wird die Versuchsflüssigkeit vorsichtig auf das Filter gegossen (der Trichter soll so groß sein, daß die Gesamtmenge der zu untersuchenden Flüssigkeit auf einmal hineingegossen werden kann) und dann durch die Tonkerze filtrierte.

4. Handelt es sich endlich um eine Suspension organischer Teilehen oder um einen mehr oder weniger festen Stoff, so muß das Material vorher möglichst zerkleinert und verdünnt werden. Dies ist z. B. bei weniger flüssigen, weichen

oder festen Stühlen, Mist, Organteilchen usw. notwendig. Man verreibt sorgfältig etwa 2—5 g in 50 ccm Bouillon und stellt die Emulsion auf 12—18 Stunden in den Brutschrank bei 37°. Die hierbei unter bakteriellem Einfluß auftretende Zersetzung bewirkt eine genügende Zerkleinerung, so daß hierauf nur noch die Filtration durch Infusorienerde und Tonkerze notwendig ist.

Otto und Munter verwandten außer der Filtration regelmäßig auch die Erhitzung des Ausgangsmaterials auf etwa 60° C vor der Filtration. Einerseits scheint diese auf die Bildung des Lysins einen begünstigenden Einfluß auszuüben, andererseits werden dadurch auch die Begleitbakterien zum großen Teil abgetötet. Da indessen die Twortschen Lysine, welche nach vielfacher Ansicht mit den d'Herelleschen im Prinzip identisch sind, nur Temperaturen bis 60° vertragen, und da Bail und Watanabe nachgewiesen haben, daß einzelne Teilbakteriophagen eine geringe Hitzewiderstandsfähigkeit besitzen (vgl. auch Versuchsergebnisse von de Necker u. a. S. 53), so wird es sich aus diesem Grunde immerhin empfehlen, bei den Versuchen, ein Lysin zu gewinnen, auch solche mit nicht erhitztem Material vorzunehmen.

Für die weitere Verarbeitung kommt in der Regel nur das Filtrat in Frage.

Enthielt die Versuchslösung einen Bakteriophagen, so befindet sich dieser im Filtrate, das dann auf seine bakterienschädigenden Eigenschaften im Kulturversuch geprüft wird.

Die Gewinnung eines bakteriophagen Lysins ist nicht allen Nachprüfern mit gleicher Regelmäßigkeit gelungen. Nach unseren Erfahrungen, die mit denen von d'Herelle übereinstimmen, ist es zweckmäßig, die Stuhlaufschwemmungen eine Zeit lang bei Brutschranktemperatur aufzubewahren und dann erst zu filtrieren. Die dabei auftretende Zersetzung des Materials durch die verschiedenen Bakterien stört nicht nur nicht, sondern scheint nach unseren Erfahrungen die Lysingewinnung zu begünstigen.

Bail gibt für die Lysingewinnung folgende Vorschrift: Eine größere Menge Stuhl wird mit 50—100 ccm Fleischbrühe bei Zimmertemperatur 2 oder mehrere Tage lang stehen gelassen. Sodann wird durch ein Papierfilter, schließlich durch eine Berkefeldkerze filtriert. Von dem klaren Filtrat wird in der Regel je 1 ccm zu je 2 Röhrechen mit je 2 ccm Fleischbrühe hinzugesetzt. Das eine Röhrechen wird dann  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 58°, das andere ebenso lange bei 90° erhitzt, und beide mit den in Untersuchung genommenen Bakterien reichlich, aber noch nicht deutlich trübend beimpft. Zunächst werden die Proben bei höherer Zimmertemperatur gehalten, wo bei der reichlichen Einsaat in dem auf 90° erwärmten Kontrollröhrechen und (wenn keine Bakteriophagenwirkung vorhanden ist) auch im Versuchsröhrechen in längstens etwa 12 Stunden Trübung eintritt. Bei Anwesenheit von Bakteriophagen bleibt diese aus, doch kann man erst dann einen solchen mit Sicherheit annehmen, wenn eine Übertragung (0,1—0,5 ccm) auf ein zweites und von dort auf ein drittes Röhrechen Klarbleiben der Flüssigkeit ergibt.

## B. Nachweis des Lysins.

Zum Nachweis des Lysins sind verschiedene Verfahren angegeben worden. Sie alle beruhen auf der durch das Lysin bedingten Schädigung der Bakterien. Diese Schädigung kann sich in folgenden Erscheinungen äußern:

1. In einer völligen Vernichtung der Bakterien (maximale Schädigung);
2. in einer vorübergehenden oder dauernden Hemmung des Bakterienwachstums;
3. in dem Auftreten modifizierter Kolonien und Bakterienformen, und zwar gehören zu ersteren die „Flutterformen“, ferner krümelig bzw.

schleimig wachsende oder glasig werdende Kolonien; zu letzteren sind zu rechnen:

- a) die resistenten und die lysogenen Keime (oft atypische Formen — Kokken und Keulenformen — zeigend);
- b) sonst biologisch veränderte Keime (fehlende Gasbildung, grobflockige Agglutination oder veränderte Wachstumsintensität aufweisende Kulturen; gesteigerte Tierpathogenität).

Um die Wachstumsschädigungen der Bakterien nachzuweisen, genügt eine einfache bakteriologische Versuchsanordnung, bei der man das zu prüfende Material bzw. ein Filtrat aus demselben auf lebensfähige Bakterien einwirken läßt. Als Nährsubstanz für die Bakterien kann man sowohl flüssige als auch feste Nährböden benutzen.

Zur Züchtung der Kulturen (z. B. bei Ruhrbacillen) genügen die gewöhnliche Bouillon und der übliche 2proz. Agar bzw. die gebräuchlichen Spezialnährböden.

Da die bakteriophagen Lysine sehr häufig gegen heterologe Bakterienarten gerichtet sind, so muß man dementsprechend zu den Prüfungsversuchen diejenige Bakterienart (oder Arten) wählen, gegen welche man ein Lysin vermutet. Am einfachsten ist es natürlich, wenn man ein Filtrat auf das Vorhandensein von Lysin nur gegen eine bestimmte Bakterienart zu prüfen hat. Sucht man z. B. bei einem Stuhlfiltrat nach Typhuslysin, so werden abgemessene Mengen des Filtrates (1 Tropfen bis 1—2 ccm) in je ein Bouillonröhrchen gebracht und in diese eine Spur Bakterien (etwa  $\frac{1}{20}$  Öse) eingesät. Als Kontrolle dient ein mit der gleichen Menge Bakterien allein beschicktes Röhrchen. Diese Röhrchen werden dann in den Brutschrank gestellt und nach 12—18 Stunden kann man folgendes beobachten:

1. Alle Röhrchen mit Ausnahme der Kontrolle bleiben klar. In dem Filtrat befindet sich ein hochwirksames Lysin. Streicht man von diesen Bouillonröhrchen einen Tropfen auf Schrägagar aus, oder bringt man eine Spur der Bouillon, nachdem man sie filtriert hat, in ein neues, mit Bakterien beimpftes Bouillonröhrchen, so erhält man meist kein Bakterienwachstum.

2. Nur die Röhrchen mit größeren Mengen des zu untersuchenden Filtrates bleiben steril. In diesen Fällen hat man es meist mit einem Lysin von mittlerer Stärke zu tun, das man in den klar gebliebenen Röhrchen in ähnlicher Weise wie oben nachweisen kann.

3. Alle Röhrchen sind trübe. In diesem Falle ist in der Regel kein Lysin gebildet. Wie wir aber später sehen werden, darf man aus dem Bakterienwachstum in der Bouillon nicht auf die Abwesenheit eines Lysins schließen, vielmehr muß man aus dem Röhrchen zunächst noch Agarausstriche anlegen, um die Anwesenheit von Lysin auszuschließen.

Der Nachweis eines gegen verschiedene Bakterien gerichteten Lysins geschieht in ähnlicher Weise, nur muß man naturgemäß die betreffende Flüssigkeit nicht gegen eine bestimmte Bakterienart, sondern gleichzeitig gegen die ganze Reihe der in Frage kommenden Bakterienarten prüfen. Für Massenuntersuchungen empfiehlt d'Herelle, für jede Bakterienart ein Röhrchen mit 10 Tropfen Filtrat zu besäen, ein Verfahren, bei dem allerdings Bakteriophagen von schwacher Virulenz dem Nachweis entgegen können.

## I. Nachweis in Bouillonkulturen.

Die Einsaat des Filtrats und der Bakterien geschieht in der eben angegebenen Weise. Als Indicator kommt das völlige oder zeitweise Ausbleiben der durch die sich vermehrenden Bakterien bedingten Trübung in der Bouillon bzw. die Aufhellung einer bereits vorhandenen Trübung, ferner noch das Flockenwachstum (Agglutination) mit Satzbildung in Betracht. Es sei indessen hier nochmals darauf hingewiesen, daß sich in den Flüssigkeiten trotz eingetretener Trübung, die mitunter auch durch bestimmte Salze (nicht veröffentlichte Befunde von Otto und Munter) bedingt sein dürfte, bakteriophages Lysin finden kann, wie dies erst die Aussaat auf Agar beweist (s. Anm. S. 28).

## II. Nachweis des Lysins mittels Bakterienkulturen auf festen Nährböden.

## 1. Aussaat von Filtratbakteriengemischen (d'Herelle) auf Agar (oder Gelatine).

Man setzt einer Bouillonkultur fallende Dosen des auf bakteriophages Lysin zu prüfenden Filtrates hinzu und spatelt ohne oder nach vorhergehender Bebrütung das Gemisch auf Agar aus; bei vorhandenem Lysin bleibt das Wachstum mehr oder weniger aus, es entstehen große leere Stellen oder inmitten des Bakterienrasens „sterile Löcher“, taches vièges. Ihre Zahl richtet sich nach der Anschauung d'Herelles nach der Zahl der im Filtrat vorhandenen „Bakteriophagen“. Wie bereits hervorgehoben ist, gelingt auf diese Weise der Nachweis von „Bakteriophagen“ selbst dann noch, wenn eine Klärung der Bouillon ausgeblieben ist. Bei hochwirksamem Lysin kommt es zur Aufhebung des Bakterienwachstums im ganzen. Man kann auch, wie dies z. B. Maitland sowie Kraus und Gomez getan haben, eine Öse frisch in Bouillon abgeschwemmter Kultur zusammen mit der zu prüfenden Brühe sogleich auf Agarröhrchen ausstreichen. Dieses einfache Verfahren genügt, um an der Art des Wachstums sofort die Wirkung des Lysins zu erkennen. Nach vergleichenden Untersuchungen von Beckerich und Hauduroy ergab sich der Bouillonkultur gegenüber eine geringere Empfindlichkeit der Plattenmethode bei stark, eine größere bei schwach wirksamem lytischen Agens (vgl. S. 33).

Pfreimbter, Sell und Pistorius haben das d'Herellesche Verfahren in folgender Weise modifiziert: sie setzen zu einer dünnen Bakterienaufschwemmung eine geringe Menge des zu prüfenden Filtrates hinzu und nehmen dann sofort und in bestimmten Zeitabständen Ausstriche auf Agar vor:

- |                                      |                       |
|--------------------------------------|-----------------------|
| a) sofort nach Zusatz des Filtrates, | } nach der Bebrütung. |
| b) 3 Stunden                         |                       |
| c) 6 Stunden und                     |                       |
| d) 24 Stunden                        |                       |

Ist nach dreistündiger Bebrütung bereits kein Wachstum mehr auf den Platten zu sehen, so liegt ein hoch wirksames Lysin vor und es empfiehlt sich, den Versuch zu wiederholen und in kürzeren Zeiten Plattenkulturen anzulegen. Bei ganz geringer Wirksamkeit ist es zweckmäßig, die Beobachtung auf länger als 24 Stunden fortzusetzen.

Neben dem Bakterienwachstum ist das Auftreten von Flatterformen oder sonst veränderten Kolonieförmigkeiten (glasige) zu beachten, die auch auf das Vor-

handensein von Lysin hinweisen. Hierdurch erweist sich das Agarverfahren dem Bouillonverfahren überlegen <sup>1)</sup>.

Eine vielfach benutzte Methode zum Lysinnachweis ist

2. das Auftropfverfahren, das von Bordet und Ciuca, Otto, Munter und Winkler, Bail und Watanabe, Davison benutzt und übrigens schon von Twort zum Nachweis seiner autolytischen Stoffe verwandt wurde. Es besteht in dem Auftropfen von Filtrat auf frisch beimpfte Agarplatten.

Man streicht zunächst auf Platten eine Spur derjenigen Bakterienart mittels Platinspatel aus, gegen die man ein bakteriophages Lysin vermutet; auf die Mitte der beimpften Stelle läßt man vor der Bebrütung einen Tropfen des zu untersuchenden Filtrates fallen. Sodann wird die Platte bis zum nächsten Tage bei 37° bebrütet. Der Erfolg ist verschieden, je nach der Stärke des Lysins. Bei sehr kräftigem Lysin ist an der Stelle des Filtrattropfens keine Spur von Bakterienwachstum (von uns mit +<sub>4</sub> bezeichnet) zu sehen. Das Gegenteil zeigt sich bei völlig unwirksamen Filtraten. Hier haben sich die Bakterien an dieser Stelle genau so stark vermehrt, wie an den nicht mit Filtrat in Berührung gekommenen. (Wir bezeichnen diesen Ausfall mit „0“.) Teilweise Hemmung des Bakterienwachstums wird je nach der Stärke (mit +<sub>3</sub>, +<sub>2</sub>, +<sub>1</sub>) protokolliert.

In diesen Fällen sieht man von Bakterienrasen in größerem oder geringerem Grade freigebliebene Stellen mit mehr oder weniger ausgezackten Rändern. Bei geringen Mengen Lysin findet zwar ein zusammenhängendes Bakterienwachstum auf der Platte statt; in dem Bakterienrasen erkennt man aber eine Anzahl „steriler Löcher“ von Nadelspitz- bis über Nadelkopfgröße (von uns als ± registriert). Vgl. Abschnitt Taches vièrges.

Neben den mehr oder weniger großen bakterienfreien Flächen auf der Platte kommt noch eine andere Art der Schädigung des Bakterienwachstums vor. Wie Otto und Munter, später auch Seiffert fanden, sieht man nämlich bei der Untersuchung gewisser Lysine, z. B. bei Paratyphuskulturen, Platten, auf denen zwar überall an den mit Virus benetzten Stellen Bakterienwachstum auftritt, doch der Rasen sehr zart, nur hauchartig bleibt. (Wir bezeichnen derartiges Wachstum in unseren Protokollen als ∓.) Dieses hauchartige Wachstum kann auch stellenweise auftreten, so daß „Muldenbildung“ entsteht (vgl. S. 50).

Auch Twort hat bereits beobachtet, daß ein Tropfen seines autolytischen Filtrates, über ein Agarröhrchen gegossen, das Wachstum der in das Röhrchen geimpften Mikrokokken verhinderte. Innerhalb des entstehenden Kulturrasens traten kleine, glasige Pünktchen auf, welche sich rasch ausdehnten. Die Zahl der auftretenden Pünktchen war abhängig von der Stärke der Verdünnung. Das glasige Material breitete sich nur auf Nährböden aus, die mit Bakterien beimpft waren. Auf unbeimpften Nährböden zeigte sich kein selbständiges Wachstum, jedoch behielt es auf letzterem seine lytische Wirksamkeit über 6 Monate.

<sup>1)</sup> Als Nachteile der Bouillonmethode ohne Aussaat auf Agar wären anzuführen:

1. bei wirksamen Lysinen können in allen Röhrchen sehr bald Trübungen meist infolge von resistenten Keimen auftreten;

2. es kommen Trübungen vor, die nicht auf Bakterienwachstum beruhen, z. B. auf Salzausfüllungen;

3. eine auftretende Trübung kann durch bakterielle Verunreinigung bedingt sein;

4. es ist nicht möglich, wie aus der Art der sterilen Stellen beim Plattenverfahren, ein Urteil über die Wirkungsstärke (Virulenz) des Lysins abzugeben.



Ein 3. Verfahren ist gleichfalls schon von d'Herelle angegeben und besteht in der Aussaat von Bakterien auf Agar nach dem Bestreichen mit Filtrat.

Man spatelt zuerst das zu untersuchende Filtrat oder eine Verdünnung desselben auf der Agaroberfläche aus und verimpft auf ihr sodann eine Spur der betreffenden Bakterienkultur. Handelt es sich um ein bakteriophages Agens, so bilden sich, der Stärke des Lysins entsprechend, unbewachsene Stellen oder einzelne „sterile Löcher“.

Als letztes Verfahren sei dann das

4. Mischungsverfahren (Fürth, Otto und Munter, Bail u. a.) angeführt.

Man geht dabei in der Weise vor, daß man das Filtrat bzw. seine Verdünnungen dem flüssig gemachten und auf 50—60° erwärmt gehaltenen Agar direkt zusetzt. Wir nehmen meist 1 ccm Filtrat bzw. Filtratverdünnung und 9 ccm verflüssigten Agar (in Röhren). Nach dem Zusatz des Filtrats werden die Röhren entweder sogleich zu Platten verarbeitet oder zunächst, um Begleitbakterien abzutöten,  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 50—60° belassen und dann erst weiterverarbeitet. Man kann ebenso gut die Agarröhren selbst nach dem Zusatz des Lysins zum Erstarren schräg legen. Unter entsprechender Abänderung der Wärmegrade läßt sich auch Gelatine zu dem Mischungsverfahren verwenden.

Nach dem Erstarren des Agars wird die Oberfläche mit Bakterien derjenigen Art, gegen die man ein bakteriophages Lysin vermutet, beimpft. Ist Lysin vorhanden, so zeigt sich dasselbe Bild, wie bei den anderen Verfahren: das Bakterienwachstum bleibt nach der Bebrütung bei 37° ganz aus oder aber es entstehen die bekannten „taches vièrges“. Dieses der Methode des Autolysinnachweises von Eijkmann, Conradi und Kurpjuweit nachgebildete Verfahren wurde von uns mehrfach geübt. Unabhängig von uns ist (nach Bail) von Fürth ein ähnliches Verfahren ausgearbeitet worden.

Auch Bail setzt das Lysin bzw. dessen Verdünnung zu flüssigem Agar von etwa 50° und gießt mit dem Gemisch Platten, auf denen dann, ebenso wie oben, die zu prüfende Kultur ausgestrichen wird. Wie Bail hervorhebt, hat dieses Verfahren den Vorteil, daß sich auf derselben Platte verschiedene Kultur- ausstriche anlegen lassen.

Bail gibt dann noch an, daß beim Plattenverfahren auch in dem Agar die Bakteriophagenwirkung sich zeigen läßt. Die zu untersuchende Flüssigkeit wird auf etwa 3—4 ccm mit Fleischbrühe aufgefüllt, sodann erfolgt Zusatz von Bakterienaufschwemmung bis zur eben deutlichen Trübung und sofort Zusatz von so viel verflüssigtem Agar von etwa 48°, daß eine unmittelbar darauf zu gießende Platte eben fest wird. In dem feuchten, weichen Agar soll sich dann die Bakteriophagenwirkung (Entstehung großer und kleiner Löcher) sehr schön entwickeln. Bei dieser Methode muß indessen der die Lysinwirkung beeinträchtigende Einfluß von Agar und Gelatine berücksichtigt werden (vgl. S. 44).

### III. Nachweis von biologischen, durch das Lysin bedingten Bakterienänderungen.

1. Fahndung auf „Flutterformen“ (vgl. S. 8, 63ff.). Es wurde bereits oben erwähnt, daß bei den Methoden, bei welchen eine Aussaat von Bakterien

mit Lysin auf der Oberfläche fester Nährböden erfolgt, sich auch durch das Auftreten von veränderten Kolonietypen der Lysinnachweis erbringen läßt. Man verfährt in folgender Weise:

In die auf Lysin zu untersuchenden Flüssigkeiten werden die in Frage kommenden Bakterien hineingetan. Das Gemisch wird bei 37° gehalten und in verschiedenen Zeitabständen (3—24 Stunden) aus ihm eine Öse auf Agarplatten ausgestrichen. Finden sich unter den angehenden Kolonien die von Gilde-meister beschriebenen „Flutterformen“, so kann man nach den bisherigen Erfahrungen mit Sicherheit annehmen, daß die betreffende Flüssigkeit ein bakteriophages Lysin enthält, selbst wenn sterile Löcher fehlen. Negativer Ausfall des Versuches ist natürlich nicht immer beweisend für Abwesenheit eines lytischen Agens.

Die als „Flutterformen“ erkannten Kolonien werden auf Agar und Bouillon überimpft und die Kulturen bzw. deren Filtrate weiter nach den oben erwähnten Methoden mit Bouillon verarbeitet. Es gelingt aus solchen Kolonien meist leicht, ein Lysin zu gewinnen, während die Kulturen selbst lysinresistent sein können.

Man kann häufig auch ohne Lysinzusatz bzw. Filtratverwendung spontan in Agaroberflächenkulturen „Flutterformen“ auftreten sehen, wie dies schon die Beobachtungen Gilde-meisters zeigen. In allen Fällen ist ihr Auftreten durch ein bakteriophages Lysin bedingt.

2. Twortsches Phänomen. Nach den oben bereits erwähnten interessanten Befunden Tworts hat sich das Verfahren etwa in folgender Weise abzuspielen:

Aussaat des zu untersuchenden (Bakterien enthaltenden) Materials. Fahndung auf das Erscheinen transparenter (oder sonst auffallender) Kolonien. Abimpfung und Infizierung normaler Kolonien mit Material von transparent (glasig erscheinenden) Kolonien. Gewinnung des filtrierbaren Lysins usw. (s. S. 19).

3. Gelatineversuch (Doerr).

Doerr konnte an Kolkulturen demonstrieren, daß sehr geringe Gelatinekonzentrationen die Lyse eindämmen, etwas höhere sie verhindern, und daß erst bei sehr starken Gelatinekonzentrationen die Röhrchen einer reinen Kolkultur in flüssiger, bei 37° gehaltener Gelatine gleichen. Zwischen diesen beiden Extremen fand er einen Bereich, in welchem er als Wirkung des bakteriophagen Lysins fehlende Gasbildung, massenhafte grobflockige Agglutination und veränderte Wachstumsintensität nachweisen konnte (vgl. S. 60).

#### IV. Nachweis der Lysinwirkung im Tierversuche.

Diese Versuche dürften in der Praxis kaum zum Nachweis des Lysins herangezogen werden; wir wollen sie indessen der Vollständigkeit halber auch hier anführen.

Nach d'Herelle soll eine Entgiftung (Abbau) der Bakterienendotoxine durch den „Bakteriophagen“ erfolgen (von Doerr nicht bestätigt). Für Kaninchen anfangs tödliche Dosen bakteriophagen Lysins seien in 8—14 Tagen nahezu ungiftig. Weiter gibt d'Herelle an, daß Kaninchen, welche nur eine einzige Injektion einer minimalen Menge von Ruhrbakteriophagen (0,25 ccm subcutan) erhielten, in hohem Maße gegen die Toxinwirkung (3 ccm einer 24 Stunden alten Bouillonkultur von Kruse-Shiga-Bacillen) immun werden, während die Kontroll-

kaninchen, die mit der halben Dosis Bacillenkultur infiziert wurden, nach 4 bis 7 Tagen zugrunde gingen.

Diese Immunität stelle sich 6 Tage nach der Injektion ein und bleibe wenigstens 9 Monate bestehen. Bestätigungen dieser Angaben liegen bisher nicht vor.

Daß indessen bei Einhaltung einer bestimmten Versuchsanordnung eine bakteriophage Wirkung des Lysins auch in vivo nachweisbar ist, zeigten Versuche von Otto und Munter.

Sie injizierten Meerschweinchen 0,01 ccm wirksamen Flexner-Lysins mit  $\frac{1}{2}$  Öse Bakterienkultur i. p. Das Kontrolltier erhielt die gleiche Menge Bakterien ohne Lysin. Während sich nun beim Kontrolltier die Bakterien vermehrten und den Tod des Tieres innerhalb 24 Stunden herbeiführten, blieb das gleichzeitig mit Lysin behandelte Meerschweinchen am Leben. Auch Appelmans konnte bei Kaninchen durch die gleichzeitige Injektion von bakteriophagem Lysin und Kultur die Entwicklung von Abscessen verhindern. Auf die eine oder andere Art läßt sich also auch in vivo die Lysinwirkung demonstrieren. Als Nachweisverfahren kommen diese Methoden aber kaum in Frage.

#### V. Nachweis des bakteriophagen Lysins unter dem Mikroskop.

Die bakteriophage Wirkung des Lysins kann man nach d'Herelle auch unter dem Mikroskop verfolgen. Mischt man ein stark wirkendes Lysin mit einer Emulsion homologer Bacillen (250 Millionen in 1 ccm), so soll man, wenn man von Zeit zu Zeit Objektträger-Ausstriche der bei 37° aufbewahrten Emulsion anlegt und färbt, den Zerfall der Bakterien verfolgen können (vgl. S. 14). In Klatschpräparaten von Agaroberflächen sahen wir in der Nähe der taches vièrges granulierten und weniger gut gefärbte Bakterien.

#### C. Auswertung des bakteriophagen Lysins.

Während man bei den oben angegebenen Methoden im allgemeinen nicht nur qualitativ das Lysin nachweist, sondern auch quantitativ mit einer für die Praxis genügenden Sicherheit die Dosis des Filtrates feststellt, welche gerade noch irgendeine Lysinwirkung erkennen läßt (wobei eine Zählung der von d'Herelle als Einzelkolonien angesprochenen sterilen Löcher nur bei schwach wirksamer Verdünnung erfolgt), bemaß d'Herelle die Wirkung seiner „Bakteriophagen“ anfangs in der Weise, daß er eine Öse des Gemisches Lysin plus Kultur auf Schrägagar ausstrich, und die unbewachsenen Löcher zählte. Appelmans bestimmte die Menge der in einer Flüssigkeit enthaltenen „Bakteriophagenkeime“ mit der in der Bakteriologie und Serologie üblichen Verdünnungsmethode. Die Flüssigkeit, welche das bakteriophage Agens enthält, wird in fallenden Reihen (1:10 bis 1:10<sup>9</sup>) verdünnt und hiervon 0,1 ccm in Bouillonröhrchen mit lysablen Keimen zusammengebracht. Aus dem Auftreten oder Fortbleiben der Lyse läßt sich das Vorhandensein von Lysin demonstrieren.

Seiffert verfährt, wenn es sich lediglich um die prinzipielle Feststellung, ob ein Filtrat auf die eine Bakterienart reichlicher wirkt als auf die andere, oder ob von 2 Lysinen ein und dasselbe Bakterium gleich stark beeinflusst wird, in folgender Weise:

Er streicht die Pipette, mit der man das Lysin dem Reagensröhrchen entnommen hat, an der Wandung des Röhrchens leicht ab, um einen an der Mündung

etwa hängenden Tropfen zu entfernen, läßt genau 0,5 ccm auf die Agarplatte fallen, stößt die Pipettenmündung auch auf dem Agar leicht auf und spatelt dann unverzüglich die Oberfläche völlig trocken, um das ziemlich schnell in den Agar eindringende Agens nicht in einem unübersichtlichen, zusammenhängenden Komplex zu erhalten. Kleinere Mengen als 0,5 ccm lassen sich nach Seiffert nicht genau abmessen; bei größeren ist die Ausspatelung schwierig. Daß ein Teil des Lysins von dem Spatel an den Rand des Agars gedrängt wird und hier an der Schalenwand abwärts fließt, lasse sich nicht vermeiden; man müsse sich hüten, aus kleinen Differenzen im Resultat große Schlüsse zu ziehen. Ob eine Platte 400 oder 500 Löcher enthält, besage nichts; bei Differenzen von 300 bis 500 habe er die Entscheidung als fraglich offen gelassen; einen Abstand von 50 und 500 Löchern hält er dagegen ohne Bedenken für verwendbar.

Zu genauen Bestimmungen schickt er, um bei der Versuchsreihe von Appelmans Zufallsbefunde auszuschließen, eine orientierende Titerfeststellung im Plattenverfahren voraus und wählt diejenige Verdünnung, die nicht einen einzigen „leeren Fleck“ mehr ergibt und gleichzeitig die dreifache Verdünnung hiervon, also z. B. 1: 40 000 und 1: 120 000. Von diesen werden je 3 Bouillonkulturen beschickt und am folgenden Tage Aussaaten davon auf Agar gemacht. Unseres Erachtens bietet aber auch dieses Verfahren noch keine sichere Garantie zur Ermittlung des wirklichen Titers beim Ausgangsmaterial, da durch die neue Aussaat in Bouillon ein neues Lysin von anderer Stärke entstehen kann. Die Hauptfehlerquellen liegen im übrigen bei der Titration in der Nicht-innehaltung anderer Vorsichtsmaßregeln (s. später).

d'Herelle bewertet, wie schon erwähnt, ein Lysin nach der Zahl der in 1 ccm von ihm berechneten bakteriophagen Keime. Die Zählung nimmt er in folgender Weise vor: Er stellt sich in geeichten Röhrchen Standard-Aufschwemmungen von Bacillen her, die 100, 200, 250, 300 und 400 Millionen Keime in 1 ccm enthalten. Durch Zusatz von kleinen Mengen Formol erhält er die Dichte der zugeschmolzenen Röhrchen konstant. Soll nun ein Filtrat auf die Zahl der vorhandenen „Bakteriophagenkeime“ geprüft werden, so stellt er sich zunächst mit frischen Schrägagarkulturen konzentrierte Bakterienaufschwemmungen her und gibt in Bouillonröhrchen so viel Tropfen dieser Aufschwemmung, daß die Röhrchen die gleiche Trübung haben wie das zu 250 Millionen. 10 ccm einer solchen Bacillenaufschwemmung werden z. B. mit 0,00002 ccm einer 10 Tage alten „Bakteriophagenkultur“ versetzt, d. h. mit einer vor 10 Tagen gelösten Emulsion von Kruse-Shiga-Bacillen. Nach gründlichem Umschütteln entnimmt er mit einer Platinöse 0,01 ccm Material und verreibt es gleichmäßig auf einem Schrägagarröhrchen. Nach 18stündiger Bebrütung bei 37° zeigt z. B. der Bakterienrasen 51 „Löcher“. Die Berechnung ergibt dann:

10 ccm der Aufschwemmung	enthielten	0,00002	„Bakteriophagenkultur“
1 „ „ „ „	„	0,000002	„
0,01 „ „ „ „	„	0,00000002	„

Diese 0,01 ccm ergaben 51 „Löcher“, die nach d'Herelles Anschauung also 51 Keimen entsprechen.

51 Keime auf 0,00000002 ccm ergeben auf 1 ccm 2550 Millionen „Viruskeime“.

Die Zählung der „Bakteriophagen“ unterscheidet sich also von der Zählung gewöhnlicher Bakterien nur in der Weise, daß man hier die „sterilen Löcher“

in einem Bakterienrasen und dort die isolierten Kolonien auf einer sterilen Fläche zählt.

Nach Beckerich und Hauduroy lassen sich stark wirksame Lysine besser mit der Verdünnungsmethode, schwach wirksame besser mit der Plattenmethode auswerten. In wichtigen Fällen wird man also wohl beide anwenden.

Werthemann hat die Methode Appelmanns benutzt und vorgeschlagen (ebenso wie man sich geeinigt hat, die H-Ionenkonzentration nicht in der Form der Wasserstoffzahlen, sondern in Form ihrer Logarithmen auszudrücken und bei diesen „Wasserstoffexponenten“ das selbstverständliche Minuszeichen fortzulassen), auch bei der Auswertung von Lysin den „Lysinexponenten“ einzuführen. Hat z. B. ein Lysin den Titer  $10^{-8}$ , so ist die Zahl 8 der Lysinexponent, für den er die Abkürzung  $e_L$  vorschlägt. In diesem Falle müßte man also schreiben:  $e_L 8$ .

Auf gewisse Schwierigkeiten bei dieser Bezeichnung weist Werthemann selbst hin. Der Lysinexponent „0“ würde nämlich bedeuten, daß die kleinste Menge der zu titrierenden Flüssigkeit, welche noch in 9 ccm Bouillon lytisch wirkt,  $1 \cdot 10^0$  ccm beträgt (genau  $0,9 \cdot 10^0$ ), d. h. daß die Auswertungsweise nur in dem ersten Röhrchen ein positives Resultat liefert. Theoretisch wäre dann auch der Lysinexponent „1“ möglich, wenn die zu prüfende Flüssigkeit nur konzentriert das d'Herellesche Phänomen gibt. Wählt man dagegen statt der kleinsten lytischen Menge den Verdünnungsgrad der Ausgangsflüssigkeit als Maßstab und bezeichnet den Grad der Dilution bei der konzentrierten Flüssigkeit mit „0“, die folgende Verdünnung 1:10 mit  $10^{-1}$ , 1:100 mit  $10^{-2}$  und schreibt dann wieder die Exponenten ohne Minuszeichen, so verschieben sich die Ziffern, wie die folgende Tabelle zeigt, in der die korrespondierenden Werte beider Bezeichnungen übereinandergestellt sind:

Lysinexponenten als	{	Verdünnungsgrade:	0	1	2	3	4	5.
		kl. lytische Menge:	+1	0	-1	-2	-3	-4.

Zur richtigen Auswertung eines Lysins gehört schließlich noch seine weitere Analyseierung und „Virulenz“-Bestimmung, s. S. 50 und 53.

#### D. Steigerung der Wirksamkeit eines Lysins.

Wenn man in einem Filtrate ein schwach wirksames Lysin nachgewiesen hat, so läßt sich der Titer des Lysins und auch die „Virulenz“ auf verschiedene Weise steigern<sup>1)</sup>. Nach allen Erfahrungen gelingt dies am besten durch „Passagen“ (vgl. auch S. 38). Diese kann man einmal ausführen, indem man eine serienweise Fortzüchtung von Bouillon- zu Bouillonröhrchen anstellt. Die Filtration ist dabei nicht unbedingt notwendig. Da das bakteriophage Lysin Temperaturen bis zu  $65^\circ$  verträgt (bei denen die meisten nicht sporenbildenden Bakterien abgetötet werden), so kann man die Filtration durch  $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf  $58-60^\circ$  ersetzen, wodurch das Lysin kaum geschädigt wird. d'Herelle zieht die wiederholte Filtration der wiederholten Erhitzung vor. Auch wir haben von Anfang an die Bedeutung der Filtration anerkannt; als wirksamste Anzüchtungsmethode hat sich uns allerdings die Kombination von Erhitzung und Filtration erwiesen (vgl. auch S. 24).

<sup>1)</sup> Virulenz (Aktivität) = Wirkungsstärke s. S. 38.

Eine andere Methode, das Lysin anzureichern, beruht darin, daß man auf „taches vièges“ fahndet, von ihrem Rande in Bouillon überimpft oder neue Agarkulturen austreibt und immer wieder von dem Rande der auftretenden Löcher abimpft. Die Kulturen, die man so gewinnt, enthalten dann ein wirksames bakteriophages Lysin, dessen Titer sich durch „Passagen“ steigern läßt.

Ein drittes Verfahren, die Wirksamkeit zu steigern, beruht nach d'Herelle in der sog. „Kombinationskultur“. Man züchtet z. B. einen gegen Flexner wirksamen, aber für Colibacillen unwirksamen Bakteriophagen in einem Gemisch von Flexner- und Colibacillen. Der „Bakteriophage“ vermehrt sich dann zunächst auf Kosten der Flexner-Bacillen, erlangt aber in gewissen Fällen die Eigenschaft, auch die Colibacillen anzugreifen. Durch Reinzüchtung mit Colibacillen kann man diese Eigenschaft dann steigern.

Man kann auch die Steigerung *in vivo* vornehmen. Man spritzt z. B. einem Meerschweinchen *i. p.* bakteriophages Lysin ein und gleich darauf einige Kubikzentimeter einer Aufschwemmung der in Frage kommenden Kultur. Nach 12—18 Stunden injiziert man von neuem 10 ccm sterile Bouillon in die Bauchhöhle und entnimmt einige Minuten später mittels einer Spritze Bauchhöhlenflüssigkeit, der man einige ccm 1—2%iger Citratlösung hinzusetzt. Nach mehrstündigem Verweilen bei 37° wird das Gemisch erhitzt und filtriert. So erhält man ein Lysin, das weit wirksamer ist als das Ausgangsmaterial (vgl. Grundversuch von Bordet und Ciuca S. 18).

Zum Schluß sei noch die Beobachtung Appelmans angeführt, daß bei der Züchtung eines Lysins mit refraktär und resistent gewordenen Bakterienstämmen in den Bouillonverdünnungen nach Tagen und selbst nach Wochen keine Änderung im Lysintiter mehr eintritt. Man wird daher in allen Fällen der Kultur Beachtung schenken müssen. Steigerungen der Wirksamkeit werden nur bei Anwesenheit von geeigneten Keimen zu erwarten sein.

### E. Fehlerquellen.

Die bisher noch ungeklärte Natur des bakteriophagen Lysins verpflichtet zu ganz besonders vorsichtigem Arbeiten. Nach zwei Richtungen hin sind Störungen beim Arbeiten mit Lysin zu befürchten. Erstens einmal bei der leichten Übertragbarkeit der Lysinwirkung durch „Infektion“ der Utensilien, und zweitens durch ungenaues Arbeiten wegen der außerordentlich hohen Wirksamkeit des Lysins. Es muß bei dem Experimentieren mit dem Bakteriophagen, ebenso wie bei dem Arbeiten mit Bakterienkeimen, prinzipiell für jede Abmessung und Übertragung eine besondere Pipette benutzt werden. Auf die Wichtigkeit dieser von uns von Anfang an befolgten Maßnahme haben da Costa-Cruz sowie Doerr und Grüninger hingewiesen. Es muß ferner vor jedem Versuch eine vollständige Sterilisierung der Apparate vorgenommen werden, und es muß schließlich, wie beim Experimentieren mit hochwertigen Toxinen, quantitativ absolut genau mit Feinpipetten gearbeitet werden.

Auch hier möchten wir im voraus betonen, daß sich nach unseren Erfahrungen der Titer des bakteriophagen Lysins bei jeder Passage ändern kann (vgl. S. 41 und 69 ff.). Es kommt nicht allein vor, daß die Wirkung des bakteriophagen Lysins sich bei der Fortzüchtung steigert, sondern sehr häufig beobachtet man auch Abschwächungen in der Wirksamkeit des Lysins, deren Ursache in erster

Linie von der verwendeten Bakterienkultur abhängt, aber noch nicht restlos aufgeklärt ist. Die Schwankungen treten nach unseren Erfahrungen besonders in den ersten „Passagen“ auf, während wir sie bei einmal *in vitro* länger fortgeführten, hochwirksamen Lysinen seltener beobachtet haben<sup>1)</sup>. Es wird sich also für quantitative Arbeiten, z. B. bei Antiserumaustitrierungen, empfehlen, nicht mit schwachen, sondern evtl. verdünnten, hochwirksamen Lysinen zu arbeiten; natürlich darf man auch in diesem Falle die nötigen Versuche zur dauernden Kontrolle des Lysin titers nicht unterlassen.

Daß der Einfluß des Kulturmediums auf die Bildung und Fortführung des Lysins von Bedeutung ist, wird später näher erörtert werden (S. 42). Da nur die lebensfähigen Bakterien Lysin liefern bzw. für die Einwirkung des Lysins zugänglich sind (vgl. S. 37), so erklärt es sich, daß das Nährmedium einen gewissen Einfluß auf die Lysinbildung hat. Störungen bei der Gewinnung eines Lysins sind indessen nur bei Verwendung einer Bouillon von stark saurer Reaktion des Nährbodens zu befürchten, während die Alkalinität ungefährlich ist. Näheres s. S. 43.

Die wesentlichsten Fehler bei der Gewinnung und Prüfung eines Lysins dürften durch die benutzten Bakterienkulturen selbst verursacht werden.

Von vornherein würde es zu Fehlresultaten führen, wenn man bei dem Versuch, ein Lysin zu gewinnen, einen lysinogenen oder lysinfesten Bakterienstamm (s. S. 59) in die Hände bekommt. Das gleiche gilt natürlich auch für die Fortführung eines Lysins. Es ist aber nicht gesagt, daß alle lysoresistenten Stämme auch zur Fortführung jedes Lysins ungeeignet sein müssen. Jedenfalls sollte man seine Kultur aber auf alle Fälle vorher prüfen und bei wichtigen Versuchen mit mehreren Bakterientestkulturen arbeiten; allerdings können auch brauchbare Bakterienstämme spontan resistent werden.

Wie kann man nun eine bestimmte Bakterienkultur frei von Lysin („Bakteriophagen“) machen, wenn die Prüfung ergibt, daß sie lysinogen ist? d'Herelle empfiehlt hierfür den Umstand zu benutzen, daß der Bakteriophage sehr empfindlich gegen Säuren ist. Wenn man eine solche „Mischkultur“ von Bakterien + Bakteriophagen (im Sinne d'Herelles) mehrfach nacheinander auf Traubenzuckeragar austreibt, so wird der Nährboden infolge des Wachstums der Bakterien allmählich sauer; nach einigen Überimpfungen soll dann der „Bakteriophage“ zugrunde gehen.

Als bessere Methode, den Bakteriophagen aus einer „Mischkultur“ zu entfernen, empfiehlt d'Herelle das von Eliava und Pozerski angegebene Verfahren. Man führt hierzu einige Überimpfungen auf Schrägagar in der Weise durch, daß jeweils die Aussaat bis oben an den Rand des Agars gemacht wird, dort, wo der Nährboden leicht eingetrocknet ist. Es soll dann selbst bei Anwesenheit des „Bakteriophagen“ am oberen Rande des Schrägagars doch noch ein — wenn auch geringfügiges — Wachstum eintreten. Eine Spur einer solchen Restkolonie bringt man wieder auf Agar; nach der Bebrütung soll es dann zwar noch einen Rasen mit lochartigen Aussparungen geben, die Löcher aber im oberen Abschnitt des Röhrchens fehlen. Die Übertragungen wiederholt man so lange, bis ein lückenloser Rasen entsteht. Nach d'Herelle wird die Bakterienkultur noch schneller rein erhalten, wenn man Chinin zum Nährboden hinzugibt, da dies die „Bakteriophagen“ stärker angreift als die Bakterien. Eine „Heilung“ resistenter Keime kann man übrigens auch durch die Behandlung mit antilytischem Serum erzielen (siehe S. 70).

Weiter können Störungen durch mangelnde Keimfreiheit des zu untersuchenden Filtrates bzw. Materiales eintreten. Hierbei kommen weniger Ver-

---

<sup>1)</sup> Nach Meuli wird bei der Reaktion zwischen bestimmten Bakteriophagenstämmen (Coli- und Shigabakteriophagen) und den für dieselben empfindlichen Bakterienrassen stets dieselbe Endkonzentration des Lysins erreicht (vgl. S. 41 ff.).

unreinigungen mit sekundären Keimen in Frage als vielmehr das Zurückbleiben von primären, homologen Keimen. Derartige, im Filtrat restierende Keime können unter gewissen Umständen naturgemäß dazu Veranlassung geben, daß es in der Lysinbouillon zu einem Wachstum der Keime und dadurch zu erneuter Lysinbildung kommt. Wir haben z. B. beim Aufbewahren des filtrierten Bakteriophagen bei Zimmertemperatur Ansteigen des Lysintiters beobachtet und später feststellen können, daß das betreffende Filtrat (wahrscheinlich infolge von Filterfehlern) nicht absolut bakterienfrei war. Allerdings ist (wie wir hervorheben möchten) der Nachweis, daß ein „bakteriophages Filtrat“ steril ist, durch einfache Aussaat auf Platten oftmals nicht zu erbringen; denn das Lysin in diesen „Mischkulturen“ kann das Anwachsen der Keime verhindern. Auch Verdünnung allein und nachfolgende Bebrütung kann aus dem gleichen Grunde im Stich lassen, wenigstens bei zu kurzer Beobachtungszeit.

Um uns vor derartigen Störungen zu sichern, verfahren wir in der Weise, daß wir, außer der bakteriologischen Prüfung auf Keimfreiheit, einen Tropfen des in Frage kommenden Lysins in etwa 50 ccm sterile Bouillon bringen und den Titer dieser Verdünnung genau bestimmen. Sodann wird diese Bouillon 24—48 Stunden bei 37° aufbewahrt und nochmals die bakteriophage Wirkung austitriert. War das zu untersuchende Virus bakterienfrei, so darf keine Titersteigerung eintreten, da sich das Lysin nur in Gegenwart von lebensfähigen Bakterien vermehren kann. Selbst bei klarbleibender Bouillonkultur weist das Anwachsen des Titers darauf hin, daß noch lebende Keime in dem Virus vorhanden waren und zur Lysinbildung geführt haben (Otto und Munter). Es dürfte sich um lysosensible Bakterien hierbei handeln (vgl. S. 35). Resistente Keime, die sich in der Lysinbouillon auch vorfinden können, würden bei der Aussaat auf der Platte angehen.

### F. Konservierung des Lysins.

Da das bakteriophage Lysin (wie wir später sehen werden) gegen allerlei Eingriffe ziemlich widerstandsfähig ist, sind besondere Vorsichtsmaßregeln bei der Aufbewahrung nicht notwendig. Man kann es in zugeschmolzenen oder sonstwie verschlossenen (z. B. in versiegelten) Röhrchen jahrelang aufbewahren. Manchmal beobachteten wir allerdings eine Abschwächung bei einzelnen Röhrchen, während andere der gleichen Serie ihre volle Wirksamkeit behielten, ohne daß sich ein Grund für die Abschwächung feststellen ließ. Auch in eingetrocknetem Zustande, z. B. an Filtrierpapier (d'Herelle) oder an Seidenfäden (Markuse), bleibt das Lysin wirksam. Markuse benutzt zur Konservierung statt des fertigen Lysins auch an Seidenfäden angetrocknete lysinogene Kulturen.

Sollen nach längerer Aufbewahrung quantitative Arbeiten mit einem Lysin vorgenommen werden, so muß natürlich zunächst eine neue, genaue Austitrierung des Wirkungswertes erfolgen, da, wie gesagt, Abschwächungen und Steigerungen der Wirksamkeit (beim Vorhandensein sensibler Keime) eintreten können.

Als Träger einer festgelegten Maßeinheit käme wohl in erster Linie nur ein mit allen Kautelen aufbewahrtes Standardserum in Frage (vgl. die staatliche Prüfung der Heilsera, Otto und Hetsch, Jena: Fischer 1921).

Nach Markuse (mündliche Mitteilung) enthalten die beim Eintrocknen einer Lösung von gleichen Teilen Lysin + gesättigter Kochsalzlösung — die vorher 2 Stunden bei 37° aufbewahrt wurde — entstehenden Krystalle das Lysin, und zwar genügt z. B. ein Krystall von der Größe eines Stecknadelkopfes, um eine junge Bouillonkultur (6 ccm) aufzulösen.



## VII. Das bakteriophage Lysin und die Bakterien.

Die engen Beziehungen, welche zwischen dem Lysin und den Bakterien bestehen, sind aus dem bisher Gesagten deutlich ersichtlich. Wie bereits oben (S. 23) eingehend auseinandergesetzt ist, ist die „Gewinnung“ eines „Bakteriophagen“ nur mit lebenden Bakterien gelungen. Ebenso ist die serienweise Fortführung der anfangs oft nur schwach wirksamen Lysine oder — um mit d'Herelle zu sprechen — die Fortzucht des „Bakteriophagen“ nur zusammen mit (lebenden) Bakterien möglich. Letzten Endes ist die bakteriophage Lyse eben eine Reaktion zwischen lebender Bakterienzelle und einem von ihr gelieferten, abtrennbaren Körper. Wenn wir uns hier zum Studium der interessanten Beziehungen zwischen Lysin und Bakterien zunächst mit der „serienweisen Fortführung“ beschäftigen, so werden allerdings eine Reihe von Momenten nochmals erwähnt werden müssen, die bereits oben (bei der Gewinnung des Lysins) erörtert wurden.

Beide, die Gewinnung und die Fortführung, hängen naturgemäß eng zusammen. Das Wichtigste ist bei beiden eine geeignete Kultur, deren Bedeutung für die Gewinnung eines Lysins bereits erörtert wurde und wohl für diese noch größer als für die Fortführung ist. Läßt sich z. B. ein Lysin unter gewissen Bedingungen schon aus Kulturen allein gewinnen, so werden begünstigende Momente dies sehr erleichtern, und man wird Lysine an den verschiedenen „Fundorten“ finden. Dagegen ist die Fortführung eines einmal gewonnenen Lysins mit geeigneten Kulturen in der Regel leicht. Solange dieselbe Kultur benutzt wird, können Störungen dann nur dadurch entstehen, daß die Kultur spontan lysinresistent und damit ungeeignet für die Fortzucht des Lysins wird. Eingehendere Untersuchungen über den Verlauf der Lysinbildung bei verschieden stark lysogenen, nichtresistenten Stämmen fehlen bisher. Wird zur Fortführung eines Lysins eine heterologe Bakterienkultur verwendet, so gelingt diese erstere zunächst nur bei solchen Stämmen, die für das betreffende Lysin in gewissem Grade sensibel waren. Ob unter Umständen auch homologe, sensible Stämme bei der Lysinfortführung versagen können, ist bisher noch nicht sichergestellt.

Wenn man mit anfangs nicht beeinflussten Bakterienarten das Lysin später fortführen kann, so erhebt sich die prinzipielle Frage, ob sich ein variabler Ultramikrobe oder die Bakterien ändern. Die Verhältnisse, welche bei diesen „Umzüchtungen“ vorliegen, sind noch nicht ganz durchsichtig. Experimentell festgestellt ist folgendes: Ein Lysin mit polyvalenten Eigenschaften kann bei der Fortzucht mit einem bestimmten Bakterienstamm seine polyvalenten Qualitäten behalten (Maisin, d'Herelle, Otto und Munter.) Bei der Umzüchtung eines streng spezifischen Lysins kann man Änderungen der Qualitäten beobachten, ohne daß sie immer mit derselben Gesetzmäßigkeit eintreten (d'Herelle, Otto, Munter und Winkler). Umgekehrt kann man Lysine prinzipiell übereinstimmend machen (Seiffert, vgl. S. 47). d'Herelle nimmt an, daß der Bakteriophage gegen jede Bakterienart Virulenz annehmen kann. Da nach unseren Anschauungen das Lysin aus Bakterieneiweißteilchen besteht, die durch Zerfall bzw. Abspaltung entstanden sind (s. S. 89 ff.), so wäre mit dem Wechsel der Bakterienart als Substrat auch eine Änderung des Lysins natürlich. Ebenso wenig begegnet man Schwierigkeiten, wenn man sich die Lysinbildung als Sekretion vorstellt.

Wie bereits eingangs (S. 9) bemerkt wurde, gelingt die Fortführung des Lysins bei manchen Bakterienarten nicht, trotzdem diese Bakterien *in vitro* die

typische Klärung der Kulturen zeigen (S. 20) oder gar im Plattenversuch nachweisbare Lysine bilden (S. 45). d'Herelle berichtet, daß Eliava bei einem gegen Staphylokokken wirksamen Bakteriophagen 4 Monate lang seine Passagenzüchtungen fortsetzen mußte, bis er die „Virulenz“ bis zur völligen Aufhellung einer Bakterienemulsion von 500 Millionen Keimen (in 1 ccm) steigern konnte. d'Herelle selbst bemühte sich mehrmals vergeblich, bei einem Bakteriophagen gegen Streptokokken der Pferdedrüse die Virulenz zu steigern. Erst nach langem Bemühen gelang ihm eine langsame, aber doch stetige Steigerung. Wenn in diesen Fällen auch von „Steigerung“ der Virulenz gesprochen ist (nicht von Fortführung), so ist doch klar erkenntlich, daß beide Erscheinungen zusammenhängen.

Mit der Fortführung eines Lysins ist nämlich nicht nur eine quantitative und qualitative, sondern nach d'Herelle auch eine funktionelle Steigerung seiner Wirksamkeit verbunden. Er beobachtete, daß frisch gewonnene Stuhlfiltrate, die anfangs keine Klärung der Bouillon, aber doch einige „taches vièges“ beim Ausspateln ergaben, nach mehreren Passagen starke Lösung der Bouillon hervorriefen. Die Lösung trat jetzt auch ein, wenn d'Herelle das Filtrat so verdünnte, daß es entsprechend dem Anfangsfiltrat nur noch wenige taches vièges ergab. Die verstärkte Wirkung lag also nach seiner Ansicht nicht in der zahlenmäßigen Vermehrung des Bakteriophagen, sondern in einer funktionellen Steigerung, worauf auch eine Vergrößerung der „Flecken“ und ausgesparten Bakterienrasen hinwies. Eine solche Steigerung will d'Herelle nicht nur in der Kultur durch Passage von „tache“ zu „tache“, sondern auch im Tier erzielt haben.

Wie bereits d'Herelle festgestellt hatte, tritt das Lysin nur bei Gegenwart von lebenden, nicht von abgestorbenen Bakterien ein. Überträgt man Lysin von Bouillon- zu Bouillonröhrchen ohne Zusatz von lebenden Bakterien, so läßt seine Wirksamkeit entsprechend seiner fortschreitenden Verdünnung allmählich nach. Die Vermehrung des Bakteriophagen ist also untrennbar an die Anwesenheit lebender Bakterien geknüpft (vgl. Bail, Bordet und Ciuca, Eliava, Otto und Munter, Doerr u. a.). Diese bedingen gewisse Veränderungen in den Bildungsverhältnissen und dem Typus des Lysins bei jeder Passage.

Während nun Bail und Doerr u. a. besonders betonen, daß eine Vermehrung der Bakterien zur Lysinbildung notwendig ist, berichtet Joetten, daß ihm die Fortführung des Lysins auch in 2 Fällen mit abgestorbenen Kulturen gelungen sei (Abtötung durch Erhitzung auf 56° C); Voraussetzung sei, daß diese in genügender Menge zugesetzt und nicht durch zu hohe Wärmegrade geschädigt waren. Er bezieht sich dabei auf die Beobachtungen von M. Wollmann, die gefunden habe, daß diffusible Bakterienstoffe für Passage bzw. zur Vermehrung ausreichend sind. Gegenüber der großen Zahl gegenteiliger Beobachtungen (siehe oben) müssen allerdings erst weitere Erfahrungen über diesen Punkt abgewartet werden. Es sei indessen bemerkt, daß Paolucci gleichfalls unter bestimmten Versuchsbedingungen die Bildung unspezifischer, bactericider Substanzen mit Hilfe von Bakterienvaccinen in vivo und in vitro beobachtet haben will. Die Substanzen waren thermolabil und ihre Gewinnung von der Zahl der Bakterien abhängig. Auch gilt es bisher entgegen d'Herelle als sicher, daß in gewöhnlicher Kochsalzlösung, in der Bakterien nicht gedeihen, keine Lysinbildung eintritt. Demgegenüber geben allerdings Kabelik, Tomášek und Bouček an, daß man mit hochvirulenten Stämmen auch Lysis in einer Kochsalzlösung ohne Nährstoffzugaben erzielen könne und daß sogar in 10proz. NaCl-Lösung die Bakterienauflösung stattfindet. Auch Davison beobachtete bei richtiger H-Jonenkonzentration ( $p_H = 8,0$ ) in 0,8proz. NaCl-Lösung Baktefiolyse.

Nach Bail und Watanabe vermehren sich die „Bakteriophagen“ um so reichlicher, je reichlicher die Vermehrung der Bakterien ist; nach d'Herelle erfolgt die Vermehrung in einer jungen Bouillonkultur schneller als in einer alten<sup>1)</sup>. Besonders bei schwer verreibbaren Bakterien, z. B. bei Pestbacillen, ist man nach d'Herelle bei der Fortführung des Lysins auf junge Kulturen angewiesen. Er schlägt deshalb folgendes Verfahren vor: man läßt die Bakterien nach der Einsaat in Bouillon erst kurze Zeit wachsen, bis eine geringe Trübung eingetreten ist, und setzt erst darauf den „Bakteriophagen“ hinzu. Alsdann verdünnt man die Bouillon noch mit steriler neuer Bouillon (1:10). Die „Bakteriophagen“ sollen so möglichst viele junge angreifbare Bakterien in der Bouillon vorfinden. Das gleiche tritt ein, wenn man ein Lysin stark mit Bouillon verdünnt und in diese Verdünnung frische Bakterien von Agarkulturen einsät (vgl. Kraus und Gomez).

d'Herelle hat beobachtet, daß bei der Verwendung alter Bouillonkulturen zwar Aufhellung eintritt, daß aber die Lyse nur partiell ist. Wenn er aus einer derartig partiell gelösten Bouillonkultur aber eine Spur in eine frische Bakterienaufschwemmung tat, so erfolgte wiederum völlige Lösung. Als Grund für die unvollständige Lösung gibt d'Herelle an, daß bei alten Kulturen die Zahl der toten Keime im Verhältnis zu den lebenden außerordentlich groß ist. So hat er z. B. in einer 14 Stunden bei 37° und 15 Tage bei Zimmertemperatur gehaltenen Bouillonkultur von Shiga-Bacillen insgesamt 625 Millionen Keime pro Kubikzentimeter gezählt, während die Zahl der lebenden nur 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Millionen betrug.

d'Herelle hat ferner festgestellt, daß die Dichte der Bakterienaufschwemmung von hohem Einfluß auf die Lysinbildung ist (vgl. auch Ellis). Er wählte daher zu seinen Versuchen stets eine als optimal erkannte Dichte von 250 Millionen Keimen pro 1 ccm. Variierte er den Bakteriengehalt zwischen 50, 100, 200, 250 und 500 Millionen, so erhielt er zwar in allen Fällen eine vollkommene Lyse und ihr zeitlicher Ablauf schwankte nur in bestimmten Grenzen (4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—8 Stunden bei Zusatz von 0,02 ccm Lysin bzw. 14<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—18 Stunden bei Zusatz von 0,00000 1 ccm Lysin). Dagegen sah er deutliche Störungen im Auftreten des Lysins, wenn die Dichte der Aufschwemmung mehr als 500 Millionen Keime pro Kubikzentimeter betrug. Auch die Menge des verwendeten Lysins übte meist auf das Endresultat keinen wesentlichen Einfluß aus. Im allgemeinen brachte massenhafte Einsaat von Lysin bei gleichbleibender Dichte der Bakterienaufschwemmung naturgemäß schnellere Auflösung zustande, wobei ziemlich häufig vor der Auflösung eine starke Zusammenballung der Bakterien eintrat. Aber selbst dann, wenn z. B. nach 6 Stunden ein Ausstrich auf Agar Keimfreiheit ergab, war damit nicht gesagt, daß alle Bakterien vernichtet waren. Es ließ sich nämlich doch noch Bakterienwachstum erzielen. Verdünnte er die entnommenen Proben vor der Aussaat mit Bouillon im Verhältnis 1:1000, so erhielt er noch zahlreiche Kolonien, ein Beweis dafür, daß die Bakterien zwar zusammen mit dem stark wirksamen Lysin am Wachstum verhindert wurden, daß sie aber doch noch lebensfähig waren. Andererseits kann es beim Zusatz von ganz

<sup>1)</sup> Vgl. auch Davison. — Die leichtere Beeinflussbarkeit junger Keime würde in Übereinstimmung stehen mit der bekannten Erfahrung, daß in jungen Reagensglaskulturen sich auch gegen Chemikalien weniger resistente Keime finden.

geringen Spuren Lysin doch unter Umständen zur völligen Aufhellung der Bouillon kommen.

Um den Einfluß von Konzentration und Wirkung zu studieren, stellte Saldanha folgenden Versuch an, dessen Ergebnis sich mit unseren Befunden im großen und ganzen deckt: er brachte in ähnlicher Weise, wie dies auch schon d'Herelle getan hat, einmal in dieselbe Menge Bakterien (250 Millionen in 1 ccm) fallende Dosen Lysin und in einer zweiten Reihe in die gleiche Menge Lysin fallende Dosen Bakterien (100—500 Millionen). Es ergab sich, daß in allen Fällen zunächst eine Vermehrung der Bakterien eintrat, dann folgte das Verschwinden der Bakterien, dann erneute Vermehrung; die jetzt auftretenden Keime waren resistent. Die Menge des Lysins beeinflusste die Vermehrung in der Weise, daß diese bei großen Dosen nur schwach und kurzdauernd war; der Beginn der Lyse trat schneller ein; auch die resistenten Keime entwickelten sich schneller. Dagegen beeinflusste die Menge der Bakterien die Vermehrungsintensität nicht sicher, sondern nur die Zeit, die für die Vermehrung notwendig war. Das Lysin verschwand manchmal nach 1—2 Stunden; es vermehrte sich dann schnell zum Maximum, welches im allgemeinen mit dem Beginn der Lyse zusammenfiel. Bei 37° verminderte es sich, wenn die resistenten Keime auftraten. Bei großen Dosen Lysin und kleinen Mengen Bakterien war die Vermehrung eine schnellere.

Bordet und Ciuca schlossen aus dem Umstande, daß in reichlich beimpften Röhrcchen, im Gegensatz zu solchen mit spärlicher Bakterien- und Virus-impfung, unter bestimmten Versuchsbedingungen der Bakteriophage nicht nachweisbar war, daß das wirksame Agens kein lebendes Virus sei. Sie postulierten weiter, daß, wenn das Agens ein chemisches Prinzip sei, so würde es sich wahrscheinlich nicht regenerieren, wenn man eine starke Verdünnung herstellt und dazu eine reichliche Menge lebender Colibacillen gebe; wenn dagegen die Hypothese d'Herelles richtig sei, so würde sich in diesem Falle das lytische Prinzip vermehren, da es ja zur Vermehrung in dem Gemisch sehr günstige Ernährungsbedingungen enthielte. Ihre Versuche ergaben nun, daß man, um die Aktivität einer sehr starken Verdünnung des lytischen Prinzips zu regenerieren, nur geringe Mengen Bacillen einsäen darf. Gab man zuviel Bakterien, so erlosch die Wirksamkeit. d'Herelle hat seinerseits die Versuche in etwas abgeänderter Form (Aussaat auf Agar) wiederholt. Bei Abimpfung einer dichten Kultur mit spärlichem Bakteriophagenzusatz trat nun auf Agar kein Wachstum ein. d'Herelle konnte also so den Beweis für die Anwesenheit des Lysins erbringen, obgleich die Bouillon sich nicht klärte. Er nimmt an, daß in der Bouillon ein Hemmungskörper auftritt, der bei starker Verdünnung nicht zur Wirkung kommt.

Seiffert, der bei ähnlichen Versuchen das gleiche Resultat gehabt hat, gibt hierfür folgende Erklärung: die Bakterien werden ohne jede Schwierigkeit gelöst, doch würden bei der Lösung nur relativ geringe Mengen des lytischen Agens frei.

Neuerdings hat Meuli eingehendere Studien über die Konzentration des lytischen Prinzips und seine Beziehungen zum Ablauf der Bakteriophagenreaktion angestellt. Er konnte (im Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren über quantitative Schwankungen bei der Lysingewinnung) zunächst feststellen, daß — von geringfügigen Abweichungen ab-

gesehen — bei seinem Lysin wenigstens stets dieselbe Endkonzentration des Lysins erreicht wurde. Dieser Endtiter war von der Ausgangskonzentration des Lysins und bis zu einem gewissen Grade von der Menge der eingesäten Bakterien unabhängig, dagegen war der Reaktionsverlauf von den anfänglichen Lysinkonzentrationen bestimmt. Die beiden Extreme gestalten sich folgendermaßen: in konzentrierter Lysinbouillon nimmt die Zahl der Bakterien vom Augenblicke der Einsaat ab, in verdünnter Lysinbouillon vermehren sich die Bakterien nach einer von der Norm nicht abweichenden Inkubationsperiode und das Lysin nimmt zu. Da der Lysintiter im ersteren Falle unverändert bleibe, könne der Bakterienzerfall nicht die Quelle der Lysinzunahme sein. Diese zerfallen erst sekundär unter Aufhellung der betreffenden Suspension. Je stärker die Lysinbouillon verdünnt ist, desto ausgiebiger und anhaltender ist die Bakterienvermehrung, und desto mehr Zeit verstreicht, bis die Bakterienauflösung einsetzt.

Bei den Untersuchungen Meulis ergab sich weiter, was den Beobachtungen d'Herelles entspricht, daß der Grad der Trübung einer Bouillon nicht der Zahl der lebenden Keime entspricht.

Die Angabe d'Herelles, daß die Lysinbildung eine schubweise, in Intervallen von ca. 75 Minuten vor sich gehende, ist, konnte Doerr nicht bestätigen. Er fand vielmehr eine völlig kontinuierliche Zunahme. Indessen zeigten uns erneute Versuche, daß mit einem gewissen schubweisen Auftreten des Lysins zu rechnen ist (vgl. Gratia S. 43).

Die bereits erwähnte und speziell von Bordet und Ciuca hervorgehobene Tatsache, daß die bloße Anwesenheit der Bakterien zur Lysinbildung nicht genügt, sondern daß auch der Ablauf der Bakterienvermehrung hierfür erforderlich ist, ist von mehreren Seiten bestätigt worden (vgl. dazu S. 38). Umgekehrt ist auch das Lysin für die ruhende Bakterienzelle ohne bakteriophage Wirkung.

Dementsprechend hören auch beim Zusatz von Chemikalien, welche die Bakterienvermehrung hintanhaltend, die Lysinbildung und Lysinwirkung auf (Watanabe, Otto und Munter). So erklärt sich auch wohl der Befund von d'Herelle, daß in einer 1proz. Fluornatriumbouillon keine Lysinbildung eintritt, obwohl die Bakterien so lange darin lebensfähig bleiben, daß unter normalen Verhältnissen die Lyse hätte eintreten können. d'Herelle gibt nämlich nicht an, ob auch eine Vermehrung der Bakterien stattgefunden hat. Wenn er im Gegensatz dazu in einer Glycerinbouillon so lange Lysinbildung beobachtete, wie sich lebende Bakterien nachweisen ließen, so ist anzunehmen, daß hier auch eine Vermehrung stattgefunden hat. Bei Versuchen von Otto, Munter und Winkler, welche einmal 0,1proz. Carbolbouillon und dann 0,5proz. Carbolbouillon prüften, trat im ersteren Falle Lysinbildung ein, während in 0,5proz. Carbolbouillon eine rasche Abnahme der Lysinbildung bis zum völligen Verschwinden eintrat. Der zu den Versuchen benutzte Flexner-Stamm vermehrte sich eben in 0,5proz. Carbolsäure nicht, es konnte daher auch kein Lysin gebildet werden. Das Lysin an und für sich war in 0,5proz. Carbolbouillon durchaus haltbar. Auf diesen wichtigen Unterschied zwischen Einfluß von Chemikalien auf die Lysinbildung und die Lysinwirkung hat speziell Watanabe hingewiesen.

Bordet und Ciuca hatten den Eindruck, daß der Lyse stets ein Stadium der Bakterienvermehrung vorausgehen müßte. Dafür sprechen auch die Versuche von Doerr (und Grüninger). In einem ihrer Versuche gestaltete sich z. B., während die Bouillon immer klar blieb und der Ausgangstiter des lytischen Stoffes nach Appelmans 1:100 betrug, die Zunahme des letzteren und die Keimvermehrung folgendermaßen:

Abgelaufene Zeit	Bakterioph. Titer (reziproker Wert)	Keimzahl in 1 ccm
0 Minuten	100	10 000
30 „	100	16 000
60 „	100	20 000
90 „	100	35 000
105 „	100	45 000
120 „	1 000	60 000
150 „	10 000	130 000
180 „	100 000 000	600 000
210 „	1 000 000 000	200 000
270 „	1 000 000 000	20 000

Aus diesen Zahlenreihen folgerte Doerr u. a., daß dem Ansteigen des Bakteriophagentiters eine Bakterienvermehrung vorausgeht, und daß in der letzten Phase des stärksten Bakterienzerfalls keine wesentliche Erhöhung des bakteriophagen Titers statthat. Man kann Doerr und Grüninger jedenfalls darin zustimmen, daß die Vermehrung der Bakterien in der Tat eine *conditio sine qua non* für die Lysinbildung darstellt. Die Angabe d'Herelles bzw. von Maisin, daß auch in Kochsalzlösung und in Medien, welche nur Stoffwechselprodukte der Bakterien enthalten, eine Vermehrung eintritt, sowie die Befunde von Joetten und von Kabelik, Tomášek und Bouček (S. 38 ff.) bedürfen noch der Bestätigung.

Wie bereits erwähnt wurde, weisen neuere Versuche von Doerr und Berger darauf hin, daß die Lysinbildung nicht auf dem Zerfall der Bakterien beruht, sondern vielmehr als ein Produkt der krankhaft veränderten Mikroben anzusehen ist. In Gelatinekulturen zeigten sich nämlich die gleichen Veränderungen bei den Bakterien wie in Bouillon: Verklumpungsdrang, Anomalie der Sekretion der für die Bakterienpezies charakteristischen Carbohydrasen, des vererbaren lysinogen Vermögens und eine verschieden stark ausgedehnte Lysinresistenz. Dabei war aber ein Zerfall der Bakterien in Gelatinemedien nicht festzustellen, wenigstens wuchs die Keimzahl mit zunehmender Lysinkonzentration bis zu dem Moment, wo das Maximum der Lysinwirkung erzielt wurde, andauernd. Die Vermehrung wurde nicht, wie in gelatinfreier Bouillon, unterbrochen, sobald der Lysinexponent des Mediums den Wert  $-5$  resp.  $-6$  (s. oben) überschritt, sondern hielt an, bis das Maximum ( $e_L = 9$ ) erreicht war, um erst dann abzunehmen, aber nicht bis zur Sterilisation des Mediums. Auch in diesem letzten Stadium blieb die Klärung aus; die Bakterien starben zwar zum Teil ab, die eigentliche, das Transparentwerden des Mediums bedingende Auflösung wurde aber offenbar hintangehalten. Die Gelatine verhinderte also den Endakt der Bakteriophagenreaktion, die Cytolyse. Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die Wirkung der Gelatine sich nur auf die äußere Fläche

der Membranen erstrecken kann, daß gerade Membranläsionen als Ursache der verschiedenartigsten cytologischen Prozesse erkannt sind und endlich des Umstandes, daß das Auftreten solcher Membranschädigungen bei der Bakteriophagenreaktion durch die Agglutinationsphänomene sehr wahrscheinlich gemacht werden, kommen Doerr und Berger zu der Ansicht, daß in Medien von nicht allzu hohem Lysingehalt sich die Bakterien vermehren, aber infolge des Lysinreizes erkranken. Das wichtigste Symptom des pathologisch veränderten Bakterienstoffwechsels ist dann die Absonderung neuer Lysinmengen, wobei es gleichzeitig zu einer progressiven Membranschädigung kommt, welche bei entsprechender Lysinkonzentration in der Außenflüssigkeit den Zellzerfall nach sich zieht. Gelatine verhindert die Folgen der Membranschädigung. Sie soll vielleicht auf einer Membranseite auch ein kolloidales Gegengewicht schaffen, und dadurch den Austritt von Stoffen aus dem Zellinnern bremsen.

Wie wir aus allem ersehen, bestehen enge Beziehungen zwischen dem Bakterienwachstum und der Lysinbildung. Da ersteres nun in hohem Grade von der Temperatur abhängt, so ist es erklärlich, daß auch die Lysinproduktion je nach der Temperatur verschieden ist. Sie erfolgt zwar sowohl im Eisschrank bei 8° als auch bei Brutschranktemperatur, und die Grenzen dürften zwischen 0° und 42° liegen, entsprechend dem Wachstum der bisher zur Lysingewinnung geprüften Bakterien; aber es zeigte sich z. B. bei den Versuchen von C. C. Chou (s. bei Otto und Munter), daß die Lysinbildung zu ganz verschiedenen Zeiten einsetzt, je nachdem die „Bakteriophagenkulturen“ der Temperatur des Eisschranks (8°), der Zimmertemperatur (22°) oder der Brutschranktemperatur (37°) ausgesetzt waren. Am frühesten trat das Lysin bei 37°, am spätestens bei 8° auf. Ebenso wie die Lysinbildung wird die Wirksamkeit der Lysine durch die Temperatur beeinflußt.

Nach Kuttner sind die Lysine am stärksten wirksam bei 41—42°. Auch sie betont, daß für die Wirksamkeit die Anwesenheit junger, wachsender Kulturen erforderlich ist.

Wenngleich die Bakterien die einzige Quelle des Lysins sind, so übt doch die Beschaffenheit des Kulturmediums einen indirekten Einfluß auf die Lysinwirkung und -fortführung aus. Es erfolgt nämlich die Lysinbildung nur bei alkalischer Reaktion des Nährmediums; in sauren Medien tritt nach d'Herelle keine Lysinbildung ein. Gratia stellte fest, daß bei einem gegen Coli gerichteten Lysin die Wirkung am stärksten bei alkalischer Reaktion ( $p_H$  8—8,5), am schwächsten bei saurer Reaktion ( $p_H$  6,5) und mäßig bei mittlerer  $H^+$ -Ionenkonzentration ( $p_H$  7,0) war. Otto und Winkler konnten indessen bestimmte Colilysine nur bei einer  $H^+$ -Ionenkonzentration von 6,5 gewinnen. Gratia stellte ferner fest, daß in saurer, neutraler und leicht alkalischer Bouillon (6,8—7,4) meist keine völlige Klärung der Bouillon erreicht wird, daß vielmehr Zeiten deutlich vorherrschenden Wachstums mit solchen vorherrschender Lösung wechselten. In stark alkalischer Bouillon ( $p_H$  8,5) währte dagegen die völlige Klärung 36 Stunden lang, dann trat plötzlich Trübung auf.

Auf Traubenzuckeragar können bei säurebildenden Bakterien Störungen in der Lysinbildung auftreten. Zuckerarten, welche nicht vergären, stören die Lysinbildung nicht.

Solche Stoffe, die als Zusatz zum Nährmedium auf das Bakterienwachstum keine Wirkung haben, beeinflussen auch im allgemeinen das Phänomen der Lysinbildung nicht (z. B. normales Serum, Ascitesflüssigkeit Urin). Nach d'Herelle soll Chlorcalcium die Lyse stark hemmen, Kaliumchlorat verzögern; begünstigt werde sie dagegen durch das Magnesiumsulfat, sowie durch Kalium- und Natriumphosphate. Nach McLeod und Govenlock findet eine Vermehrung des Lysins unter Sauerstoffabschluß nicht statt.

Wenn nach dem bisher Gesagten der Nährboden als solcher auch nicht direkt auf die Lysinbildung und -fortführung einwirkt, so tut er dies doch indirekt durch die Beeinflussung des Bakterienwachstums. Diese kann oft von unscheinbaren Momenten abhängen, wie folgendes Beispiel zeigt:

Seiffert benutzte zu seinen Versuchen gleichzeitig Bouillonsorten verschiedener Herkunft, eine hellere und eine etwas bräunlichere. In der bräunlichen vermochten 4 bzw. 8 Tropfen in 2 bzw. 4 Stunden eine Shigakrusebacillenaufschwemmung (1 Tropfen Bouillonkultur in 10 ccm Bouillon) nicht zu klären, in der hellen blieb dagegen die Bouillon noch nach Zusatz von 2 Tropfen so gut wie klar auch nach 4 Stunden. In dem lysinfreien Kontrollröhrchen war dagegen die Trübung bei der bräunlichen Bouillon viel intensiver als bei der hellen. Bei der Aussaat auf Agar (mit derselben Ruhrkultur) ergaben beide Bouillonsorten gleichviel „Löcher“, doch waren die auf dem Agar mit der dunkleren Bouillon viel größer als auf dem Agar mit der hellen, dabei war das Bakterienwachstum auf dem dunklen Agar viel üppiger. Es hatte also anscheinend die Vermehrung des Lysins mit der Vermehrung der Bakterien in der dunklen Bouillon nicht Schritt gehalten, während auf der Plattenkultur die Wirksamkeit des „Bakteriophagen“ um so größer war, je üppiger sich die Bakterien vermehrten.

Seiffert erklärt diese Befunde mit einer durch das Altern erworbenen Resistenz, die nach den gegebenen Verhältnissen in der Bouillon besser als auf dem Agar zur Auswirkung kommt.

Eigenartige Beobachtungen machten Otto und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> auch bei der Nachprüfung der Befunde von Eijkman, Conradi und Kurpjuweit. Es zeigte sich nämlich, daß das Lysin gemischt mit der Gelatine oder Agar das Wachstum der eingesäten Bakterien in dem Nährboden nicht, wohl aber (in derselben Dosis) die Oberflächenkulturen beeinflusste. Versuche mit Faeces ergaben, daß die Lysinwirkung in normalen Faeces zum größten Teil verschwindet; jedenfalls wurde das Wachstum der Bakterien gegenüber Kontrollen nur im geringsten Grade behindert. Eine Erklärung für diese Befunde ergibt sich aus den Befunden von Nakamura, sowie besonders von Doerr und Berger.

Wie Nakamura gefunden hat, bewirkt die Gelatine eine deutliche Hemmung der Bakteriophagenwirkung und in geringerem Grade eine Behinderung der Bakteriophagenvermehrung.

Doerr und Berger, welche die Behinderung der Bakteriophagenreaktion durch Gelatine, Agar-Agar und andere Kolloide näher studiert haben, konnten feststellen, daß die antagonistische Wirkung der Gelatine mit der Konzentration wächst. Zwischen gleichen Konzentrationen (Gewichtsprozenten) von Agar und Gelatine fand sich kein erheblicher Unterschied.

In Gelatine und Agargallerten zeigte sich die Schutzwirkung des Kolloides dadurch, daß eingesäte Keime trotz des Lysingehaltes der Gallerten zu Kolonien auswachsen, falls dieser Lysingehalt eine bestimmte Grenze nicht überschreitet. Ebenso variierte in flüssigen Gelatinemedien die Intensität der Schutzwirkung ebenfalls mit der Gelatinekonzentration. Am stärksten behinderte flüssige Gelatine den Endakt der Bakteriophagenreaktion, die Lyse.

Es ist übrigens bemerkenswert, daß auf der Oberfläche lysinhaltiger Agar- und Gelatineplatten ausgesäte Keime im Wachstum (genau dem Gehalt des Nährbodens an Lysin entsprechend) quantitativ behindert werden. Unsere Erfahrungen stimmen in dieser Hinsicht mit denen von Fürth überein (siehe Bail). Da die auf der Oberfläche ausgesäten Keime nicht völlig von der Gelatine umgeben sind, so läßt sich das verschiedenartige Verhalten der Bakterien in und auf lysinhaltigem Nährboden wohl mit der Anschauung von Doerr und Berger erklären, nach der sich die Gelatinewirkung nur auf die äußere Fläche der Bakterienmembran erstreckt und so die Membranläsionen, welche sie als die Ursache der bakteriophagen Lyse ansehen, verhindert.

<sup>1)</sup> Vgl. Nachtrag.



Im Anschluß an die Versuche von Doerr und Berger haben wir geprüft, ob eine Fortführung des Lysins in Gelatinekulturen (ohne Auflösung der Bakterien) möglich ist. Das war in der Tat der Fall. Dagegen vermochten wir nicht die Erklärung einer anderen Erscheinung zu finden, nämlich der, daß bei verschiedenen Bakterienarten eine Fortführung des Lysins nicht gelingen will, obgleich sie anscheinend echtes bakteriophages Lysin bilden. Solche Schwierigkeiten zeigen sich z. B. bei den Staphylokokken. Bei diesen gelang Otto und Winkler der Nachweis eines Lysins im Plattenversuch; eine Fortführung war indessen nicht möglich. Auch Bruynoghe und Maisin berichten, daß sie bei Kranken, die mit Filtraten injiziert waren, im Staphylokokkeneiter bakteriophagenähnliche Substanzen nachweisen konnten, ohne daß sich diese serienweise fortzuchten ließen.

Wie bereits oben erwähnt, konnte auch Jaumain die unter bestimmten Versuchsbedingungen bei verschiedenartigen Bakterien eingetretene Autolyse nicht fortführen. Ebenso betont neuerdings Bürgers, daß es ihm zwar gelungen sei, aus Rotlauf- und Milzbrandkulturen nach langen vergeblichen Versuchen ein auf der Platte stark wirksames Lysin zu gewinnen, daß sich dieses jedoch nicht weiter fortzuchten ließ.

### VIII. Spezifität und Einheit des Lysins.

Gewinnt man mit einem Stuhlfiltrat eines Darmkranken ein bakteriophages Lysin, so ist dieses häufig nur gegen die Bakterienart des betreffenden Krankheitserregers eingestellt. Ausnahmen fand schon d'Herelle. Auch bei den aus Bakterien (allein) gewonnenen Lysinen erfolgt die optimale Wirkung nur mit bestimmten, meist den homologen Keimen. Diese Spezifität verläuft aber nicht mit den bisherigen Gesetzen der Spezifität in der Bakteriologie parallel. Zwar greifen fast regelmäßig Y-Lysine auf Flexner-Bakterien und Flexner-Lysine auf Y-Bakterien über, andererseits pflegen aber Shiga-Lysine, die spezifisch gegen Shiga-Bakterien wirksam und gegenüber den Pseudodysenteriebacillen unwirksam sein können, häufig auf Typhusbacillen einzuwirken (Otto und Munter). Bei den von Janzen und Wolff studierten Typhuslysinen zeigte sich, daß ihre individuellen Eigenschaften (Virulenz, Wirkungsbreite) nicht von dem als Substrat dienenden Bakterienstamme abhängig sind. Von 22 sensiblen Kulturen wurden 6 von allen 4 Lysinen, mit denen die Autoren arbeiteten, beeinflusst, die übrigen von 1—3 derselben.

Neben spezifisch nur gegen Flexner- und Y- oder Shiga-Kruse-Bacillen eingestellten Lysinen fanden Otto und Munter z. B. häufig auch solche, welche polyvalent auf alle Ruhrkeime, außerdem auch auf Typhus- und Colibakterien bakteriophag einwirkten. Ähnliche Lysine haben auch andere Autoren in den Händen gehabt. Man wird bei der Annahme, daß es sich hierbei um „Mischbakteriophagen“ im Sinne Bails handelt (s. S. 50), wohl nicht fehlgehen. Watanabe berichtet über „Bakteriophagen“ aus Colibacillen (Rind), die auch gegen Typhus in gewissem Grade wirksam waren; Eickhoff über Shiga-Lysine, die auch Strepto- und Staphylokokken lösten. Gratia fand, daß ein Lysat, das von den resistenten (R-) Formen (s. S. 60) der Colibacillen herrührte, kräftiger und weniger spezifisch war als ein Lysat aus der sensiblen (S-) Form. Das Lysin der R-Form war auch gegen Shiga-, Flexner-, Y- und Typhusbakterien wirksam. Miessner und Baars berichten über stammsspezifische Paratyphuslysine. Nach Immendorf versagt das für einige Paratyphusstämmen wirksame Lysin gegenüber anderen. Selbst von den aus dem gleichen Tiere gezüchteten Stämmen wird nur ein Teil von einem aus dem betreffenden Tiere gewonnenen Paratyphuslysin beeinflusst, ein Umstand, der die Mißerfolge bei Immuni-

sierungsversuchen erklären dürfte. Durch Mischen verschiedener Lysine konnte Im mendorf die Wirkungsbreite erweitern. Staphylokokkenlysine pflegen nur Staphylokokken anzugreifen, doch kann man beobachten, daß mitunter heterologe (B. Callow) oder gar entfernt stehende Bakteriengruppen angegriffen werden, während der homologe Keim, d. h. der bei dem betreffenden Kranken gefundene, nicht beeinflusst wird. Alle diese Befunde lassen noch nichts Gesetzmäßiges erkennen. Sie weisen aber darauf hin, daß der Charakter der Lysine, die mit bestimmten Bakterienarten gewonnen werden, von Momenten abhängt, die uns noch nicht genügend bekannt sind.

Eine Sonderstellung nimmt anscheinend das Lysin des *B. pyocyaneus* und die zu den bakteriophagen Lysinen zu rechnende Pyocyanase ein. Sie wirkt stets polyvalent auf die verschiedensten Keime und bietet somit ein gutes Beispiel für ein einheitliches polyvalentes Lysin. Die bakteriophage Wirkung von Pyocyanusfiltraten haben verschiedene Autoren nachgewiesen. Ledingham konnte mit „Filtraten“ aus *B. pyocyaneus*-Kulturen auch Milzbrandbacillen und Cholera vibrionen zur Auflösung bringen (andere Bakterien jedoch nicht), Kraus und Gomez Typhus-, Ruhr- und Colibacillen.

Die in biologischer Hinsicht wichtige Eigentümlichkeit des Lysins, daß es sich oft nur mit bestimmten Bakterienarten<sup>1)</sup> fortführen läßt, macht die Annahme einer gewissen Spezifität der einzelnen Lysine wahrscheinlich. Daß das Lysin zu den Bakterien spezifische Affinitäten hat, läßt sich durch Bindungsversuche demonstrieren. Mischt man eine Spur Lysin mit einer Aufschwemmung von Bakterien, so tritt bei homologen, sensiblen Keimen eine Bindung ein und das Lysin verschwindet mehr oder weniger aus der Bouillon (d'Herelle, Appelmans, Otto und Munter u. a.). Nach einer bestimmten Zeit, die von der Entwicklung der Kultur abhängt, tritt es in einem bis zum Maximum sich steigernden Maße wieder auf. Das Lysin wird von den Keimen adsorbiert. Diese Adsorption ist eine in gewissen Grenzen spezifische<sup>2)</sup>, wie schon d'Herelle nachwies, und ist am besten mit lebenden Bakterien, die lysinempfindlich sein müssen, zu erzielen. Dementsprechend reißen auch lysable Keime beim Zentrifugieren mit Lysin dieses teilweise mit herunter (Appelmans). Wie da Costa-Cruz nachweisen konnte, wird von einem Flexner-Lysin 1000 mal mehr durch Flexner-Bacillen gebunden als durch Staphylokokken. Eine weniger deutliche Spezifität ergab sich aus den Versuchen von Seiffert. Die Adsorption, die von Janzen und Wolff auch bei resistenten Keimen beobachtet ist, kann zum völligen Verschwinden des Lysins führen. Dies war bereits von d'Herelle beobachtet worden, der daraufhin die Theorie aufstellte, daß die „Bakteriophagen“ in das Innere der Bakterien eindringen. In den Versuchen von Saldanha erfolgte ein vorübergehendes Verschwinden des Lysins (1—2 Stunden nach der Einsaat). Es vermehrte sich dann schnell zum Maximum; die Vermehrung ging mit Auflösung der Bakterien und der Aufhellung der Kulturen parallel. Auch C. C. Chou (s. Otto und

<sup>1)</sup> Wenn sich ein spezifisches Lysin mit einem Stamm der homologen Bakterienart nicht fortführen läßt, so handelt es sich wohl meist um einen resistenten Stamm (siehe S. 59 u. folg.). Daß auch in einer Bakterienart verschiedene Lysintypen vorkommen, kann z. B. bei der Colibacillengruppe nicht überraschen.

<sup>2)</sup> Neben dieser auf spezifischen (chemischen) Affinitäten beruhenden Bindung geht auch eine unspezifische physikalische Absorption einher (vgl. Otto, Munter und Winkler).

Munter) hat, von der Erfahrung ausgehend, daß nach dem Einsäen der Bakterien eine bestimmte Zeit vergeht, ehe sie anfangen, sich zu vermehren, und daß dementsprechend auch das Wachstum nach der zur Bebrütung benutzten Temperatur verschieden ist, feststellen können, daß die Lysinbindung und -Bildung zu verschiedenen Zeiten einsetzt, je nachdem die Bakterienkulturen der Temperatur des Eisschranks, der Zimmertemperatur oder der Brutschranktemperatur ausgesetzt waren. Der Zeitpunkt des vorübergehenden Verschwindens variierte. Mit der Abnahme der Temperatur verzögerte es sich ganz erheblich; so erfolgte die Lysinabnahme z. B. bei 37° nach 20—40 Minuten, bei 22° nicht vor 3, bei 8° erst nach 24—48 Stunden. Mit d'Herelle, Seiffert u. a. müssen wir also bei der Reaktion Lysin-Bakterien 2 Phasen scharf trennen, erstens die Phase der Bindung des wirksamen Agens an die Bakterien und zweitens die Phase der intrabakteriellen Auswirkung.

Seiffert führt hierzu folgende Versuche an:

1. Der auszentrifugierte und gewaschene Bodensatz einer Shigakrusekultur wurde ausgespaltet; dann wurde der Bodensatz andererseits  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 56° gehalten, von neuem ausgespaltet und mit frischen Shiga-Kruse-Bacillen überspaltet. Die 2. Platte enthielt nur einen Bruchteil der „taches vièges“ der ersten. Kontrollversuche ergaben, daß der Bakteriophage ohne Bakterien durch das Erhitzen auf 56° nicht tangiert wurde.

2. Bouillonröhrchen wurden mit der Abschwemmung einer 24 Stunden alten Shigaplatte beimpft und mit „Bakteriophagen“ versetzt. Die Röhrchen waren am nächsten Tage intensiv getrübt; die Plattenausspatelung ergab trotzdem viel mehr „leere Flecke“ als Rasen. Gleich nach der Ausspatelung wurden die Röhrchen in einer 2. Versuchsreihe 1 Stunde lang im Wasserbad bei 56° gehalten, ausgespaltet und mit Shiga-Kruse-Bacillen überspaltet. Es resultierten (allerdings ziemlich zahlreiche) isolierte „Löcher“ im dichten Rasen.

Andere Autoren konnten demgegenüber eine Abnahme des Lysins nicht feststellen; tatsächlich ist sie mitunter auch nur so gering, daß sie leicht der Beobachtung entgehen kann.

Nach Joetten sollen auch abgetötete, lysinempfindliche Bakterien das Lysin binden, aber eine völlige Absättigung nur eintreten, wenn nicht zu starke Lysinlösungen zur Verwendung kommen und der Bakterienzusatz mehrmals wiederholt wird.

Über Absorption ohne erkennbaren Bakterienzerfall berichtet Seiffert.

Wichtig für die Frage der Spezifität und Einheit des Bakteriophagen ist die bereits (S. 37) erwähnte Erscheinung, daß es möglich ist, die Bakteriophagen „umzuzüchten“, d. h. einerseits Filtrate, die anfangs nur die Bakterienart A beeinflußten, durch Fortführung mit B so zu modifizieren, daß sie nun auch B maximal lösen und andererseits zwei Lysate ganz verschiedener Herkunft durch zweckentsprechende Passage so zu verändern, daß sie prinzipiell übereinstimmen.

Der von verschiedenen Seiten (s. S. 37) bestätigten Tatsache, daß durch geeignete Umzüchtungen Spezifitätsänderungen des Lysins eintreten können, ist von d'Herelle besondere Bedeutung für seine Theorie zugelegt (vgl. S. 83). Allerdings ist eine solche Umzüchtung nicht regelmäßig möglich. So erhielten Otto, Munter und Winkler bei einem Flexner-Y-Lysin ganz verschiedene Resultate bei den gleichen Versuchen. Während es z. B. ihnen in dem einen Falle gelang, das Flexner-Y-Lysin in ein Shiga-Typhus-Lysin überzuführen, entstand in der zweiten Untersuchungsreihe, bei der in ganz derselben Weise die Fortzüchtung mit Typhusbacillen versucht wurde, ein polyvalent auf Shiga-, Typhus-, Flexner- und Y-Bacillen wirkendes Lysin. In einem 3. Falle gelang die Fortzüchtung mit Typhusbacillen überhaupt nicht. Andere Autoren scheinen gleichmäßigere Ergebnisse gehabt zu haben.

Selbst auf entferntere Bakterienarten läßt sich ein Lysin manchmal „umstellen“. So gibt d'Herelle an, daß es ihm auch gelungen sei, ein Staphylokokkenlysin durch Gewöhnung im Reagensglase gegen Ruhrbacillen wirksam zu machen. Er sieht gerade in dieser Adaptation der Wirkung auf verschiedene Keime einen Beweis für ein einheitliches Lebewesen.

Sind diese „Umzüchtungen“ auch mit einem unbelebten bakteriophagen Lysin vereinbar? Unseres Erachtens steht dem nichts entgegen; es kann sehr gut ein originäres Lysin geben, das bei jeder Passage je nach dem benutzten Stamm mehr spezifisch oder polyvalent umgebildet wird. Denn wir wissen ja aus der Immunitätslehre, daß bei der Immunisierung von Tieren je nach der Vorbehandlung und dem Bakterienstamm auch mehr oder weniger spezifische Antisera resultieren können. Da nun nach unseren Anschauungen (vgl. Abschnitt Natur des Lysins) das Bakterieneiweiß die Lysine liefert, so könnte ein Bacterium, wenn es überhaupt für die Lysinwirkung zugänglich ist, auch verschieden gebaute Lysine liefern.

Für die Einheit des „Bakteriophagen“ führt d'Herelle außer dem Umstande, daß ein und derselbe Bakteriophagenstamm von vornherein gewöhnlich mehrere Bakterienarten angreift (unter 200 Kruse-Shiga-Lysinen fand er nur ein mäßig virulentes, das ausschließlich auf Shiga-Bacillen wirksam war), noch an, daß ein z. B. mit Shiga-Bacillen in vielen Passagen fortgezüchtetes Lysin daneben noch gegen Typhus-Bacillen und *Bact. coli* wirksam bleibt, ebenso ein gegen Staphylokokken virulenter Bakteriophagenstamm, der mit Staphylokokken fortgezüchtet war, gegen Ruhrbacillen. Der Einheit widersprechen die Feststellungen Bails, daß die (aus Stuhlfiltrat gewonnenen) „Bakteriophagen“ in den meisten Fällen aus einer Anzahl von „Teilbakteriophagen“ bestehen, die an der „Lochgröße“, ihrer bei homologen und heterologen Keimen wechselnden Vermehrungsgeschwindigkeit und dem Verhalten von resistenten Bakterien erkenntlich seien (vgl. S. 50). Wenn wir uns auch den Bailschen Folgerungen nicht ganz anschließen können, so lassen sich doch viele Tatsachen nicht anders wie zumindest durch die Annahme eines komplex gebauten Lysins erklären (vgl. S. 49).

Was die oben erwähnten Befunde d'Herelles anbetrifft, so kann man sie auch anders deuten; und sie sind von Gratia und Jaumain im gegenteiligen Sinne für eine Mehrheit von Bakteriophagen übrigens verwandt worden, ohne daß wir auf diese Diskussion hier näher eingehen wollen. Aus den Untersuchungen von Bail geht hervor, daß man durch bestimmte Methoden, wie z. B. Beobachtung der Vermehrungsgeschwindigkeit, selbst bei polyvalent wirksam erscheinenden Lysinen die Originalquote ermitteln kann, und es wären daher erst die Ergebnisse von Versuchen abzuwarten, bei denen derartig fortgeführte Lysine nach diesem Verfahren genau analysiert waren.

Die Spezifität des bakteriophagen Lysins soll nach d'Herelle weiterhin in seiner spezifischen Oponinwirkung zum Ausdruck kommen. Eingehendere Studien liegen nur von d'Herelle selbst vor. Danach ist die Erscheinung streng spezifisch. d'Herelle gibt ferner an, daß die Stärke der opsonischen Wirksamkeit der Virulenz der „Bakteriophagen“ gegen den in Frage kommenden Bakterienstamm proportional zu sein scheine.

Otto und Munter haben sich von der hohen opsonischen Wirkung des Lysins bisher nicht eindeutig überzeugen können (unveröffentlichte Versuche).

Schließlich geht die Spezifität der einzelnen Lysine noch aus ihrer antigenen Wirkung hervor. Man kann spezifische Antily sine erzeugen, die im allgemeinen auch spezifisch neutralisierend wirken. Allerdings sind die Beziehungen zwischen den antilytischen Antikörpern und dem Lysin bzw. seinen einzelnen Fraktionen noch nicht genügend geklärt (vgl. auch spezifische Komplementbindung im Abschnitt Antiserum).

Zu diesem Punkte möchten wir hier schon bemerken, daß die von d'Herelle angestellten Komplementbindungsversuche uns für seine Ansicht nicht genügend beweiskräftig erscheinen. Gratia und Jaumain fanden im Gegenteil, daß die neutralisierende Wirkung antilytischer Sera zwar spezifisch ist, während dies bei der Komplementbindungsreaktion dagegen nicht zutrifft. Auch Otto und Winkler konnten feststellen, daß das bakteriophage Lysin ein spezifisches Antigen darstellt, aber es zeigte sich im Lysinneutralisierungsversuch nach Befunden von Otto, Munter und Winkler, daß die Antisera in der Regel nur spezifisch gegen das homologe Lysin wirken. Waren die Sera gegen verschiedene polyvalente Lysine wirksam, so wurde in der Regel nur die jeweilige homologe Quote dieses polyvalenten bakteriophagen Lysins neutralisiert. Überhaupt muß man bei der Beurteilung dieser Neutralisierungsversuche vorsichtig sein; sie geben häufig paradoxe Resultate. So kann ein Antiserum gegen ein homologes Lysin wenig, gegen ein heterologes Lysin dagegen stark wirksam sein.

Nach den obigen Ausführungen ist also die Frage nach der Einheit und Spezifität des bakteriophagen Lysins dahin zu beantworten, daß beide nebeneinander bestehen. Wir möchten dies in folgender Weise erklären (vgl. Natur des Lysins): Das Lysin ist je nach der Bakterienart und der Zahl der Stämme, aus denen es sich herleitet, mono- oder polyvalent. Letzten Endes aber besitzen alle Lysine für die verschiedenen Bakterienarten gemeinsame Receptoren. Es gibt also theoretisch ein einheitliches Lysin. Dieses wird aber in praxi durch die Bakterienart, die ihm als Bildungssubstrat diene, in ein streng spezifisches oder ein unspezifisch-polyvalent wirkendes Lysin geformt. Ein Flexner-Stamm wird in der Regel spezifische Flexner-Lysine bilden, unter Umständen kann aber auch ein (besonders gebauter?) Flexner-Stamm polyvalent wirkende Lysine produzieren (ähnlich wie ja polyvalent wirkende antibakterielle Sera mit einem geeigneten Stamm gewonnen werden können), *Pyocyaneus*-bacillen geben wohl immer polyvalente Lysine.

## IX. Taches vièrges.

Die Wirkung schwacher oder stark verdünnter hoch wirksamer Lysine äußert sich in einer sehr charakteristischen Erscheinung, der Bildung von „taches vièrges“ (tache = leerer Fleck; irrtümlich in den Arbeiten vielfach taches geschrieben; tâche = Aufgabe). Diese „leeren Flecke“ oder „sterilen Löcher“ sind umschriebene, von Bakterienwachstum freie Stellen im Bakterienrasen. Sie sind eine neue, bisher unbekannte, für das bakteriophage Lysin charakteristische Erscheinung.

d'Herelle hat mit ihrem Auftreten hauptsächlich die Hypothese begründet, daß das bei der Lyse wirksame Agens corpusculärer Natur sein müsse, weil man auf andere Weise die Entstehung isolierter steriler Flecke nicht erklären könne (vgl. auch W a t a n a b e). Von verschiedenen Seiten, so z. B. von Kabeshima, Bordet und Ciuca, Gratia sowie später von Ellis ist darauf hingewiesen worden, daß die scheinbare Koloniebildung der Bakteriophagen auch als Manifestation einer diffusiblen Substanz sowie durch die verschiedene Lysinempfindlichkeit der Bakterien zu erklären ist. Die Isolierung eines einzelnen Individuums durch Verdünnung könne auch die Isolierung eines einzelnen wirksamen Moleküls sein, und sei kein Beweis für das Vorhandensein eines Lebewesens. Wir selbst haben aus diesen taches vièrges nicht einen

Beweis für die Ansicht d'Herelles gezogen, sondern nehmen nur an, daß das wirksame Filtrat in der Tat kleinste molekulare Teilchen enthalten muß und daß sich an solchen Stellen taches vièrges entwickeln, an denen zufällig ein Bacterium gelagert ist, das sich mit einem fermentativ lytisch wirkenden Bakterienteilchen beladen hat.

Dieses infizierte Bacterium wird naturgemäß Lysin bilden und so die benachbarten Keime infizieren. Da aber ältere Keime schwerer beeinflußt werden als junge und die Infektion je nach Wirksamkeit des Lysins, der Dichte der Aussaat und dem von der Temperatur und dem Nährboden abhängenden Wachstum der Bakterienkeime mehr oder weniger schnell zum Stillstand kommt, so sieht man infolgedessen auf derselben Kulturoberfläche neben größeren Löchern auch mittelgroße und kleine. Es ist dabei nicht ausgeschlossen, daß die Größe der Löcher einen gewissen Maßstab für die Wirksamkeit des Lysins bzw. die Virulenz der Bakteriophagen abgibt (vgl. S. 51).

Die „taches vièrges“ sind zuerst von d'Herelle bei Ruhrbakterien beschrieben worden. Sie finden sich aber auch bei den anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe und auch bei Staphylokokken (wo sie zuerst Watanabe beobachtet hat). Daß die Kultur selbst für die Entwicklung der „taches“ von Bedeutung ist, zeigen die Befunde von Gratia, der noch mit starken Verdünnungen des Bordetschen Colilylins bei den sensiblen Formen der Colikultur „taches vièrges“ erzielen konnte, aber bei der resistenten Form nur, wenn er konzentriertes Lysin auftropfen ließ. Otto und Munter sahen auch mehrfach bei Laboratoriumskulturen die taches spontan auftreten. Sie finden sich dann allerdings nur ganz vereinzelt im Bakterienrasen und sind aus diesem Grunde wohl früher übersehen worden, zumal es häufig nur zu einer Andeutung (Muldenbildung nach Seiffert) im Bakterienrasen kommt.

Bail und Watanabe haben aus der verschiedenen Größe der taches auf die Verschiedenheit der Bakteriophagen geschlossen, die sie als große, kleine und mittlere unterscheiden. In solche „Teilbakteriophagen“ konnte Bail eine Anzahl natürlicher Bakteriophagen zerlegen. Als „Elementarbakteriophagen“ bezeichnet er jeden reinen und ständig weiterzüchtbaren Bakteriophagen, der durch kein Mittel weiter zerlegbar ist und ausschließlich sich nur mit einem bestimmten Bacterium fortzuchten läßt. Sein Verhalten ist spezifischer als das der Gesamtbakteriophagen. Bail und Watanabe geben an, daß die Teilbakteriophagen in Bouillon anscheinend keine volle Wirkung (im Gegensatz zu den Mischbakteriophagen) zu entfalten vermögen, und daß sie die Selbständigkeit der „kleinen“ von den anderen Teilbakteriophagen serologisch haben erhärten können. Da überhaupt das quantitative wie qualitative Verhalten der Teilbakteriophagen eines Bakteriophagenstammes gegenüber den einzelnen Bakterienarten ein wesentlich anderes sein kann, z. B. sollen die großen Bakteriophagen stark wirksam sein und eine Trübung der Bouillon überhaupt nicht zulassen<sup>1)</sup>, so fordert Bail, daß man jeden Bakteriophagen nach dieser Richtung hin genau analysieren soll. Zur Charakterisierung eines Bakteriophagen sei nicht nur die Art der Beeinflussung des Bakterienwachstums in Kulturen auf flüssigen und festen Nährböden festzustellen, sondern auch die Wirkungsbreite und im engen Zusammenhang damit die Vermehrungsweise genau zu ermitteln. Einerseits sei so erst ein tieferes Eindringen in die Art dieser Wirkung selbst möglich, sodann werde dadurch die Frage nach der Spezifität der Bakterien-

<sup>1)</sup> Später beschrieb Bail einen auf Agar gering wirksamen (kleinen) „Bakteriophagen“, der in Bouillon unverhältnismäßig stark wirksam war. Klärung und Lochgröße gehen also nicht parallel.

auflösung getroffen. Bail und Watanabe geben allerdings selbst zu, daß die vollkommene Reinzucht der Elementarbakteriophagen schwer ist.

Inwieweit die Ansichten Bails zu Recht bestehen, bedarf noch der Prüfung. Uns und anderen Autoren (z. B. Seiffert) ist die Isolierung von „Teilbakteriophagen“ nicht sicher gelungen. Am aussichtsvollsten scheint noch die Isolierung des kleinen Bakteriophagen. Seifferts Übertragungsversuche von kleinen Löchern verliefen zwar nicht eindeutig; er erhielt auch in den meisten Fällen Riesenflecke, aber hin und wieder gab es Passagen, in denen sich der Durchmesser nur von 2 mm abwärts bewegte; konstant blieben aber auch diese Passagen nicht. Die Abhängigkeit von den gewählten Bakterien lag oft klar. Im allgemeinen hing die Größe der leeren Flecke mit dem Typus des kolonialen Aufbaues eng zusammen, wie denn überhaupt die Intensität, in der die Einwirkung des lytischen Agens sich geltend machte, mit der Eigenart des Keimes zusammenhing. Auch Janzen und Wolff pflichten den Ansichten Bails und Watanabes nicht bei. Die Ursache der Differenz der Inselgröße dürfte nach ihrer Ansicht in Analogie zu den Ergebnissen, die Kropveld bei Staphylokokkenbakteriophagen gewonnen hat, in der verschiedenen Virulenz gegen die verschiedenen Stämme liegen. Daß sie in bestimmten Nährbodenverhältnissen (siehe Seiffert) liegen können, gibt neuerdings auch Nakamura zu. Bail selbst mußte sich bei seinen Untersuchungen überzeugen, daß die Lochgröße doch ein recht unzureichendes Merkmal ist; er erkennt die großen Schwierigkeiten an, welche die Ermittlung der Wirkungsbreite und der Vermehrungsweise der Teilbakteriophagen, zu der schließlich sämtliche bekannten (und auch die unerforschten) Bakterienarten herangezogen werden müßten, bieten könnte. Seine obige Forderung wird daher wohl in der Praxis nicht durchführbar sein.

Bail fand, daß Bakterien, die gegen einen großen Teilbakteriophagen resistent sind, z. T. von einem kleinen Bakteriophagen angegriffen werden können. Bakteriophagen, gegen welche dieselben Bakterien resistent sind, sollen eng zusammengehören.

Über die Bedeutung der taches vièrges zur Auffindung und Anreicherung von „Bakteriophagen“ ist an anderer Stelle gesprochen worden (s. S. 24 u. 33). Neben den typischen runden Formen findet man auch streifenförmige taches.

## X. Verhalten des Lysins gegen physikalische und chemische Eingriffe.

Wie wir bereits an anderer Stelle ausgeführt haben, passiert das bakterio-phage Lysin Bakterienfilter <sup>1)</sup>. Dabei wird es (in Bouillonfiltraten) zum Teil von den Filtern zurückgehalten. Schickte Praussnitz z. B. wiederholt lysinhaltige Flüssigkeit durch ein und dieselbe N.-Kerze ohne Reinigung der Kerze und bestimmte die Wirksamkeit jeder Probe, so ergab sich, daß das 7. Filtrat noch  $\frac{2}{3}$ , das 8.  $\frac{1}{3}$  und das 11. noch  $\frac{1}{5}$  so stark wie das Ausgangsfiltrat war. Auch aus den Untersuchungen de Neckers geht hervor, daß Kolloide (besonders Aluminiumhydroxyd) das bakterio-phage Lysin adsorbieren. Silber- und Kupferfeilstaub beeinträchtigte die bakterio-phage Lyse nicht, dagegen Tierkohle (vgl. Anm. 2, S. 46).

Bezüglich der Größe der Lysinteilchen läßt sich aus den Beobachtungen d'Herelles, daß die „Bakteriophagen“ Dialysiermembranen so lange passieren, als sie für Eiweiß durchlässig sind, schließen, daß sie der eines Eiweißmoleküls entsprechen. Nach Maisin passiert das Lysin die für die Abderhaldensche Reaktion üblichen Dialysierhülsen nicht, nach Wollmann aber hochpermeable Kollodiumsäckchen. Auch Joetten gibt an, daß eine allmähliche

<sup>1)</sup> Bezgl. des Einflusses der Filtration auf die Lysinbildung siehe S. 20.

Dialyse durch zweimal nach der Vorschrift von Wo. Ostwald mit heißem Kollodium ausgegossene Extraktionshülsen (Schleicher und Schüll 603) einträte. Nach den Untersuchungen von Prausnitz mit den de Haënschen Membranfiltern von verschiedener Größe, auf die wir kurz eingehen wollen, ist anzunehmen, daß die „Bakteriophagen“ etwa die Größe von Kollargolteilchen, also etwa  $20 \mu\mu$  haben.

Verwandt wurden die de Haenschen Membranfilter Nr. 20, 50, 100, 200 und 400 (wobei die Zahlen die Sekundenzahl angeben, in welcher 100 ccm dest. Wasser bei 40 cm negativem Druck durch 100 qcm Filterfläche hindurchgesogen werden). Hierbei zeigte sich nun, daß das Lysin das Filter 20 mit geringem, Nr. 50 mit erheblichem Verlust passierte, daß es durch Nr. 100 fast völlig und durch 200 und 400 restlos zurückgehalten wurde, wie folgende Tabelle illustriert:

	„Bakteriophagenzahl“ in 1 ccm.
Kontrolle (Berkefeld-Filtrat)	230000
Filtrat durch M.-Filter 20	129000
„ „ „ 50	27000
„ „ „ 100	2500
„ „ „ 200	0
„ „ „ 400	0

Gegenüber diesen Filtermembranen verhielt sich im Vergleich dazu eine Reihe der Bechhold'schen Vergleichslösungen wie folgt:

Von 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub> Kollargollösung (Teilchengröße  $20 \mu\mu$ ) passierte  
 das Filter 50 etwa  $\frac{1}{10}$  Teil,  
 „ „ 100 etwa  $\frac{1}{1000}$  Teil,  
 „ „ 200 etwa kaum meßbare Mengen,  
 „ „ 400 0.

1proz. Gelatinelösung passierte Nr. 100 mit geringem, 200 mit größerem Verlust und ist selbst im Filtrat durch 400 noch nachweisbar. 1proz. Hämoglobin passiert Filter 20—400 glatt.

Trypsin, Pepsin und Invertase aus Hefe passierte Nr. 20—200 glatt, Nr. 400 mit geringem Verlust.

Joetten stellte Überschichtungsversuche (entsprechend den Vorschriften von Bechhold) an und konnte dabei feststellen, daß nach dem Überschichten von erstarrtem Agar in Reagensröhrchen die lytischen Stoffe nach 4tägigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur in dem Agar bis in die unteren Agarschichten hineindiffundiert waren. Die Agardiffusion war noch deutlicher erkenntlich beim Auftropfenlassen auf (verflüssigten, vor und nach dem Erstarren beimpften) Agar. Allerdings kam Prausnitz bei seinen Versuchen zu entgegengesetzten Resultaten. Die Beobachtungen beider Autoren dürften zutreffend sein. Daß unter dem Einfluß des Lysins (wie Joetten fand), innerhalb der Agarplatte das Bakterienwachstum fast völlig ausbleibt, steht zwar im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren (s. Kapitel Natur des Lysins; Bail, Doerr u. a.). Dagegen dürfte die Angabe Joettens, daß das Lysin auch durch Agar filtriert (vgl. die älteren Beobachtungen Eijkmanns über wachstumshemmende Stoffe), im Prinzip doch zutreffen; nur pflegt im Agar das Lysin die Bakterien nicht anzugreifen. So erklärt sich die Beobachtung von Prausnitz.

Durch starkes Zentrifugieren lassen sich die wirksamen Teilchen im Lysat nicht sicher ausschleudern. d'Herelle hat zwar angegeben, daß



sich der „Bakteriophage“ als belebtes Agens im Gegensatz zu gelösten Stoffen allmählich sedimentiere und sich durch Zentrifugieren, wenn auch nur teilweise, im Bodensatz sammeln lasse. Er zentrifugierte z. B. 25 ccm bakteriophage Bouillon im Jouanschen Apparat 30 Minuten lang bei 12000 Umdrehungen. Die von ihm vorgenommene Bestimmung der Bakteriophagenzahl ergab:

vor dem Zentrifugieren . . . . .	1750	Millionen	in	1	ccm
nach dem Zentrifugieren an der Oberfläche	50	„	„	1	„
nach dem Zentrifugieren am Boden . . .	3700	„	„	1	„

Appelmans konnte dagegen keinen Unterschied in der Wirksamkeit des Bodensatzes eines Lysins und der überstehenden Flüssigkeit nach 1 stündigem Zentrifugieren bei 8000 Touren feststellen. Auch Joetten hat Lysine stundenlang in einer Zentrifuge mit höchster Tourenzahl zentrifugiert, ohne daß es ihm gelang, nennenswerte Unterschiede in der Wirksamkeit der Flüssigkeiten von der Oberfläche, der Mitte und dem Boden der Flüssigkeitssäule feststellen zu können. An anderer Stelle wurde bereits erwähnt, daß, falls man hingegen bakteriophagenhaltige Flüssigkeit zusammen mit lysablen Keimen zentrifugiert, diese einen Teil des wirksamen Prinzipes zu Boden reißen (vgl. S. 46).

Das Lysin ist ziemlich widerstandsfähig gegen physikalische Einflüsse. In verschlossenen Röhren aufbewahrt, blieben Filtrate (mit und ohne Kulturen), auch lysinhaltige Faeces, jahrelang wirksam (d'Herelle, Kabeshima, Appelmans, Otto und Munter, Doerr u. a.). Man kann es bei Zimmertemperatur verdunsten lassen (d'Herelle), im Faust-Heimschen Apparat einengen (Rimpau), an Fließpapier<sup>1)</sup> (d'Herelle) oder an Seidenfäden (Markuse) eintrocknen lassen, ohne daß es seine Wirksamkeit verliert.

Im Capillarsteigversuch hielt das Lysin mit der Flüssigkeit Schritt, gleichviel, welche Nummer das Filtrierpapier trug (Seiffert).

Nach den ursprünglichen Angaben von d'Herelle sollte das Lysin durch Erwärmen auf 65° vernichtet werden. Spätere Untersuchungen haben indessen gezeigt, daß es eine gleichmäßige Temperatur für die Vernichtung der lytischen Wirkung nicht gibt. Kabeshima fand als Grenze 70—75°. Nach de Necker sind Temperaturen bis 48° unschädlich; Erhitzung auf 48—60° vermindert die Kraft des Bakteriophagen; über 60° nimmt sie schnell ab, um bei 70° völlig zu erlöschen. Zur Isolierung eines schwachen Bakteriophagen sei daher die Filtration die Methode der Wahl. A. Küttner fand bei ihren Typhuslysinen als Grenze der ertragenen Hitze bei 30 Minuten dauernder Einwirkung 75°.

Die im einzelnen sich widersprechenden Befunde beruhen z. T. vielleicht auf der Nichtbeachtung der H-Ionenkonzentration und der Zusammensetzung der Bouillon. Aber auch die unter gleichen Versuchsbedingungen von Otto, Munter und Winkler angestellten Versuche zeigen, daß die einzelnen von ihnen geprüften Lysine sich hinsichtlich ihrer Hitzewiderstandsfähigkeit ganz verschieden verhielten, und daß sogar der einzelne „Bakteriophage“ nach Erhitzen auf 68° z. B. auf Y- und Flexner-Bacillen noch maximal wirkte, während er gegenüber Shiga- und Typhusbacillen völlig unwirksam geworden war.

<sup>1)</sup> Seiffert gibt allerdings an, daß das Lysin an Filterpapier, im Vakuum angetrocknet, seine volle Wirksamkeit nicht allzulange behalte.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse, welche sich in 3 Versuchen bei 3 polyvalent und 3 monovalent wirksamen Lysinen ergaben. Neben verhältnismäßig wenig hitzewiderstandsfähigen Lysinen sehen wir auch solche, die ziemlich hitzeresistent sind.

Lysin Art	geprüft gegen	Vers. 1	Vers. 2	Vers. 3	Bemerkungen
Y-B.	Shiga-Bac.	58	68	65	Resistenz schwankt zwischen 58—68°
	Fl. „	75	72	72	„ „ „ 72—75°
	Y- „	68	75	72	„ „ „ 68—75°
	Typh.- „	—	68	68	„ in beiden Versuchen 68°
Lys. 2.	Shiga-Bac.	0	0	—	0 = keine Lysinwirkung auf Kruse-Shiga-Bacillen
	Fl. „	68	68	—	} in allen Versuchen 68°
	Y- „	68	68	—	
	Typh.- „	0	0	—	0 = keine Lysinwirkung auf Typhus-Bacillen
Ty-B.	Shiga-Bac.	72	58	68	Resistenz schwankt zwischen 58—72°
	Fl. „	65	68	72	„ „ „ 65—72°
	Y- „	65	68	68	„ „ „ 65—68°
	Typh.- „	68	65	68	„ „ „ 65—68°
Fl. 23.	Shiga-Bac.	0	0	0	0 = keine Lysinwirkung auf Kruse-Shiga-Bacillen
	Fl. „	72	68	75	Resistenz schwankt zwischen 68—75°
	Y- „	68	68	72	„ „ „ 68—72°
	Typh.- „	0	0	0	0 = keine Lysinwirkung auf Typhus-Bacillen
Sh.-B.	Shiga-Bac.	72	72	75	Resistenz schwankt zwischen 72—75°
	Fl. „	68	72	75	„ „ „ 68—75°
	Y- „	72	72	75	„ „ „ 72—75°
	Typh.- „	72	75	75	„ „ „ 72—75°
Y 61.	Shiga-Bac.	0	0	0	0 = keine Lysinwirkung auf Kruse-Shiga-Bacillen
	Fl. „	72	72	75	Resistenz schwankt zwischen 72—75°
	Y- „	68	68	72	„ „ „ 68—72°
	Typh.- „	0	0	0	0 = keine Lysinwirkung auf Typhus-Bacillen

Im vorstehenden Protokoll geben die angeführten Zahlen die höchste Temperatur an, bei denen in dem betreffenden Versuch noch bakteriophage Wirkung nachweisbar war (das Zeichen — bedeutet: nicht geprüft).

Es zeigten sich also hierbei zunächst die erwähnten Unterschiede bei denselben Lysinen und bei den einzelnen Lysinen in den verschiedenen Versuchen. Man hat entschieden den Eindruck, daß sowohl bei den einseitig auf Flexner-Y-Bacillen wirkenden Lysinen als auch bei den polyvalent auf Ruhr- und Typhusbacillen wirksamen Lysinen die Quote, welche die Flexner-Y-Bacillen beeinflusst, ziemlich gleichmäßig empfindlich gegen Erhitzung ist: 68—72° genügt, um sie zu vernichten. Dagegen schwanken die Resultate, welche bei den polyvalent wirksamen Lysinen gegen die Typhus- und Shiga-Stämme gewonnen wurden, sowohl in den einzelnen Versuchen als auch bei Durchschnittswerten. Es scheint geboten, mit den einzelnen Lysinen noch weitere Versuche anzustellen, wobei möglichst die gleichen Kulturen zur Prüfung verwandt werden sollten. Auch ist es unbedingt erwünscht, zunächst zu versuchen, ob es in der Tat gelingt, „Elementarbakteriophagen“ bei den einzelnen Lysinen zu gewinnen, und

ob diesen eine ganz bestimmte Hitzewiderstandsfähigkeit zukommt (vgl. S. 50). Die von uns schon bei polyvalent wirkenden Dysenterie-Typhus-Lysinen festgestellte verschiedene Hitzeresistenz erklärt natürlich auch die bei polyvalent auf entfernte Bakterienarten wirkenden Lysinen deutlich hervortretende Differenz der Hitzeresistenz der einzelnen Lysinquoten. So berichteten Gratia und Jaumain, daß bei einem gleichen Gemisch von staphylolytischem und colilytischem Agens die Wirkung auf Staphylokokken bei 61—62° verlorenging, während sie für Coli bis über 65° erhalten blieb. Die Wärmeempfindlichkeit des Lysins hing übrigens bei den Staphylokokken nicht nur von der Temperatur, sondern auch von dem Bakterienstamm ab. Der Befund für Staphylokokkenlysin nähert sich dem des Lysins von Twort, der als Wirkungsgrenze für das von ihm aufgefundene autolytische Prinzip 60° angab.

Im mendorf beschäftigte sich mit der Frage der Hitzebeständigkeit verschiedener Paratyphuslysate (aus Darminhalt und Herzblut paratyphus- und pestkranker Schweine gewonnen) sowie mit ihrer Einwirkung auf eine Reihe von Schweine-Paratyphusstämmen, welche aus verschiedenen Organen des gleichen oder eines anderen Schweines gezüchtet und vorher kulturell, morphologisch, biochemisch und agglutinatorisch untersucht waren. Nach seinen Untersuchungen<sup>1)</sup> sind die Paratyphuslysate unter sich nach ihrer Hitzebeständigkeit (sowie Stärke und Richtung ihrer Wirksamkeit) verschieden. Während ein Filtrat bei 85° nach 30 Minuten, ein anderes bei 95° nach 60 Minuten, ein drittes bei 101° nach 30 Minuten vernichtet wurde, wurde ein viertes Filtrat, das vorher 1/2stündiges Erhitzen auf 100° im Dampftopf ohne Schädigung vertragen hatte, erst nach Erhitzen im Autoklaven bei 123° abgetötet (eine für die Sterilisation der Filter wichtige Tatsache).

d'Herelle und Pozerski ist es schon aufgefallen, daß in den Kulturen, die mit erhitzten Bakteriophagen angesetzt waren, nach anfangs negativem Befunde später doch noch wieder Lysinbildung eintrat. Je nach der Stärke der Abschwächung waren 2—3 oder mehr Passagen notwendig, um die „Bakteriophagen“ wiederzugewinnen. Otto und Munter haben die gleiche Erscheinung (unabhängig von d'Herelle) beobachtet. So sahen sie z. B., daß ein hochwirksames Flexner-Lysin nach 1stündiger Erhitzung auf 80° im Plattenverfahren zunächst völlig unwirksam geworden war. Nach 4 Passagen ließ sich jedoch wiederum maximale Lysinwirkung in den Filtraten feststellen. Aus diesen Befunden ergab sich, daß die Wirkung auf der Platte und Fortführbarkeit voneinander unabhängig sind. Wir haben daraus geschlossen, daß es sich bei dem Lysin um kein Lebewesen handelt. Denn dann wäre das Wiederauftreten des Lysins schwer zu verstehen, während es andererseits wohl bekannt ist, daß sich gewisse inaktivierte Fermente aktivieren lassen (vgl. auch S. 90). Gleichzeitig möchten wir an dieser Stelle gleich darauf hinweisen, daß wir ähnlich wie durch Erhitzen auch bei der Herstellung von Lysinverdünnungen unerschwellige Werte angetroffen haben, die an sich keine bakteriophage Wirkung mehr erkennen lassen, wohl aber nach ein bis mehreren Passagen, entsprechend ihrem Verdünnungsgrad, lysinogen wirkten.

---

<sup>1)</sup> Mitteilung von Prof. Mießner, Hannover.

Nach Appelmans zerstörte 10 Minuten lange Bestrahlung mit ultravioletttem Licht das Lysin; Gildemeister fand keinen Unterschied in der Wirkung auf das Lysin im Vergleich zu Bakterien in Bouillon.

Die Einwirkung von Chemikalien auf die Lysine ist schon von d'Herelle und seinen Mitarbeitern sowie Kabeshima geprüft worden und ergab die Schädigung des Bakteriophagen durch Säuren und Alkalien, aber seine relativ hohe Widerstandsfähigkeit gegen  $\frac{1}{2}$  promill. Sublimatlösung, 1 proz. Kupfervitriol und 1 proz. Phenol. Die Bakterienauflösung erfolgte auch in Gegenwart von Chloroform und Fluornatrium. Auf den Umstand, daß das Lysin gegen Chininpräparate wenig widerstandsfähig ist, hat d'Herelle besonders hingewiesen und aus dem Verhalten des Lysins gegenüber diesen Stoffen, die man als Mittel gegen Protozoen ansieht, Schlüsse auf seine Natur gezogen.

Chininum hydrochl. und bihydrochl. rief bei einer Konzentration von 0,5% keine Schädigung hervor, dagegen bei 0,75% eine teilweise und bei 1% eine völlige Zerstörung in einigen Stunden, die in 3 proz. Lösung schon in 30 Minuten erreicht wird (Eliava und Pozerski). Besondere Versuche zeigten, daß dieser Ausfall nicht auf die starke H-Ionenkonzentration des Chin. hydr. bzw. bihydr. zurückzuführen sei, sondern auf das Chinin an sich. Unter den gleichen Versuchsbedingungen soll sonst Chinin nicht auf lösliche Fermente wirken.

Wie Eliava und Pozerski ferner festgestellt haben, liegen die Grenzwerte der zuträglichen Konzentration der freien H- und OH-Ionen zwischen  $p_H = 2,5$  und  $p_H = 8,54$ , was ungefähr  $\frac{1}{160}$  n-Säure und  $\frac{1}{260}$  n-Alkali entspricht, gleichgültig, mit welcher Säure oder Lauge man prüft. (Nach Watanabe vertragen z. B. bestimmte Lysine 10—20 proz. Sodalösung eine Stunde lang.) Auch nach Befunden von Gratia war die Wirkungsweise seiner Virusarten von der H-Ionenkonzentration der Nährflüssigkeit abhängig. Bei einem gegen Coli gerichteten Virus war sie am stärksten bei alkalischer Reaktion ( $p_H$  8,5), am schwächsten bei saurer Reaktion ( $p_H$  6,8) und mäßig bei neutraler ( $p_H$  7,5). Wir haben auf diese Befunde bei der Bewertung des therapeutischen Versagens des Lysins bei stomachaler Einverleibung hingewiesen.

Bablet berichtete (vgl. oben), daß das Lysin in 1 proz. Fluornatriumlösung rasch zugrunde geht, Prausnitz sah bei 0,25 proz. Lösung bei Zimmertemperatur keine nennenswerte Schädigung. Eliava und Pozerski fanden gleichfalls, daß Fluornatriumlösung selbst in Konzentration von 2,5% das Virus nicht schädigt. Reichlichen Chloroformzusatz (2 cem zu einer Bouillonkultur) vertrug es nach Bablet bei gleichzeitigem Schütteln nicht. In reinem Glycerin ging es nach 6 Tagen bei 37° zugrunde.

Durch Aceton wird das Lysin ausgefällt; es ist im Niederschlage nachweisbar (Kabeshima).

Nach de Poorter und Maisin wird das Lysin durch Einwirkung von Thymol, Kreolin, gesättigter Fluornatriumlösung usw. nicht zerstört, ebensowenig durch Äther, 50 proz. Alkohol, Aceton und Chloroform (s. auch Kabeshima). Da, wie die Autoren hervorheben, nach Arthus eine 1 proz. Fluornatriumlösung jede vitale Aktivität unterdrücken soll, so spräche dieser Befund gegen die Lebewesentheorie d'Herelles. Dieser hat dagegen angeführt, daß er bei seinen Versuchen mit Fluornatriumlösungen die Bakteriophagenwirkungen völlig habe unterdrücken können (vgl. obenerwähnte Befunde). Das Lysin wird nach Poorter und Maisin durch Ammonsulfat gefällt und von Tierkohle adsorbiert.

Unlöslich ist es in Äther, Petrolein und Chloroform. Durch 70proz. und 94proz. Alkohol wird es zerstört und gefällt. Sein ganzes Verhalten entspreche dem nach dem eines Eiweißkörpers. 2proz. Cyanwasserstoffsäure ist ohne Einfluß auf die Lysinwirkung. Fuchsin und Methylenblau in gesättigter wäßriger Lösung zerstören dagegen das lytische Prinzip. Methylorange und Eosin lassen es intakt. Säuren wurden besser vertragen als Alkalien. Coffein, Morphin und Strychnin waren ohne Wirkung. Auf Grund ihrer Befunde rechnen Poorter und Maisin das Lysin zu den Enzymoiden (s. Abschnitt Natur des Lysins).

Nach Watanabe, der „Desinfektionsversuche“ mit chemischen und physikalischen Mitteln mit Bakteriophagen ausführte, ist das Lysin gegen Karbol ziemlich resistent. 0,5proz. Karbol ruft keine Wirkung hervor, 2,5proz. Karbol verhindert die augenblickliche Wirkung, schädigt es aber nicht in seiner Fortpflanzungsfähigkeit (ähnliche Befunde von Eliava und Pozerski), erst 5proz. Lösung vernichtet es nach längerer Einwirkung. Ein gegen Rindercolibacillen gerichteter Bakteriophage erwies sich als noch widerstandsfähiger, indem 5proz. Karbol nur Hemmung der unmittelbaren Wirkung, keine wirkliche Abtötung herbeiführte. Lysol in schwächerer als 2proz. Lösung hat keine Wirkung auf den Bakteriophagen, 96proz. Alkohol nur geringe. 20% Soda zerstörte die Wirkung in Flexner-, aber nicht in Colilysinen.

Der Unterschied in der Hemmung der unmittelbaren Wirkung gegen Bakterien, der sich verhältnismäßig leicht mit geringen Dosen erzielen läßt, einerseits, und die Schwierigkeit der vollständigen Vernichtung der Bakteriophagen andererseits tritt bei allen Mitteln hervor. Das Verhalten der einzelnen Lysine unterliegt allerdings großen Schwankungen.

Prausnitz, der Chloroform und Trichloräthylen kaum, Toluol, Penta- und Hexachloräthan nur schwach wirksam fand, ermittelte in einer Serie hydrierter Naphthene, speziell im Tetralin, Präparate, die das Lysin stark angriffen. Das Tetralin verdiente insofern besondere Beachtung, als es für Bakterien ein schwach wirksames Desinfektionsmittel ist, während es gegenüber einer Reihe von Fermenten — Pepsin, Trypsin, Invertase (aus Hefe) — selbst bei tagelanger Einwirkung völlig unwirksam ist.

Antiformin vernichtet in 2—5proz. Lösung das Lysin in wenigen Minuten (Seiffert).

Besondere Besprechung verdient noch das Verhalten des Glycerins gegenüber dem Lysin. Wie d'Herelle gefunden hat, hält sich das Lysin wenigstens 2 Jahre lang lebend in einem Gemisch Glycerin und Bouillon zu gleichen Teilen. In stärkeren Konzentrationen von Glycerin wird es vernichtet (vgl. Bablet). Nach d'Herelle soll sich der „Bakteriophage“ beim langsamen Verdunsten in einer mit Glycerin vermischten Nährflüssigkeit in dem schließlich am Boden bleibenden Glycerinsatz lebendig erhalten, also sich an das Glycerin gewöhnen. d'Herelle folgert daraus, daß der Bakteriophage ein Lebewesen sei, denn nur ein solcher könne sich umgewöhnen (vgl. S. 83). Zu ähnlichen Ansichten sind auf Grund weiterer Versuche mit Chemikalien auch Janzen und Wolff gelangt, doch scheint ihre Schlußfolgerung nach den von ihnen veröffentlichten Protokollen uns nicht berechtigt, vielmehr ist wohl möglich, daß es sich bei allen diesen Versuchen nicht um die Gewöhnung der Bakteriophagen

an die Antiseptica handelt, sondern daß eine Beeinflussung der zur Lysinbildung notwendigen Bakterien mitspielt.

Salzsaures Emetin und Saponin erwiesen sich in denselben Verdünnungen wie Chininsalze als unwirksam (Eliava und Pozerski).

Wie bereits erwähnt, erhält man mit Alkohol und Aceton in der lysinhaltigen Bouillon Niederschläge, in denen das Lysin nachweisbar ist, wobei es sich allerdings mehr oder weniger geschädigt zeigt. d'Herelle gab nun an, daß der Alkohol die „Bakteriophagen“, aber nicht deren Lysin abtötet, d. h. also, daß die Lysinwirkung noch nachweisbar, aber die Fortführung mit Bakterien aufgehoben sei. Wir selbst haben diese Frage weiter geprüft, uns aber in Übereinstimmung mit Hauduroy nicht von ihrer Richtigkeit überzeugen können. Auch Ellis und Seiffert konnten die Befunde d'Herelles über die Alkoholwirkung nicht bestätigen. Ist die Lysinwirkung zerstört, so ist auch die Fortführung mit Bakterien nicht mehr möglich.

Als besonders wichtig möchten wir noch die Beobachtung hervorheben, daß der Zusatz geringer, nicht abtötender Dosen von Chemikalien die Lysinbildung *in vitro* begünstigt. Otto, Munter und Winkler haben dies z. B. für schwache Sublimatlösungen beschrieben; später haben es auch Janzen und Wolff für eine Reihe anderer Chemikalien bestätigt. Sie stießen ferner auch auf das schon von Otto und Munter beschriebene Phänomen, daß durch bestimmte Eingriffe geschädigte Lysine (Erhitzung, Verdünnung usw.) zwar keine direkte Lysinwirkung mehr auszuüben brauchen, wohl aber ihrerseits die Lysinwirkung anregen (vgl. hierzu auch S. 55).

## **XI. Verbleib des Lysins im Körper nach experimenteller Applikation.**

Nach den Anschauungen d'Herelles soll bekanntlich der „Bakteriophage“ ein normalerweise vorkommender Darmbewohner sein, der auch in die Zirkulation übertreten kann, aber für gewöhnlich im Kreislauf nicht anzutreffen ist. Die Leukocyten enthalten ihn nach Befunden d'Herelles nicht, auch dann nicht, wenn er im Stuhle des betreffenden Organismus vorhanden ist (vgl. Bruynoghe und Maisin S. 59).

Schon d'Herelle und später Eliava hatten angegeben, daß der per os verabreichte oder subcutan injizierte „Bakteriophage“ nach 24 Stunden in den Stuhlentleerungen von Menschen und Tier nachweisbar ist. Er soll aus dem Darm bald verschwinden, wenn er die Bakterien, auf die er eingestellt ist, nicht vorfindet, andernfalls aber gedeihen und wirksam bleiben, wenn ihm zusagende Keime vorhanden sind (vgl. Abschnitt Immunität). Nach experimenteller Applikation gelang auch Poorter und Maisin ebenso wie Appelmans der Nachweis des Lysins in den Entleerungen. Letzterer fand den Bakteriophagen in den inneren Organen nach der Darreichung per os nicht, dagegen konnte er das Lysin nach subcutaner Injektion im Blut, Harn und Darminhalt feststellen. Im Blut fanden es nach subcutaner Injektion auch d'Herelle, Bordet und Ciuca, Otto und Munter; in der Milz Appelmans. Otto, Munter und Winkler konnten es im Blut auch nachweisen, wenn die Lysinbildung durch intraperitoneale Bakterieninjektionen nach dem Vorgang von Bordet erzielt war. Ebenso fand

es Ledingham nach Verimpfung gewisser Mikroorganismen in dem Blutkreislauf bereits nach wenigen Stunden. Nach intravenöser Injektion hat Kabeshima das Lysin in der Galle nachgewiesen. Bordet und Ciuca fanden es binnen 7—24 Stunden im Serum. Nach den Versuchen von Appelmans wird es im Laufe von 24—48 Stunden durch die Nieren und den Darm ausgeschieden und verschwindet aus den inneren Organen und aus dem Blut nach 5 Tagen, nur in der Milz ist es längere Zeit nachweisbar. Aus den Versuchen von Doerr und Grüninger ergab sich, daß intravenös injiziertes Colilysin beim Kaninchen mit der Galle oder dem Harn ausgeschieden wurde und daß es hier nur kurze Zeit nach der Injektion nachweisbar ist. So war es z. B. nach 14 Stunden, einem Zeitpunkt, der ziemlich genau mit dem Absinken des Lysintiters im strömenden Blut zusammenfällt, dort nicht mehr vorhanden. Je größer die injizierte Lysinmenge und je höher ihre Konzentration war, desto stärker wirkten Harn und Galle lytisch. Gleiche Lysinquanten traten bei kleineren Tieren leichter und in ansehnlicherer Menge in die Galle über als bei großen. Die Versuchsergebnisse von Doerr und Grüninger deuten darauf hin, daß für den Übertritt in die Galle eine gewisse minimale Konzentration in der Zirkulation notwendig ist, woraus sich eine für Entkeimungsversuche am Menschen ungünstige Situation ergibt (vgl. S. 80). Werthemann hat dann das Verschwinden der im Blut nach intravenöser Injektion kreisenden Lysine schrittweise genau verfolgt, und zwar speziell, um Rückschlüsse über die Natur dieser Substanzen zu gewinnen (vgl. Abschnitt Natur des Lysins). Er konnte feststellen, daß bei Warmblütern (Kaninchen, Meerschweinchen) das injizierte Lysin in der Blutbahn der Kaninchen bis zum 5. Tage, bei Fröschen dagegen länger, bis zu 7 Tagen, sich hielt. Seine Befunde sowie die der anderen Autoren lassen den Schluß berechtigt erscheinen, daß die Verteilung des Lysins in und seine Elimination aus dem Körper in ähnlicher Weise erfolgt wie die eines hochmolekularen Kolloides, daß es aber nicht, wie das Hühnerpestvirus, kritisch aus der Blutbahn verschwindet.

Hier darf vielleicht bemerkt werden, daß nach den Befunden von Bruynoghe und Maisin *in vitro* das Lysin von lebenden Leukocyten bemerkenswert stark aufgenommen wird. Die Autoren schließen daraus, daß der „Bakteriophage“ der Phagocytose ebenso wie die Bakterien unterliege (s. oben S. 58).

Unter bestimmten Versuchsbedingungen erwies sich das Lysin *in vivo* wirksam gegen die injizierten Bakterien. Spritzen Otto und M u n t e r z. B. Meerschweinchen eine kleine Dosis wirksamen Lysins zusammen mit einer bestimmten Menge Bakterienkultur intraperitoneal ein, so blieb das so behandelte Tier am Leben, während beim Kontrolltier, das nur mit Bakterien allein gespritzt war, sich die Bakterien vermehrten und den Tod des Tieres herbeiführten. In ähnlicher Weise konnte Appelmans das Auftreten von Abscessen durch Lysininjektion bei Kaninchen verhindern (vgl. S. 31).

## XII. Veränderungen der Bakterien.

Das im Endstadium der „Bakteriophagie“ zu beobachtende Verschwinden der Bakterien führt d'Herelle auf eine Bakterienauflösung zurück. Wie wir bereits an früherer Stelle erörtert haben, will d'Herelle unter dem Mikroskop bzw. im

Ultramikroskop die Wirkung des Lysins genau verfolgt haben. Ebenso wie Gildemeister ist es uns nicht gelungen, die Auflösung der Bakterien in der von d'Herelle berichteten Weise eindeutig zu erkennen; indessen konnten wir in Klatschpräparaten von taches vièrges wesentliche Unterschiede zwischen den granuliert erscheinenden Bakterien vom Rande der „sterilen Löcher“ und den normalen Formen von lysinfreien Stellen derselben Kultur nachweisen. Daß in der Tat die Bakterien unter der Wirkung des Lysins zerfallen, kann nicht bezweifelt werden. Diese Bakterientrümmern sind vielleicht die Lysine. Jede Lysinbouillon enthält daneben banale Bakterienzerfallsprodukte. Beim Phänomen von Twort ist die Auflösung der Bakterien in den „glasigen“ Kolonien klar erkennbar.

Während nun das Endstadium der Bakteriophagie die Auflösung der Bakterien ist, wird dieses durchaus nicht immer bei der Einwirkung des Lysins erreicht. Wie wir schon bei der Erscheinung der taches vièrges hervorgehoben haben, ist die Wirkung des Lysins nur auf junge bzw. neu entstehende Keime eine radikale. Ältere Keime werden wohl angegriffen, aber nicht immer aufgelöst. An derartigen, der Auflösung entgehenden Bakterien treten nun, wie dies an anderer Stelle noch näher auseinandergesetzt werden wird, unter dem Einfluß des Lysins wichtige morphologische und biologische Veränderungen auf; hinsichtlich der letzteren konnten Otto und Munter z. B. feststellen, daß Typhus- und Flexner-Stämme nach dem Zusatz von Lysin den Drigalski-Conradi-Nährboden mehr oder weniger röteten, wobei sie sich im Vergleich zu dem Ausgangsstamm serologisch unverändert erhielten. Auch Bergstrand fand bei einer Y-Kultur, daß sie nach Zusatz von lytischem Agens reguläre und irreguläre Formen bildete. Die irregulären Formen waren schleimig, schlecht agglutinabel und röteten Endonährböden.

Doerr beobachtete bei seinen Gelatineversuchen mit Colibacillen als Wirkung des bakteriophagen Lysins: fehlende Gasbildung, massenhafte grobflockige Agglutination und veränderte Wachstumsintensität der Bakterien.

Ganz besonders wichtig für die Bakteriophagenforschung sind nun die Veränderungen, welche mit Bildung von resistenten und lysinogenen Keimen zusammenhängen.

d'Herelle hat beobachtet, daß in einer lysinhaltigen Bouillon nach anfänglicher Klärung später doch eine Trübung auftreten könne. Trotz der Anwesenheit eines bakteriophagen Lysins hatten sich also die Bakterien vermehren können. Solche nach Ablauf der Lyse sich entwickelnden Keime bezeichnet er als „sekundäre“ Kulturstämme.

Bordet und Ciuca verdanken wir die grundlegenden Beobachtungen über die Resistenzerscheinungen. Sie haben gezeigt, daß in einer aufgelösten Colikultur die am Leben gebliebenen Keime Kulturen mit neuen Eigenschaften liefern. (Art der Entstehung: Erwerbung (wie Krankheit); nach Gratia: Selektion.) Wie wir an späterer Stelle näher erörtern wollen, zeigen diese resistenten Keime außer der Lysinresistenz noch lysinogene Fähigkeiten, schleimiges Wachstum und „Serumfestigkeit“. Nach d'Herelle leisten sie auch der Phagocytose Widerstand.

Was nun zunächst die Resistenz gegen das Lysin, die einmal erworben unverändert fortbestehen kann, anbetrifft, so kann diese quantitativ und qualitativ sehr verschieden sein. Seiffert schließt aus seinen Versuchen über die



Adsorption der lösenden Substanz durch die Bakterien, daß man 3 Gruppen in einer Bakterienkultur unterscheiden kann: impermeable, lysinresistente; permeable, lysinsensible und permeable, lysinresistente.

Daß sich in ein und derselben Kultur neben empfindlichen auch (verschieden stark) resistente Keime auffinden, hat bereits Gratia ermittelt. Er fand zuerst aus einer ihm von Bordet überlassenen Colikultur beide Formen, die sensible S-Form und die resistente R-Form, und stellte fest, daß der sensible Typ in künstlichen Medien schnell wuchs und unbeweglich war, während der resistente Typ langsamer wuchs, äußerst beweglich und virulent war. Letzterer lieferte ein hämorrhagisch-seröses, bacillenreiches und leukocytenarmes Exsudat, während ersterer ein fibrinös-eitriges, bacillenarmes, leukocytenreiches Exsudat gab. Blutkulturversuche verliefen im letzteren Falle meist negativ, im ersteren meist positiv. Die S-Form bildete einen flockigen, die R-Form einen schleimigen Bodensatz.

Dadurch, daß auch innerhalb des einzelnen Typs der Grad der Lysinresistenz verschieden und das lytische Agens in stärkerer Verdünnung in einer mit Coli beimpften Platte seine Wirkung nur an bestimmten Stellen ausübt, glaubt er auch eine Erklärung für die Entstehung jener kleinen sterilen Stellen (*taches vièrges*), die wir oben (S. 49) näher besprochen haben, gefunden zu haben.

Martha Wollstein konnte aus dem Stuhle eines Kindes sowohl sensitive wie auch resistente Kolonien von Flexner-Bacillen züchten, ein Befund, der dafür spricht, daß das d'Herellesche Phänomen auch im Organismus eintritt (vgl. auch Janzen und Wolff).

Eliava und Pozerski haben festgestellt, daß mit dem Eintritt der Resistenz die Kulturen Besonderheiten annehmen. So trübte eine bis dahin normal aussehende und resistent gewordene Kolonie die Bouillon nicht mehr, sondern bildete einen Bodensatz. Mikroskopisch erinnerten die Bacillen an Kokkobacillen. Ihre Agglutinabilität gegenüber einem Shiga-Antiserum war stark vermindert. Mit der 8. Passage nahm die Resistenz wieder ab, nach der 15. Passage bestand sie noch, indessen wuchs die Kultur bereits wieder normal.

Nach den Anschauungen d'Herelles ist die Resistenz der Bakterien gegen das Lysin eine „Immunität“ im strengen Sinne des Wortes, die ihre Ursache hauptsächlich in einer Antilysinbildung der Bakterien habe. Diese von den Bakterien produzierten Antilyesine sollen ihrerseits die Wirkung der Lysine aufheben können. Die von d'Herelle hierfür angeführten Versuche sind indessen nicht genügend, um seine Ansicht zu beweisen. Immerhin ist es beachtenswert, daß auch schon Malfitano und Strada über das Vorkommen einer von den Bakterien selbst gelieferten „Antiprotease“ neben dem proteolytischen Ferment in Milzbrandbacillenkulturen berichten. Auch Twort gibt an, daß die Bakterien ein „Antitoxin“ lieferten.

d'Herelle bezeichnet eine Bakteriophagenkultur, die sich nach abgelaufener Lyse entwickelt, als „sekundären Stamm“. Er spricht von einer „Mischkultur“, wenn in einer Bouillonkultur lebende Keime und Lysin vorhanden sind. In diesem Falle soll die Virulenz des „Bakteriophagen“ mit der Resistenz der Bakterien sich im Gleichgewicht halten. Dieses Gleichgewicht könne man jederzeit zugunsten des einen oder des anderen Faktors stören. Bringe man z. B. eine Ruhrbacillen-„Mischkultur“ in 30 proz. Glycerinbouillon, so werde infolge der bakterienschädigenden Eigenschaft des Glycerins das Gleichgewicht zugunsten der „Bakteriophagen“ verschoben. Andererseits erhalten beim Ausstreichen von Ruhrbacillen auf Traubenzuckeragar, der im Laufe des Wachstums

der Bakterien allmählich sauer wird und so den „Bakteriophagen“ schädigt, die Bakterien das Übergewicht.

Wie d'Herelle annimmt, bildet die Entwicklung der resistenten Keime für die Wirkung des „Bakteriophagen“ in vitro und in vivo ein Moment von ausschlaggebender Bedeutung. In der Tat sind auch manche Autoren, u. a. Bail, geneigt, in der tiefer greifenden Umwandlung, durch welche die Resistenz bedingt sein muß, die Hauptwirkung der „Bakteriophagen“ zu erblicken, während das Absterben der Bakterienzellen mehr eine Nebenerscheinung bedeutet.

Nachdem Maisin gefunden hatte, daß der Bakteriophage den einen resistenten Stamm gar nicht beeinflußt, auf einen andern aber noch eine gewisse Wirksamkeit ausüben kann, haben später Otto, Munter und Winkler, Appelmans und Wage mans sowie Bruynoghe und Appelmans festgestellt, daß resistente Keime nicht gegen alle Lysine resistent sind. Wir haben Stämme in der Hand gehabt, die gegen verschiedene Lysine und solche, die nur gegen bestimmte Lysine resistent waren. Ein hochwirksames Lysin pflegt nach unseren Erfahrungen die verschiedensten resistenten Keime anzugreifen, ein schwach wirksames Lysin wirkt in der Regel nur auf einzelne resistente Keime. Es gibt auch einzelne resistente Stämme, die nur gegen das eigene Lysin resistent sind. Nakamura berichtet, daß die von den Shiga-Bacillen erlangte Lysinresistenz in hohem Grade spezifisch sei und sich nur gegen den sie erzeugenden Bakteriophagenstamm, nicht aber gegen andere richte, für welche der Shiga-Bacillus ebenfalls empfänglich ist. Aus diesem Grunde sollen sich feste Stämme zur Identifizierung und Diagnostik von Lysin verwenden lassen, ein Vorschlag, der uns nicht ganz unbedenklich erscheint, da ja die Lysinresistenz bei der Fortzüchtung Schwankungen unterworfen ist. Nach den Untersuchungsergebnissen von Bail und seinen Mitarbeitern scheint der Gelatine und dem Agar ein besonderer begünstigender Einfluß bei der Bildung resistenter Keime zukommen.

Schon d'Herelle hatte weiter gefunden, daß die lysinresistenten Stämme auch eine erhöhte Virulenz besitzen bzw. toxischer sind, und daß sie der Phagocytose, die nach d'Herelle durch das Lysin eingeleitet wird, widerständen. Martha Wollstein hatte einen hochresistenten Shiga-Stamm in Händen, der so stark toxisch war, daß er zur Immunisierung von Kaninchen nicht verwendet werden konnte.

Von Wichtigkeit sind die von Bordet und Ci uca festgestellten Tatsachen, einmal daß sich die lysinresistenten Keime „serumfest“, d. h. auch gegenüber den gewöhnlichen antibakteriellen Antikörpern refraktär verhalten können (ähnliche Befunde siehe bei Wollstein u. a.), ferner, daß sie unter dem Einfluß des antilytischen Serums ihre Resistenz und sonstigen abnormen Eigenschaften verlieren. Man erhält nach mehrmaliger Überimpfung nach anfänglichen Übergangsformen, die nur lysoresistent, aber nicht mehr lysogen sind, schließlich die gewöhnliche Colinormalform. Dieser Rückschlag kann auch spontan erfolgen.

Zu dem für die Praxis zweifellos sehr wichtigen Problem der Lysoresistenz ist noch zu erwähnen, daß auch mit dem spontanen Resistentwerden einzelner Kulturen zu rechnen ist. Diese Erscheinung haben u. a. Otto und Munter mehrfach beobachtet. Natürlich gibt es auch von vornherein resistente Bakterien. Derartige Kulturen haben z. B. Janzen und Wolff bei Typhus- und

Kraus und Gomez bei Colistämmen gefunden. Auch *Gratia* züchtete aus einer normalen Colikultur eine lysoresistente und eine lysosensible Form.

Die bemerkenswerteste Eigenschaft der resistenten Keime ist nun die, daß sie selbst lysinogen wirken können, also Träger des bakteriophagen Lysins sind oder (um mit Doerr zu sprechen) potentielle lytische Energie in kinetische umsetzen können. Nach Bruynoghe und Maisin sind die resistenten Bakterien in der Regel nicht zugleich lysogen.

Bereits Twort konnte ja das lytische Agens bei seinen Versuchen mit der Kultur übertragen, hatte also lysogene Keime in den Händen. Später fanden dann Bordet und Ciuca, daß die von ihnen aus dem Peritonealexsudat der mit Colikultur vorbehandelten Meerschweinchen gezüchteten Bakterien, welche sich beim Ausstreichen auf Agar durch dickes, schleimiges und zerfließendes Wachstum von den Originalkulturen unterschieden, nicht nur resistent, sondern auch Träger des lytischen Agens waren und dieses in beliebigen Passagen aufbewahrten. Die Auffindung dieser lysogenen Kulturen hat nun die Möglichkeit gegeben, den Zusammenhang einer älteren Beobachtung Gildemeisters mit dem bakteriophagen Lysin klarzustellen (vgl. S. 8).

Im Jahre 1917 hat Gildemeister berichtet, daß bei Stuhlausstrichen, vornehmlich bei Ruhr- und Colibacillen, aber auch bei Typhus-, Paratyphus B- und paratyphusähnlichen Bacillen eigenartige, unregelmäßige, vielgestaltete Kolonieförmigkeiten auftraten. Auf Grund ihres übereinstimmenden Verhaltens bei der Weiterzucht faßte er sie trotz der großen Verschiedenheit ihrer Formen als eine gemeinsame Coligruppe auf und nannte sie „Flutterformen“, weil sie sich bei der Weiterzucht außerordentlich labil verhielten. Er unterschied Hauptformen, Nebenformen und Zwischenformen, zwischen denen es Übergänge gab. Bei den Hauptformen entwickelten sich die Kulturen nicht zu gleichmäßig geformten, runden Scheibchen, sondern sie wiesen an einer oder mehreren Stellen Defekte auf. Dadurch, daß diese Defekte verschieden stark ausgebreitet waren und ihren Sitz an verschiedenen Stellen hatten, entstanden ganz eigenartige und mißgestaltete Formen. Die Bakterienmasse der Kolonien besaß zwar das gleiche Aussehen, wie sie normale Kolonien haben, unterschied sich aber von den letzteren durch eine in ihrer Intensität stark wechselnde, zäh-schleimige Beschaffenheit.

Von den Hauptformen äußerlich leicht zu unterscheiden waren die „Nebenformen“; sie stellten kleine und kleinste, meist zarte und wenig erhabene, z. T. ganz flache, z. T. konfluierende, außerordentlich verschiedenartig gestaltete Kolonien dar, deren Oberfläche vielfach einen stumpfen, metallischen Glanz aufwies. Die Nebenformen hafteten äußerst zähe dem Nährboden an und ließen sich nur schwer abheben. Die Oberflächenzeichnung dieser Kolonien war außerordentlich verschiedenartig.

Die Zwischenformen waren aus zwei verschiedenen Bestandteilen zusammengesetzt, und zwar zum größeren Teil aus der Masse der Hauptformen, zum kleineren Teil aus der Nebenform, wie an der Zartheit des Wachstums und dem metallischen Glanz zu erkennen war.

Außer diesen Formen sah Gildemeister noch Keil- und Ringformen.

Bei der Weiterzüchtung der Hauptformen entwickelten sich außer diesen Nebenformen Zwischenformen und Normalformen in wechselnder Zahl. Letztere allein erwiesen sich als artbeständig; denn auch die Zwischenformen und Nebenformen verhielten sich bereits bei der Weiterzucht genau so labil wie die Hauptformen.

Die verschiedenen Typen der Flutterformen bewahrten bei der Fortzüchtung in Bouillon oder auf Agar ihre Eigenschaften. Es gelang ferner Gildemeister, aus Reinkulturen von Normalformen, die von Flutterformen abgespalten wurden, nach mehrwöchiger Bebrütung in Ausstrichen wieder verstümmelte Kolonieförmigkeiten zu erhalten; ebenso gewann er Flutterformen aus einer alten Bouillonkultur eines bei seiner Isolierung normalen Colistammes.

Daß diese Flutterformen mit dem bakteriophagen Lysin in Zusammenhang zu bringen waren, lehrten die späteren Versuche Gildemeisters. Bei Ausstrichen von Bakteriolyisaten nach d'Herelle fand er nämlich die beschrie-

benen Flatterformen wieder. Diese verhielten sich sowohl hinsichtlich ihrer Formentwicklung als auch bei der Weiterzucht genau so wie die aus Stuhlausstrichen. Gildemeister vermutete daher, daß die aus den d'Herelleschen Bakteriolysaten stammenden Formen Träger des lytischen Agens sind und dieses bei der Weiterzucht auf die späteren Generationen übertragen. Das konnte er leicht experimentell bestätigen. Ebenso gelang ihm der Nachweis, daß diese Flatterformen mit denen aus Stuhlausstrichen identisch sind. Denn auch diese Flatterformen enthielten das lysinogene Agens. Weiterhin haben Otto, Munter und Winkler gezeigt, daß auch das aus Bakterien allein gewonnene bakteriophage Lysin mit dem aus Stuhlausstrichen gewonnenen identisch ist; denn es gelang ihnen die Neutralisierung beider Lysine durch ein und dasselbe Antilysin.

Die Identität des lytischen Agens in den Flatterformen mit dem bakteriophagen Lysin läßt sich experimentell leicht demonstrieren. Man braucht nur, wie dies u. a. auch wir getan haben, Lysin mit normalen Bakterien auf Agar auszustreichen, um die von Gildemeister beschriebenen Flatterformen zu erhalten. Davison konnte sie durch 42 Generationen fortführen.

In neuerer Zeit hat Seiffert die Beziehungen des Lysins zu den verschiedenen Flatterformen studiert. Er sieht es als wahrscheinlich an, daß die Hauptformen sich aus normalen Ausgangsbakterien entwickeln, in deren Nachbarschaft sich zufällig lysierendes Substrat befindet. Das Bacterium vermehrte sich anfangs in der üblichen Weise, bis die junge Kolonie unmittelbar an das wirksame Agens angrenzt und nun von hier aus geschädigt wird; die Hauptformen seien also demnach exogene Flatterformen. Bei den Nebenformen hätten dagegen die Ausgangskeime das lysierende Agens bereits in sich aufgenommen; sie seien zwar lebens- und entwicklungsfähig geblieben, doch nähme unter dem Einfluß der eingedrungenen Schädlichkeit der gesamte Lebensprozeß einen kümmerlichen, offenbar krankhaften Verlauf; sie sollen also „endogene Flatterformen“ darstellen.

Das bereits von Gildemeister bei seinen „Flatterformen“ ermittelte Zurückschlagen in normale Formen haben bei den resistenten bzw. lysogenen Stämmen auch Bordet und Ciuca, Bergstrand, Wollstein u. a. beobachtet. Bei der Untersuchung alter Kulturen ihrer im Meerschweinchen erzeugten Colivariante (s. oben) trafen erstere (vgl. auch Befunde von Eliava und Pozerski) nicht nur Rückschläge in die Normalform, sondern auch Übergangsformen verschiedenster Art, z. B. solche, die zwar nicht mehr aktiv lysogen, aber auch nicht passiv durch das Filtrat lösbar waren; andere waren noch lysogen, verloren aber langsam ihre Widerstandsfähigkeit gegen die Bakteriophagie. Resistente Keime, die kein Lysin produzieren, brauchen übrigens die Fähigkeit, Lysin zu bilden, auch nicht wieder zu erlangen, wenn man sie von neuem mit Lysin in Kontakt bringt.

Ebenso wie in ein und derselben Kultur resistente und sensible Keime vorkommen können, so findet man auch in einer Kultur neben normalen Formen „Flatterformen“. Ihre Anwesenheit äußert sich, da sie meist auch lysogen sind, im dichten Bakterienrasen durch das Auftreten der kleinen sterilen Flecken (*taches vièges*). Impft man vom Rande solcher steriler Stellen ab, so erhält man fast regelmäßig einerseits lysinbildende Keime, wie man an dem Auftreten neuer *taches vièges* auf Agar bzw. an der Klärung der Bouillonkultur erkennen kann, oder auch Flatterformen.

Solche lysogenen Kulturen kommen wahrscheinlich häufiger vor, als bisher bekannt ist. Da nun schon wenige lysogene Keime genügen, um eine bis dahin normale Kultur zu „infiltrieren“, so kann unter Umständen die Aufgabe zu lösen sein, solche „Mischkulturen“ zu

reinigen. d'Herelle sowie Eliava und Pozerski haben angegeben, daß man solche Kulturen von den lysinogenen Keimen bzw. dem bakteriophagen Lysin befreien kann. Wie bereits erwähnt, stört Säurezusatz und Säurebildung die Lysinbildung. d'Herelle schlägt deshalb vor, derartige Mischkulturen dadurch zu reinigen, daß man sie über Traubenzuckeragar schiebt. Die beim Bakterienwachstum in dem Nährboden gebildete Säure soll das Wachstum der Bakteriophagen aufheben. Als bessere Methode empfiehlt er das von Eliava und Pozerski angegebene Verfahren. Man führt hierzu einige Überimpfungen auf Schrägagar in der Weise durch, daß jeweils die Aussaat bis oben an den Rand gemacht wird, dort, wo der Nährboden leicht eingetrocknet ist. Es soll dann selbst bei Anwesenheit des Bakteriophagen am oberen Rande des Schrägagars doch noch ein — wenn auch geringfügiges — Wachstum eintreten. Eine Spur einer solchen Restkolonie bringt man wieder auf Agar; es gebe dann schließlich einen Rasen mit lochartigen Aussparungen, die aber im oberen Abschnitt des Röhrchens mehr oder weniger fehlten. Die Übertragungen wiederholt man so lange, bis ein lückenloser Rasen entsteht. Nach d'Herelle wird man die Bakterienkultur besonders schnell rein erhalten, wenn man dem Agar noch Chininlösung hinzugibt, da diese die Bakteriophagen stärker angreift als die Bakterien. Nachprüfungen dieser Angaben fehlen. Da man eine „Heilung“ der resistenten Keime nach dem Vorgange von Bordet und Ciuca durch die Behandlung der Kulturen mit antilytischem Serum erzielen kann, wird man bei entsprechend wirksamer Behandlung wohl auch die lysogenen Keime beeinflussen können. Allerdings sind ja Resistenz und lysinogene Eigenschaft nicht notwendig miteinander verbunden. Bordet und Ciuca haben zuerst solche resistenten, aber nicht mehr lysinogenen Kulturen beschrieben („geheilte, immune“ Stämme). Bei der Entstehung scheint die lysinogene Eigenschaft sich schneller auszubilden als die Resistenz. Doerr sah 150 Minuten nach Zusatz des Lysins erstere, nach 210 Minuten letztere auftreten.

Eine weitere Veränderung, welche die Bakterien unter dem Einfluß des Lysins erwerben, ist morphologischer Natur und z. B. an dem schon erwähnten schleimigen Wachstum erkenntlich, das d'Herelle mit der Zoogloäbildung verglichen hat und das in gewisser Beziehung vielleicht mit dem von Twort beobachteten Glasigwerden in Parallele zu setzen ist. Schon Bordet und Ciuca beschrieben die Kulturen (der ungelöst gebliebenen Keime) als dick, schleimig bzw. fließend. Wie Bail neuerdings feststellen konnte, ist bei den lysinfesten Colibakterien eine rein extracelluläre Ausscheidung von schleimig aussehenden Stoffen anzunehmen, deren Herkunft morphologisch nicht sicher erkenntlich ist. Durch geeignete Vorbehandlung und Zentrifugieren verschleimter Agarkulturen läßt sich die schleimige Masse von den Bakterien trennen. Die Schleimlösung hat ausgesprochen antibakteriophage Wirkung. Diese ist nicht spezifisch und wird in ihrer Wirkung von Bail mit der eines Schutzkolloids verglichen (vgl. S. 91 über Wirkung der Gelatine bei Doerr, Nakamura usw.). Auf gewöhnlichem Agar fortgeimpft, verlieren die Kulturen die Schleimbildung sehr schnell. Daraus schließt Bail, daß es sich bei den schleimbildenden Keimen um keine erbliche Festigkeit handelt und daß also ihre Lysinfestigkeit keine echte ist.

Twort hat schon festgestellt, daß die Keime der „glasigen“ Kokkenkolonien auch morphologisch verändert sind. Man findet in solchen Kolonien oft kaum noch normale Bakterientypen, dagegen merkwürdig granuliert Formen (bezügl. der von Twort aufgefundenen Spezialform s. Natur des Lysins). Ebenso zeigen die unter dem Einfluß des d'Herelleschen Lysins schleimig veränderten Kolonien erkennbare morphologische Veränderungen der Keime. d'Herelle u. a. beschreiben z. B. bei den Ruhrbakterien Kokken- und Keulenformen.

Jedenfalls sehen wir, daß unter der Einwirkung des bakteriophagen Lysins die Bakterien eine Reihe von vererbbaaren Schä-

digungen und Störungen erleiden, welche sich morphologisch und biologisch bemerkbar machen. Das bei einer gewissen Konzentration der schädigenden Stoffe eintretende Maximum der Schädigung stellt die „bakteriophage Lyse“ dar.

Zum Schlusse möchten wir noch darauf hinweisen, daß wahrscheinlich auch noch eine Reihe sonstiger Veränderungen der Bakterien auf der Einwirkung des bakteriophagen Lysins beruhen. So ist es nach unserer Ansicht sehr wohl möglich, daß die Erscheinung der Paragglutination (K u h n), die Vergrünung der Streptokokken (Morgenroth) usw. in enger Beziehung mit der „Viciation nutritive héréditaire“ der Bakterien stehen (vgl. Otto und Munter). Hier, wie oben bei den resistenten Keimen, bilden sich neue Biotypen, und zwar kann man annehmen, daß diese durch Anlagenumordnung in der Gruppierung der chromatischen Substanz zustande kommen (Mutation).

### XIII. Antilysin.

Wie zuerst Bordet und Ciuca, sodann Maisin, d'Herelle, Wollmann und Goldenberg, da Costa-Cruz, Otto, Munter und Winkler, Bruynoghe und Appelmans u. a. gezeigt haben, läßt sich mit einer lysinhaltigen Flüssigkeit ein Antikörper gegen das Lysin, ein Antilysin, gewinnen. Behandelt man ein Kaninchen mehrmals mit intravenösen Injektionen von lytischen Flüssigkeiten oder lysogenen Bakterien selbst, so gewinnt das Serum des Tieres neben allgemeinen antibakteriellen (agglutinierenden usw.) Eigenschaften noch lysinneutralisierende Qualitäten, die sich auch passiv übertragen lassen. Ein solches antilytisches Serum hebt die bakteriophage Wirkung eines Lysins auf.<sup>1)</sup> Im Gegensatz zu Bordet und Ciuca stellt d'Herelle eine vollkommene Neutralisierung in Abrede; er fand (zusammen mit Eliava) eine nur vorübergehende Aufhebung der bakteriolytischen Eigenschaften des Lysins (vgl. S. 68). Für die Erklärung der Wirkung des „Antibakteriophagenserums“ nimmt er an, daß das Serum die Bakterien „immun“ macht, ohne den Bakteriophagen zu schädigen. Ehe wir auf diese Frage näher eingehen, wollen wir zunächst den Nachweis der antilytischen Eigenschaften eines Antiserums schildern. Dieser ist leicht zu führen, indem man Lysin und Antilysin mischt und auf sensible Bakterien einwirken läßt. Im Gegensatz zu den Kontrollversuchen ohne Serum, bei denen das Bakterienwachstum in typischer Weise durch das Lysin verhindert wird, tritt in den Kulturen mit Zusatz von wirksamem Serum, trotz der Anwesenheit des Lysins, normales Wachstum der Bakterien (bis zu einer bestimmten Grenze) ein. Es empfiehlt sich, wenn man genaue quantitative Ausschläge haben will, bei hochwirksamen Lysinen mit Verdünnungen desselben zu arbeiten, wie dies das folgende Protokoll zeigt:

Austitrierung des Antiserums 204 gegen Lysin „Y-B.“. Lysinverdünnung 1 : 100 (Titer des Lysins am gleichen Tage für Y-Bacillen 1 : 10<sup>6</sup>). Fallende Dosen Antiserum, die mit Kochsalzlösung auf das gleiche Volumen von 0,5 ccm aufgefüllt sind, werden mit 0,5 ccm Lysin „Y-B.“ (1 : 100 verdünnt) zusammengebracht und 1/2 Stunde bei 37° gehalten. Darauf erfolgt Auftropfen je eines Tropfens der Gemische auf Agarplatten, die soeben frisch mit einer Spur Bakterienkultur bespaltet sind.

<sup>1)</sup> Nach P r a u s n i t z wird das Antilysin durch halbstündige Erhitzung auf 70° C gar nicht, auf 80° C erheblich abgeschwächt.

## Ablesung des Resultates nach 24 Stunden.

		Ergebnis nach 24 Stunden
1.	0,5 ccm Antiserum + 0,5 ccm Lysin Y-B. 1 : 100	0 <sup>1)</sup>
2.	0,5 „ „ 1 : 2 + 0,5 „ „ 1 : 100	0
3.	0,5 „ „ 1 : 4 + 0,5 „ „ 1 : 100	0
4.	0,5 „ „ 1 : 8 + 0,5 „ „ 1 : 100	0?
5.	0,5 „ „ 1 : 16 + 0,5 „ „ 1 : 100	+ 1 - + 2
6.	0,5 „ „ 1 : 32 + 0,5 „ „ 1 : 100	+ 3
7.	0,5 „ „ 1 : 64 + 0,5 „ „ 1 : 100	+ 3
8.	0,5 „ „ 1 : 128 + 0,5 „ „ 1 : 100	+ 3 - + 4
9.	0,5 „ „ 1 : 256 + 0,5 „ „ 1 : 100	+ 3 - + 4
10.	0,5 „ „ 1 : 512 + 0,5 „ „ 1 : 100	+ 4
11.	1. Kontrolle: Lysin Y-B. 1 : 100 (allein)	+ 4
12.	2. „ „ 1 : 100 + normales Kaninchenserum	+ 4
13.	3. „ „ 1 : 100 + antibakterielles Serum 1 : 2	+ 4
14.	4. „ „ Kultur allein	0

$\frac{1}{2}$  Stunde bei 37°, dann  
Aufropfen auf besäte  
Agarplatte.

Wie aus dem Protokoll hervorgeht, genügt 0,5 ccm 1:4 = 0,125 ccm des Serums 204, um die Wirkung des Lysins „Y-B.“ vollständig aufzuheben; 0,5 ccm der Verdünnung 1:256 bewirken noch eine erkennbare Abschwächung. Dagegen zeigt das betreffende Normalserum in einer Konzentration 1:1 und ein mit Bakterien hergestelltes (antibakterielles) Serum in einer Konzentration von 1:2 keinen Einfluß. (Wir möchten dazu bemerken, daß, wie Bail nachgewiesen hat, manche antibakteriellen Sera auch Antily sine enthalten können.)

Über die Wirksamkeit der mit verschiedenen Lysinen gewonnenen „Antily sine“ gegenüber den Lysinen ist folgendes festgestellt worden.

Was zunächst die Spezifität der antilytischen Wirkung der Sera betrifft, so gibt d'Herelle an, daß antilytisches Shiga-Serum, Lysine anderer Bakterienarten z. B. Barbone-Lysine nicht neutralisiert; wohl aber käme es vor, daß ein Shiga-Antibakteriophagenserum bei sehr nahe verwandten Bakterienarten, soweit diese vom Bakteriophagen beeinflußt werden, mehr oder weniger starke neutralisierende Eigenschaften zeige. Dementsprechend konnte Maisin nachweisen, daß ein für Shiga- und Colibacillen wirksamer Bakteriophage durch ein Anti-Shiga-Phagenserum ebensogut neutralisiert wurde wie durch ein Anticoliphagenserum. Weiter fanden Otto, Munt er und Winkler bei quantitativem Arbeiten, daß die Antisera nur auf die homologe Quote eines polyvalenten Bakteriophagen neutralisierend wirkten und deshalb nicht ein jedes Lysin völlig beeinflußten, da diese ja häufig komplex gebaut sind. Damit wäre zunächst die Spezifitätsfrage nach den bisher bekannten Gesetzen genügend geklärt, nachdem auch Gratia und Jaumain festgestellt hatten, daß ein antilytisches Coliserum nicht die Staphylokokken, ein antilytisches Staphylokokkenserum nicht Colibacillen gegen die Auflösung schützten, während die Wirkung auf das homologe lytische Agens eine absolute war. Neuerdings haben aber Bruynoghe und Appel mans bei zwei verschiedenen antilytischen Seren gegen je einen Typhusbakteriophagen gefunden, daß sie zwar den homologen, aber nicht den heterologen

<sup>1)</sup> 0 = voller Bakterienrasen; + 1 bis + 4 = Stärke der Hemmung des Bakterienwachstums durch das Lysin (vgl. S. 28).

Bakteriophagen neutralisierten<sup>1)</sup>. Otto, Munter und Winkler sahen überdies bei einzelnen Antiseris auch die paradoxe Erscheinung, daß sie sich gegen das homologe Lysin wenig wirksam, dagegen stark wirksam gegen heterologe Lysine erwiesen.

Die Grenzen der Spezifität des antilytischen Serums sind also nicht ganz geklärt. Bevor ein endgültiges Urteil über diese Frage möglich ist, sind noch weitere Versuche abzuwarten.

Wie bereits oben erwähnt, nahm d'Herelle an, daß der „Bakteriophage“ durch das Serum nicht zerstört, sondern nur gehemmt wird. Denn bei den mehrere Tage im Brutschrank aufbewahrten Gemischen trat die bakteriophage Fähigkeit wieder ein. Auch Otto und Munter haben Versuche nach dieser Richtung hin angestellt. Die Vorversuche ergaben zunächst, daß bei 37° die Neutralisierung des Lysins schneller erfolgt als bei Eisschrank- und Zimmertemperatur. Sie fanden weiter folgende für die Beurteilung der Frage wichtige Erscheinung.

Nachdem Bordet und Ciuca schon gezeigt hatten, daß die Neutralisierung zwischen Lysin und Antilysin dem Gesetz der Multipla folgt, lehrten die Versuche von Otto und Munter, daß die Bindung Lysin und Antilysin dissoziiierbar ist, d. h. daß geeignet hergestellte Gemische um so wirksamer sind, je geringere aliquote Teile man zum Versuch verwendet. Verdünnten Otto und Munter als neutral im Plattenversuch ermittelte Gemische von Lysin und Antilysin, so konnten sie, in ähnlicher Weise, wie dies v. Behring beim Tetanus-Toxin-Antitoxin-, Madsen beim Botulismus-Toxin-Antitoxin-, und Otto und Sachs (außer bei diesen beiden Gemischen) auch beim Arachnolysin-Antilysin-Gemisch demonstriert haben, nachweisen, daß die Verdünnungen wieder bakteriophage Eigenschaften (beim Prüfen im Plattenverfahren) erlangten. Aus dem folgenden Protokoll geht dies deutlich hervor.

1 ccm Lysin „Y-B.“ (1 : 1000) + 1 ccm Antilysin 204 (1 : 10) werden  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 37° gehalten, dann in fallenden Dosen verdünnt und je ein Tropfen der betreffenden Verdünnung im Plattenverfahren gegen Y-Bacillen geprüft. Die Verdünnungen werden mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.

Verdünnung des Gemisches	Wirksamkeit des Gemisches im Plattenverfahren (Beurteilung nach 24 Stunden)
unverdünnt	0
1 : 2	+ 4
1 : 4	+ 4
1 : 8	+ 4
1 : 16	+ 1
1 : 32	0
1 : 64	0

(Bezüglich Zeichenerklärung s. S. 67 und 28.)

Ähnlich wie bei der Bindung zwischen Toxin und Antitoxin finden wir also bei der Reaktion zwischen Lysin und Antilysin 1. die Neutralisierung nach dem Gesetz der Multipla und 2. die bekannten Dissoziationserscheinungen, welche

<sup>1)</sup> Nach Ansicht der Autoren ist dieser Befund schwer vereinbar mit der Theorie Bordets. Denn wenn das Lysin ein Produkt der Bakterien ist, sollte man erwarten, daß dieses bei Bakterien derselben Art das gleiche ist.



für eine primäre (reversible) Anlagerung mit sekundärer (irreversibler) Bindung sprechen. Den Danysz-Effekt konnte Prausnitz nicht reproduzieren. Der zweiphasige Reaktionsverlauf ergibt sich übrigens auch aus den folgenden Befunden.

Otto und Munter konnten zeigen, daß eine (irreversible) Bindung zwischen Lysin und Antilysin erst spät eintritt. Sie erzielten mit Lysin-Antilysin-Gemischen, die im Plattenversuch völlig neutral erschienen, noch nach 48 Stunden lysinogene, auf dissoziierte Lysinreste schließen lassende Wirkungen. Erst nach 72stündiger Bindung war bei dieser Versuchsanordnung auch bei „Passagen“ kein solcher Einfluß des Lysins mehr nachzuweisen. Die lysinogene Wirkung im Plattenversuch neutral erscheinender Lysin-Antilysin-Gemische läßt sich vielleicht mit der bekannten immunisierenden Wirkung neutral erscheinender Toxin-Antitoxin-Gemische vergleichen. Die Reaktion zwischen Lysin und Antilysin verläuft also nach ähnlichen Gesetzen wie die zwischen Toxin und Antitoxin.

Wichtig für die Beziehung zwischen Lysin, Antilysin und Bakterien ist noch der Befund, daß das gleichzeitig zugesetzte Antilysin die Wirkung des Lysins auf die Bakterien zwar aufhebt, daß aber die einmal mit dem Lysin in Berührung gekommenen Bakterien durch das nachträglich zugesetzte Antilysin nicht mehr vor der Auflösung geschützt wurden (Otto, Munter und Chou).

Noch komplizierter werden anscheinend die Verhältnisse, wenn man Gemische von Bakterien, Lysin und Antilysin auf frisch beimpfte Agarplatten, die also weitere (im Wachstum begriffene) Keime enthalten, aussät. Bei derartigen Versuchen, welche Chou anstellte (siehe bei Otto und Munter), ergab sich, daß volle Lysinwirkung eintrat, während auf der Kontrollplatte (Aussaat des Gemisches auf unbeimpfte Platten) die Wirkung des Lysins (bei  $\frac{1}{2}$ stündiger Bebrütung) durch das Antilysin neutralisiert wurde. Wir erklären diese Erscheinung so, daß in dem Gemisch die Bakterien durch das neutralisierte Lysin nicht im Wachstum geschädigt sind, aber doch insoweit verändert wurden, daß sie in gewissem Grade lysinresistent wurden. Die auf der Platte ausgespatelten Keime, welche mit dem Lysin zunächst nicht in Berührung gekommen waren, blieben dagegen voll lysosensibel (Analogie zur Immunisierung von Individuen mit Antigen-Antiserum-Gemischen, die zur Impfreaktion und Immunität führt?).

Das Studium der antilytischen Sera hat insofern noch weiteres Interesse gewonnen, als Prausnitz, von der Annahme ausgehend, der „Bakteriophage“ sei ein Lebewesen, versuchte, einen „Bakteriophagen“ von erhöhter Serumwiderstandsfähigkeit zu gewinnen. Indem er annahm, daß bei unvollständiger Neutralisierung widerstandsfähige Individuen übrigblieben, hoffte er, diese Resistenz durch fortgesetzte Passagen zu steigern. Es gelang ihm nicht, arzneifeste, wohl aber einen serumresistenten Stamm zu erhalten, und aus diesem in drei rasch aufeinander folgenden Passagen im Serum-Bakteriophagen-Gemisch einen absolut serumfesten Bakteriophagenstamm zu züchten. Otto und Munter ist trotz mehrfacher Versuche die Züchtung eines solchen serumwiderstandsfähigen „Bakteriophagen“ nicht gelungen; sie konnten aber bei diesen Versuchen immer wieder feststellen, wie sehr sich die Wirksamkeit

eines Lysins bei jeder Passage ändert und in wie hohem Grade dadurch Verschiebungen in dem Neutralisierungstiter entstehen können, die unter Umständen den Eindruck erwecken müssen, daß man lysinresistente Bakteriophagstämme vor sich hat. (Wenn im Gegensatz dazu Doerr und seine Mitarbeiter, besonders Meuli, solche Titterschwankungen bei ihren Versuchen nicht beobachtet haben, so liegen hier vielleicht Unterschiede in den einzelnen Lysinarten vor.)

Bereits oben wurde erwähnt, daß sowohl lysoresistente wie lysogene Keime in die Normalform zurückschlagen können und daß gewisse Momente diesen Rückschlag begünstigen. Bordet zeigte nun, daß der Zusatz von antilytischem Serum die Resistenz der Keime aufhebt. Nach Bruynoghe genügt in gewissem Maße auch normales Kaninchenserum, um solche Rückschläge zu erzielen. Diese „Heilung“ der resistenten Keime ist zweifellos von theoretischem wie praktischem Interesse.

Wie schon Bordet und Ciuca weiter festgestellt haben, enthält das Antiserum (außer giftneutralisierenden Eigenschaften) noch andere Antikörper (agglutinierende, präzipitierende und komplementbindende). Bei der Prüfung von drei (auf verschiedene Art) gewonnenen Seren, und zwar

1. eines Serums gegen einen normalen Colistamm,
2. eines Serums gegen eine resistent gewordene Kultur des Colistammes und
3. eines Serums, das mit Lysin erzeugt war,

auf neutralisierende, präzipitierende und agglutinierende Eigenschaften erhielten sie das folgende Resultat:

	neutralisierte	präcipitierte	agglutinierte den Colistamm	
	die Lysinbouillon		normal	resistent
1. Serum gegen den normalen Colistamm	—	+	+	—
2. „ „ „ resistenten „	+	+	—	—
3. Antilysin	+	+	+	—

Das Serum gegen den normalen Colistamm besaß also keine giftneutralisierenden Eigenschaften, es präcipitierte aber mit der lysinhaltigen Bouillon und agglutinierte den normalen Bakterienstamm.

Das Serum gegen den resistenten Stamm neutralisierte das Lysin und ergab auch mit der lysinhaltigen Bouillon Präcipitation, es agglutinierte aber nicht den normalen Colistamm.

Das mit Lysin gewonnene Serum neutralisierte das Lysin und präcipitierte mit der Lysinbouillon, ebenso agglutinierte es den normalen Colistamm. Keines der drei Sera beeinflusste den resistenten Colistamm; ähnliche Resultate erhielt M. Wollstein bei der Immunisierung von Kaninchen mit normalen Shiga-Bacillen, mit resistenten Keimen und mit „Bakteriophagen“.

Nach der Ansicht von d'Herelle besitzt das lytische Antiserum vier verschiedene Antikörper, u. zwar, da die Lysinbouillon nach seiner Ansicht außer dem „Bakteriophagen“ und Bakteriensubstanzen auch Bakterientoxine und Fermente des „Bakteriophagen“ enthält:

1. Antikörper gegen Bakterien: Bakteriolyse und Agglutinine;
2. Antikörper gegen Bakterientoxine: Antitoxine;
3. Antikörper gegen Bakteriophagen: Amboceptoren und Agglutinine;
4. Antikörper gegen die lytischen Fermente des „Bakteriophagen“: Antilyse.

Was die Gruppe 1 und 2 betrifft, so ist die Angabe, daß das Antiserum neben Agglutininen, die u. a. auch wir nachweisen konnten, noch spezielle Antikörper gegen die Bakterientoxine bzw. Endotoxine enthält, bisher, soweit uns bekannt, von niemand bestätigt worden. d'Herelle selbst hält es für möglich, daß diese Antikörper durch das Vorhandensein von starken „Sensibilisinen“ verdeckt würden<sup>1)</sup>; denn er fand, daß das Serum die Tiere für die Toxinwirkung besonders empfänglich macht. Impfte er z. B. Mäuse mit  $\frac{1}{10}$  der tödlichen Toxindosis subcutan und gab ihnen fallende Dosen Antiserum, so gingen die Tiere mit großen Serumdosen früher zugrunde als mit kleineren, während die Kontrollen meist mit dem Leben davorkamen oder erst später eingingen. Auch gegenüber lebenden Shiga-Bacillen wirkte das Antiserum sensibilisierend, d. h. die Immunität herabsetzend. Spritzte d'Herelle Mäuse mit  $\frac{1}{5}$  der tödlichen Dosis Shiga-Bacillen und gab ihnen wieder fallende Mengen Serum, so gingen die mit Serum behandelten Mäuse in 7—9 Tagen ein, während die Kontrollen mit dem Leben davorkamen. Wir selbst haben uns übrigens von der Regelmäßigkeit dieser Erscheinung nicht überzeugen können, möchten aber auf die Ähnlichkeit ihrer Wirkung mit der von passiv anaphylaktisierenden Seren hinweisen.

Außer diesen antibakteriellen Antikörpern besitzt das bakteriophage Serum nun die bereits erwähnten Antikörper gegen das bakteriophage Lysin (Bordet und Ciuca, Maisin, d'Herelle, Wollmann und Goldenberg, Otto, Munter und Winkler, Bruynoghe und Appelmanns). d'Herelle teilt diese ein 1. in Antikörper gegen den Bakteriophagen selbst und 2. in Antikörper gegen die Lysine des Bakteriophagen, die bereits oben erwähnt wurden. Zur Gruppe 1 rechnet er Agglutinine und Amboceptoren gegen den „Bakteriophagen“. Während er Agglutinine selbst nicht mit Sicherheit nachweisen konnte, schließt er auf Amboceptoren aus dem Ausfall seiner Bindungsversuche, und zwar nimmt er einen einheitlichen Amboceptor an, da er auch bei Bindung von heterologen Körpern z. B. von Shiga-Antilyسين mit Pestlyسين Komplementbindung sah. Man kann indessen den Nachweis eines solchen, allen Bakteriophagen gemeinsamen, komplementbindenden Amboceptors aus seinen Protokollen nicht mit Sicherheit erkennen. Wollmann und Goldenberg, welche sich gleichfalls mit der Komplementbindung zum Studium der Natur des „Bakteriophagen“ beschäftigt haben, verglichen die komplementbindende Wirkung eines antibakteriellen Serums vor und nach Absättigung mit Shiga-Bacillen mit der eines antilytischen, und zwar gegenüber einer lysinhaltigen Bouillon einerseits und einer Shiga-Bacillenaufschwemmung andererseits. Dabei fanden sie, daß unabgesättigte Seren, sowohl das antibakterielle Serum wie das antilytische Serum, Komplementbindung gaben, während nach der Absättigung nur die Wirkung des antilytischen erhalten blieb. Wollmann und Goldenberg kamen zu dem Schluß, daß ihre Technik es ihnen nicht erlaubte, die Möglichkeit der Existenz eines „Bakteriophagen“ auszuschließen, aber sie konnten feststellen, daß die nach der Methode d'Herelles hergestellten Bakteriolyseate komplementbindende Eigenschaften hatten. Auffallend ist in ihren Protokollen die starke komplementbindende Wirkung der mit Bakterien erschöpften Sera auf Autolyseate. Da genaue Kontrollangaben über die Eigenhemmung der abgesättigten Sera fehlen, Otto und Winkler aber bei dem Digerieren von Seren mit Bacillenextrakten eine verstärkte Eigenhemmung feststellen konnten, so kann man in der Tat aus diesen Versuchen keine bindenden Schlüsse ziehen (vgl. auch Protokolle von da Costa-Cruz).

<sup>1)</sup> Die „Sensibilisine“ sollen nach d'Herelle erst nach der 2. Injektion entstehen (vgl. S. 80).

Otto und Winkler sind zwar in ähnlicher Weise bei ihren vergleichenden Versuchen mit einem antibakteriellen Flexner-Serum und Flexner-Antilysin vorgegangen, sie haben aber die Eigenhemmung der als Antigene benutzten Flexner-Emulsion, der Flexner-lysinhaltigen Bouillon und der Schüttelextrakte genau festgestellt.

Die Antigene waren in folgender Weise gewonnen: Das Lysin stammte aus dem Stuhl eines Ruhrkranken und war längere Zeit mit Flexner-Bacillen fortgezüchtet;

die Bakterienemulsion war in der Weise hergestellt, daß eine 24stündige Flexner-Kultur (Kolle-Schale) mit 5,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und durch gehärtete Papierfilter filtriert wurde; die Emulsion wurde sodann 1 Stunde bei 60° erhitzt (in einigen Versuchen sind auch lebende Bakterien, die in der gleichen Weise zu einer Emulsion verarbeitet waren, zu den Bindungsversuchen benutzt worden);

von den künstlichen Autolysaten war das eine aus lebenden Bakterien dadurch gewonnen, daß der Bakterienrasen einer Kolleschale nach 24stündiger Bebrütung mit 5,0 ccm Aqu. dest. abgeschwemmt und 48 Stunden geschüttelt wurde. Dann wurde die Flüssigkeit scharf zentrifugiert und das Zentrifugenklar im Verhältnis 1 : 10 mit 5 proz. Phenollösung versetzt;

ein anderes Autolysat war aus abgetöteten Bakterien hergestellt. Nachdem die mit Kochsalzlösung abgeschwemmten Bakterien durch 1stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet worden waren, wurde die Emulsion zentrifugiert, das Zentrifugat in 5,0 Aqu. dest. aufgenommen, 48 Stunden geschüttelt, von neuem zentrifugiert und das Zentrifugenklar wie oben phenolisiert.

Unter diesen 4 Antigenen gab das antilytische Serum mit der lysinhaltigen Bouillon gute Bindung, weniger starke mit der Bakterienemulsion und verschieden starke mit den Autolysaten, und zwar in der Weise, daß die stärkere Reaktion mit den aus lebenden Keimen erfolgte.

Auch das antibakterielle Serum gab mit der lysinhaltigen Bouillon Komplementbindung, aber kaum schwächer als mit der Bacillenemulsion und den Autolysaten. Im Gegensatz zu dem antilytischen Serum war nun die Komplementbindung mit dem Autolysat aus lebenden Bakterien meist nicht stärker, sondern eher schwächer. Es bestand also ein Unterschied in der Komplementbindungsfähigkeit beider Sera, der sich besonders darin zeigte, daß das antilytische Serum mit der bakteriophagenhaltigen Bouillon stärker band als mit der Bacillenemulsion und daß das Autolysat aus lebenden mit antilytischem Serum stärkere Bindung gab, als mit dem aus abgetöteten Bakterien. Hieraus haben Otto und Winkler zunächst den Schluß gezogen, daß zwischen dem Bakteriophagen und dem Autolysat aus lebenden Keimen eine gewisse Receptorengemeinschaft bestehe. Sättigten sie nun die verschiedenen Sera mit Flexner-Bacillen ab (bei jeder Absättigung wurden 5 ccm Serumverdünnung 1 : 10 mit 1 Öse Flexner-Kultur 2 Stunden digeriert), so ergab sich, daß beim Antilysin durch die Absättigung die Bindungskraft des Serums nur gegenüber der Bakterienemulsion deutlich herabgesetzt war, daß dagegen das antibakterielle Serum gegen alle Antigene fast gleich stark an Bindungskraft verlor. Aus diesen Versuchsergebnissen schlossen Otto und Winkler, daß in dem antilytischen Serum zwar eine gewisse, mit dem antibakteriellen gemeinsame Amboceptorquote vorhanden sei, daß es aber außerdem eine spezifische, in erster Linie mit dem Lysin reagierende und von den Bakterien wenig gebunden werdende Quote besitze.

Diese (an Ruhrlysinen und Antilysinen erhobenen) Befunde weisen auf ein spezifisches Antigen im Lysin hin. Die bei weitem größere Quote der im Kom-

plementbindungsversuch wirksamen Serulkörper ist (vgl. die Untersuchungen von Gratia u. a.) allerdings unspezifisch und wird sicher durch die gelösten Bakterienprodukte, welche ihre Spezifität verloren haben, verursacht.

Im weiteren konnten Otto und Winkler die auch von anderen Autoren gefundene Tatsache feststellen, daß das mit Bakterien abgesättigte Antilysin in seiner neutralisierenden Wirkung nicht beeinflußt wird, wie das z. B. auch Prausnitz bestätigt hat. Hierfür sei folgender Versuch angeführt.

Prüfung des antilytischen Serums  $V_2$  gegen Lysin  $V_2$   
vor (I) und nach (II) der Absättigung:

Bakteriophagenverdünnung	I	II	Lysinkontrolle
1 : 1	+ 3	+ 3	+ 4
1 : 100	+ 1	+ 2	+ 4
1 : 10000	0	0	+ 3
1 : 1000000	0	0	+ 2
1 : 100000000	0	0	+ 1
1 : 1000000000	0	0	± (20)

Die neutralisierende Wirkung des Lysins blieb also nach der Absättigung mit Bakterien ebenso stark wie früher.

#### XIV. Immunität.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Bedeutung, welche d'Herelle in Verfolg seiner Theorie dem „Bakteriophagen“ für die Immunität zulegt.

Wie bereits erörtert wurde, soll der Bakteriophage ein in der Natur weit verbreiteter Antagonist der Bakterien sein. d'Herelle unterscheidet nun 2 Arten von Immunität: erstens eine endogene (organische), welche auf der Phagocytose oder auf dem Vorhandensein von Antitoxinen (im weiteren Sinne) beruhe; sie komme nur bei immunen Individuen vor, könne sich aber auch mittelbar nach der Injektion eines „Bakteriophagen“ entwickeln, und zweitens eine exogene, die unmittelbar durch die bloße Anwesenheit von virulenten „Bakteriophagen“ gegen eine bestimmte Bakterienart hervorgerufen würde.

Die unmittelbare Wirksamkeit eines „Bakteriophagen“ gestaltet sich dabei nach d'Herelle folgendermaßen: Bricht ein pathogener Keim in den Darm eines Individuums ein, so trifft er auf den „Bakteriophagen“, der dort auf Kosten von Saprophyten haust<sup>1)</sup>. Kann sich der Bakteriophage nun rasch genug gegen den neuen Eindringling einstellen und erlangt dieser letztere nicht aus irgendeinem Grunde zu schnell eine zu starke Resistenz gegenüber dem „Bakteriophagen“, so wird der pathogene Keim vernichtet, das Individuum bleibt von der Krankheit verschont. Aber auch dann, wenn es zu einer Vermehrung der pathogenen Keime und zum Krankheitsausbruch kommt, braucht der Organismus der Infektion nicht zu erliegen, falls in dem sich abspielenden Kampfe zwischen dem Bacterium und dem „Bakteriophagen“ der letztere siegt. Die

<sup>1)</sup> Da es trotzdem ungeheure Mengen von Saprophyten im Darm gibt, so muß man annehmen, daß sie größtenteils resistent sind (d'Herelle) oder durch besondere Umstände gegen die Lysinwirkung geschützt werden (vgl. S. 94).

Heilung vollzieht sich auf Grund genügender Virulenzsteigerung des „Bakteriophagen“. Außer Heilung oder Tod kann noch ein dritter Fall eintreten, nämlich der, daß die Virulenzsteigerung des „Bakteriophagen“ sich mit einer Entwicklung der Resistenz der Bakterien die Wage hält. In diesem Falle findet eine echte Symbiose des „Bakteriophagen“ mit den Bakterien statt: der betreffende Kranke ist Bacillenträger geworden.

Abgesehen von der unmittelbaren Tätigkeit des „Bakteriophagen“ als Zerstörer der pathogenen Keime bewirkt er nach d'Herelle auch mittelbar die Entwicklung der organischen Immunität, indem er mit einer kräftigen opsonischen Komponente versehene Lysine bildet und so durch die Entfaltung der Phagocytose den Weg zu einer antibakteriellen Immunität ebnet. Ferner soll er die Entwicklung der antitoxischen Immunität vorbereiten, indem er die Bakterien auflöst und sie in einen chemisch-physikalischen Zustand versetzt, der die cellulären Produktionsherde des Körpers zur Bildung von Antikörpern befähigt.

Zu diesen Anschauungen ist d'Herelle auf Grund von Beobachtungen gekommen, die er bei einer Anzahl von Krankheiten und Seuchen bei Menschen und Tieren (bacilläre Ruhr, Coliinfektionen, Typhus und Paratyphus, Vogeltyphose, hämorrhagische Septicämie der Büffel, Beulenpest, Schlafsucht der Seidenraupen) hinsichtlich des Auftretens des Bakteriophagen angestellt hat.

Nach d'Herelle eignen sich die Krankheiten beim Menschen nicht recht zum Studium der Immunitätsphänomene, da man an ihnen nicht experimentieren könne. Immerhin hat er bei bacillärer Ruhr, bei Coliinfektionen, bei Typhus, und Paratyphus sowie bei Beulenpest Untersuchungen über den Einfluß des „Bakteriophagen“ auf den Krankheitsverlauf ausgeführt.

Bei der bacillären Ruhr verfolgte er z. B. die Krankheitserscheinungen (Zahl der Durchfälle bzw. Blut- und Schleimgehalt) mit der täglich festgestellten Virulenz des Bakteriophagen. Er berichtet über fünf verschieden schwere Fälle von Kruse-Shiga-Bacillenruhr, bei denen die Virulenz der Bakteriophagen gegenüber Colibacillen und 2 Shiga-Kruse-Stämmen (und zwar der in dem betreffenden Falle gezüchteten Kultur und einem alten Laboratoriumstamm) geprüft wurde. Bei den leichteren bzw. mittelschweren Fällen (3 Erkrankungen) ergab sich folgendes:

Im 1. Falle (16jähriges Mädchen) fand sich von Anfang an ein maximal wirksamer „Bakteriophage“; Heilung erfolgte in 24 Stunden. Im 2. Falle (bei einer 26 Jahre alten weiblichen Person) enthielten die Ausleerungen bei der Einlieferung der Kranken einen „Bakteriophagen“ von schwacher Wirksamkeit gegenüber den Kruse-Shiga-Stämmen und von höchster Wirksamkeit gegenüber dem Colistamm. Im Laufe von 3 Tagen steigerte sich die Virulenz gegen den Eigenstamm bis zum Höhepunkt, sank dann vorübergehend, um schließlich auf dem Höhepunkt zu bleiben. Das Befinden der Kranken zeigte dieselben Schwankungen. Gegenüber den Colibakterien bestand am Ende der Genesung nur noch eine leichte Wirksamkeit. In dem 3. Falle (5jähriger Junge), mittelschwere Ruhr, fand sich am 3. Krankheitstage (1. Tag der Aufnahme) ein „Bakteriophage“ von mittlerer Virulenz gegen Shiga-Kruse-Bacillen, dessen Wirksamkeit schnell anstieg (7.—9. Tag), um bis zur vollständigen Genesung (17. bis 18. Tag) anzuhalten und dann rasch abzufallen.

Anders lagen die Verhältnisse bei den schwer verlaufenden Fällen. Bei dem Kranken 4 (6 Jahre alter Knabe) mit schwerer Ruhr fand d'Herelle am 4. Krankheitstage einen gegen Ruhrbacillen unwirksamen, gegen Colibacillen schwach wirksamen „Bakteriophagen“. Über den späteren Befund macht er folgende tabellarische Angaben:

Krankheitstag	Zahl der blutigen Stühle	Bakteriophage Wirkung gegen		
		Shiga-Eigenst.	Shiga-Normal	Colibacillen
5.	23	0	+ 1	+ 1
6.	13	0	+ 4	+ 2
7.	9	0	+ 3	+ 4
8.	12	0	+ 2	+ 4
9.	11	0	+ 1	+ 4
10.	12	+ 1	+ 4	+ 3
11.	12	+ 3	+ 4	+ 3
12.	4 (u. 6 nichtblutige)	+ 3	+ 4	+ 1

Vom 11. Krankheitstage ab also hatte der Bakteriophage eine hohe Virulenz gegenüber dem Eigenstamm erreicht. Von diesem Zeitpunkte soll mit dem Nachlassen der blutigen Stuhlgänge auch die Besserung mehr und mehr zugenommen haben.

Fall 5 betrifft eine schwer verlaufende Erkrankung bei einer 70jährigen Frau. Die blutigen Stühle halten lange an, ihre Zahl schwankt an den einzelnen Tagen (1.—35. Krankheitstag) zwischen über 20 und 3. Am 4. Krankheitstage wird vorübergehendes Auftreten eines gegen den Eigenstamm wirksamen „Bakteriophagen“, der am 10. Tage wieder verlorengeht, festgestellt. Dementsprechend vorübergehende Besserung (1 Tag kein Blut im Stuhl), dann erneute Verschlechterung, (die trotz Anwesenheit eines „Bakteriophagen“ eintritt), wie d'Herelle annimmt, infolge Resistenzsteigerung der Bakterien. Erst als die Steigerung der Virulenz der Bakteriophagen genügend hoch ist, um die Resistenz des Stammes zu überwinden, ist die Krankheit endgültig vorbei.

Man kann aus diesen Daten zwar ein gewisses Parallelgehen zwischen dem Auftreten des „Bakteriophagen“ und dem Befinden erkennen, die Frage der spezifischen Wirksamkeit des Lysins muß indessen mangels von genügenden Kontrollfällen noch offen bleiben. Der Verlauf der Ruhrerkrankungen bei den untersuchten Personen bietet jedenfalls keine auffallenden Erscheinungen, die für eine besondere Einwirkung des „Bakteriophagen“ sprechen. Erwähnt sei noch, daß nach d'Herelle bei abortiv verlaufenden Erkrankungen der Bakteriophage von erheblicher antagonistischer Wirkung sein soll.

Bei vier tödlich verlaufenden Erkrankungen bei Ruhr, welche d'Herelle an anderer Stelle zu beobachten Gelegenheit hatte, fand er keine Spur von bakteriophager Wirkung, weder gegen einen gewöhnlichen Ruhrstamm noch gegen die Eigenkultur. In einem weiteren Falle (56jähriger Mann) sah d'Herelle eine Y-Ruhr letal enden, trotzdem ein gegen gewöhnliche Y-Stämme durchaus wirksamer Bakteriophage vorhanden war. Es zeigte sich aber, daß der Eigenstamm vollkommen resistent war und blieb (vgl. S. 45). Das Versagen der vorhandenen „Bakteriophagen“ ist immerhin beachtlich. Neuerdings berichtet auch Miessner, daß er vielfach bei Affen und Schweinen, welche an Paratyphus verendet waren, gerade wirksame Lysine (gegen Paratyphus) gefunden habe, während die Gewinnung bei genesenden und geheilten Tieren in vielen Fällen nicht glückte. Diese Befunde sprechen nicht besonders für die von d'Herelle vertretene Ansicht eines engen Zusammenhanges zwischen dem Bakteriophagen und dem Krankheitsausgang (vgl. S. 78). Je höher die Resistenz eines Keimes gegen das Lysin ist, um so größer soll nach d'Herelle die Virulenz des „Bakteriophagen“ sein. Der oben geschilderte Fall soll insofern eine Ausnahme bilden, als sonst der Tod nicht auf Grund der Bakterienresistenz, sondern infolge mangelnder Anpassung der Bakteriophagen eintritt. Die Anpassung vollziehe sich bei günstig ausgehenden Erkrankungen gradweise;

zunächst sei z. B. ein gegen Colibacillen wirksamer Bakteriophage vorhanden; dann erstrecke sich seine Virulenz auf künstlich gezüchtete, keinerlei Resistenz besitzende Keime, und schließlich folge die Entwicklung der Wirksamkeit gegen den Eigenstamm. Das Befinden der Kranken gehe mit den Virulenzschwankungen der „Bakteriophagen“ und der Resistenz der Bakterien parallel. Die Besserung trete in dem Augenblicke ein, wo die Virulenz der Bakteriophagen in entscheidender Weise über die Bakterien die Oberhand gewinne. Es beständen demnach in vivo ähnliche Verhältnisse wie in vitro: entweder anhaltende vollkommene Lyse, oder Mischkulturen mit wechselndem Erfolge bei der Aussaat.

Die Pathologie der Infektionskrankheiten ist also nach d'Herelle das Produkt zweier entgegengesetzt wirkender Faktoren: der Ruhrbacillen als Infektionserreger und der Bakteriophagen als Ursache der Immunität. Die Krankheit erlischt, falls infolge rascher Steigerung der Bakteriophagenvirulenz die Bakterien erliegen. Verzögert sich diese Steigerung infolge ungünstiger Bedingungen im Milieu (Reaktion, Darmflora) oder infolge der mehr oder weniger hochgradig entwickelten Resistenz der eindringenden Bakterien gegenüber dem „Bakteriophagen“, so tritt ein Hinziehen der Krankheit ein. Die Krankheit endet tödlich bei mangelnder Anpassung der Bakteriophagen und bei Entwicklung hoher Resistenz der Bakterien.

Auf die übrigen von d'Herelle bei menschlichen Darmerkrankungen angeführten Krankengeschichten (bei Typhus, Paratyphus und bei Coliinfektionen) näher einzugehen, erübrigt sich. Es wiederholt sich im allgemeinen, wenn auch mit einigen Abweichungen, dasselbe Bild, nur schwankt der Bakteriophagenbefund viel stärker. Einen Beweis dafür, daß der Eintritt der Heilung mit der Wirkung des „Bakteriophagen“ in Zusammenhang zu bringen ist, kann man seinen Krankengeschichten keineswegs entnehmen.

Beim Typhus soll die Wirkung des Bakteriophagen nicht auf den Darm beschränkt sein. d'Herelle selbst verfügt zwar nach dieser Hinsicht über keine eigenen Beobachtungen bei Menschen; bei experimentell mit Mäuse-typhus infizierten Ratten konnte er aber den „Bakteriophagen“ zwischen den 4. und 6. Tage auch in der Blutbahn nachweisen. Im Blut von Menschen haben Beckerich und Hauduroy „Bakteriophagen“ gefunden (vgl. hierzu S. 58 ff.).

Von den Tierkrankheiten, bei denen d'Herelle den Einfluß des „Bakteriophagen“ auf den Verlauf der Krankheit verfolgt hat, seien die Vogeltyphose und die Barbone-Krankheit der Rinder erwähnt. Wir lassen zunächst eine Schilderung d'Herelles von 4 Erkrankungen an der Hühnertyphose, die einzigen, welche er in Heilung übergehen sah, folgen. Er gibt von den kranken Tieren folgenden Befund:

Morgens verläßt das Huhn den Stall nicht, ist zusammengekauert, zeigt gesträubtes Gefieder und charakteristischen Durchfall, ein Befund, wie er auch bei Tieren, die der Krankheit erliegen, erhoben wird.

Die Untersuchung der Darmausleerungen in diesem Stadium der Krankheit hatte folgendes Resultat:

B. gallinarum: sehr reichlich vorhanden.

Darmbakteriophage: gegen Coli + (in 2 Fällen) oder ++ (2 mal) wirksam, gegen B. gallinarum 0 (4 mal).



Aus Blut (Aussaat einiger Tropfen Blut, die aseptisch durch Anstechen des Kammes gewonnen wurden) wird *B. gallinarum* gezüchtet, und zwar in den beiden Fällen, in denen danach gefahndet wurde.

Im Laufe des Tages hält das schlechte Befinden an, am kommenden Morgen zeigt das Tier noch die gleichen Krankheitserscheinungen. Die Untersuchung der Entleerung ergibt jetzt aber folgendes:

*B. gallinarum* 3 mal gefunden, 1 mal vermißt.

Virulenz des Bakteriophagen: gegen *Coli* +++ (4 mal), gegen *B. gallinarum* + (3 mal), +++ (1 mal).

In keinem Falle sind jetzt im Blut noch Bacillen nachweisbar; dagegen bei 3 Tieren ein gegen *B. gallinarum* wirksamer „Bakteriophage“; die Blutprobe, welche ultrasteril war, stammte gerade von dem Huhn, dessen Zustand zu dieser Zeit am besten war und das schon am Morgen keine Krankheitserreger beherbergte. (Das Vorhandensein der Bakteriophagen im Blut soll nach d'Herelle außerordentlich flüchtig sein.)

Am Morgen des 3. Tages besserte sich der Zustand der Tiere. Die Untersuchung der Exkremente ergibt jetzt:

*B. gallinarum* fehlt in allen 4 Fällen.

Virulenz des Bakteriophagen: gegen *Coli* +++ (4 mal), gegen *B. gallinarum* +++ (3 mal) und ++++ (1 mal).

Blut: weder Bacillen noch Virus nachweisbar.

Am 4. Tage sind die Tiere fast gesund.

Bei den 4 genesenen Hühnern blieb der im Darm nachweisbare „Bakteriophage“ sehr lange Zeit gegen *B. gallinarum* virulent. Nach 3 Monaten zeigte er noch die gleiche Wirksamkeit wie bei der Genesung. Bei einer Nachuntersuchung nach 5 Monaten war er noch ebenso virulent wie am Anfange.

Wie wir zu diesen Krankengeschichten bemerken möchten, hängt nach d'Herelle das Virulentbleiben des Bakteriophagen davon ab, daß die Krankheitserreger durch die ungewöhnliche Verbreitung in der Umgebung häufig von den Tieren aufgenommen werden, wodurch sich der Bakteriophage auf ihre Kosten am Leben erhalten kann.

Den in Heilung übergehenden Fällen stehen die letal endenden Erkrankungen gegenüber. d'Herelle hat die Ausscheidungen von etwa 100 an Vogeltyphose gestorbenen Hühnern untersucht, ohne auch nur in einem Falle einen gegen *B. gallinarum* gerichteten oder gegen die Erreger der Paratyphose wirksamen „Bakteriophagen“ zu finden. Der „Bakteriophage“ war trotz alledem vorhanden, denn er konnte unter 97 Proben 91 mal festgestellt werden durch seine Wirksamkeit gegen einen oder mehrere Stämme der Typhus-, Ruhr- und Colibakteriengruppe. Daraus ergibt sich nach d'Herelle, daß mangelnde Abwehr nicht das Fehlen des „Bakteriophagen“ bedeutet, sondern daß diese damit zusammenhängt, daß der im Darm vorhandenen „Bakteriophage“ keine Virulenz gegen die pathogenen Keime erlangen kann (vgl. S. 75). Der letale Ausgang erfolgte, weil die Anpassung der Virulenz des Darmbakteriophagen an den Krankheitserreger nicht eintrat.

Bei der Vogeltyphose bot sich d'Herelle Gelegenheit, den Einfluß des „Bakteriophagen“ nicht bloß auf die Krankheit selbst, sondern auch auf den ganzen Verlauf der Seuche zu studieren. Er berichtet darüber folgendes:

In nicht verseuchten Gebieten hat er im Verlauf von 3 Jahren 81 mal Kot von Hühnern untersucht, sowohl in Frankreich wie in Hinterindien, in Gegenden, in denen seit Jahren keine Geflügelseuche geherrscht hat. Immer hatte er unter den 81 Proben einen gegen einen oder mehrere Vertreter der Typhus-, Ruhr-, Coligruppe wirksamen „Bakteriophagen“ gefunden, aber niemals zeigte sich Virulenz gegen *B. gallinarum*.

In verseuchten Gegenden konnte dagegen die Virulenz des „Bakteriophagen“ für *B. gallinarum* beobachtet werden; sie fehlte in der Regel aber bei kranken Tieren, die dem Tode verfallen oder bei jenen, die schon gestorben waren.

Die Erfahrungen d'Herelles bei der Vogelyphose sind sicher recht eigenartig. Leider liegen bisher Nachprüfungen von anderen Autoren unseres Wissens nicht vor.

Ähnliche Beobachtungen wie bei der Vogelyphose hat d'Herelle bei der hämorrhagischen Septicämie der Büffel (*Barbone*) gemacht.

Auch hier waren die pathogenen Erreger in reichlichem Maße in der verseuchten Umgebung vorhanden. Es gelang ihm, in zwei verschiedenen Fällen in einem Seuchengebiet aus dem Schlamme eines Sumpfes, den die Büffel aufzusuchen pflegten, den Barboneerreger zu züchten. In den Sümpfen sollen sich die Tiere, die stundenlang im Schlamme stecken, mit diesen Erregern infizieren. Habe ein solches Tier an einer Stelle des Verdauungsapparates eine Verletzung, so komme es zu einer Infektion mit den betreffenden Bakterien. Ist dies nicht der Fall, so gelangen die Barboneerreger in den Darm und kommen mit den „Bakteriophagen“ in Berührung, wodurch letztere gegen diese Bakterien virulent werden können. Sodann ist das Tier von nun an gegen eine Ansteckung gefeit und dient seinerseits zur Verbreitung des „Bakteriophagen“. Ein krankes Tier verschleppt die Krankheit, ein resistent gewordenes Tier verbreitet die Immunität.

Auf die Beobachtungen d'Herelles bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. bei der Rattenpest und der Flacherie (Schlafsucht der Seidenraupen) soll nicht besonders eingegangen werden, da sie den bei den obigen Krankheiten erwähnten Befunden entsprechen. Aus seinen Beobachtungen hat d'Herelle folgende Schlüsse gezogen:

Bei jeder Infektionskrankheit ist das Bild das gleiche. Dringen pathogene Bakterien in einen Organismus ein, so sind vor allem 2 Fälle möglich:

1. Der im Darm vorkommende „Bakteriophage“ entfaltet sofort seine Tätigkeit gegen die betreffenden Bakterien, gegen die er eingestellt ist. Diese werden zerstört, bevor sie sich weiter vermehren können. Die Krankheit kommt nicht zum Ausbruch.

2. Der Bakteriophage bleibt untätig, die Bakterien vermehren sich, die Krankheit bricht aus.

Im Verlaufe der Erkrankung kommt es dann zu einem Kampfe; der „Bakteriophage“ wird im Kontakte mit den pathogenen Keimen virulent, andererseits können die Bakterien resistent werden. Die Besserung tritt in dem Augenblicke ein, in welchem der „Bakteriophage“ genügend virulent geworden ist, um endgültig die Oberhand über die Bakterien zu gewinnen.

Der Ausgang der Krankheit ist tödlich, wenn der „Bakteriophage“ infolge ungünstiger Bedingungen im Darm untätig bleibt, oder wenn die Bakterien vollkommene Resistenz erlangen. Der letztere Fall scheint übrigens, wenigstens bei den von ihm studierten Infektionskrankheiten, sehr selten einzutreten.

Eine Epidemie ist nichts anderes als die fortwährende Wiederholung des Kampfes zwischen Bakterien und „Bakteriophagen“ im großen bei dicht zusammenlebenden Individuen.

Die „Bakteriophagen“ sind ebenso wie die Bakterien von Mensch zu Mensch übertragbar. Daß nicht alle Personen während einer Epidemie erkranken, erklärt sich daraus, daß man in verseuchten Gegenden den „Bakteriophagen“ bei widerstandsfähigen Personen und Tieren gewöhnlich virulent gegen den betreffenden Erreger der betreffenden Seuche finde; dagegen vermisste man solche spezifische Wirksamkeit bei den „Bakteriophagen“, die außerhalb

der Seuchenherde bei den untersuchten gesunden Individuen gezüchtet würden. Die Schilderung einer Epidemie ist letzten Endes weiter nichts als die Beschreibung des Daseinskampfes zwischen 2 Mikroorganismen. Eine Epidemie erlischt dann, wenn alle empfänglichen Individuen in ihrem Organismus einen gegen die Erreger der Epidemie wirksamen „Bakteriophagen“ enthalten, sei es, daß der „Bakteriophage“ im betreffenden Organismus selbst seine Virulenz erlangt hat, sei es, daß sich dieser mit einem „Bakteriophagen“ infiziert hat, der im Organismus eines anderen Individuums virulent geworden ist.

Entsprechend diesen seinen Anschauungen hat nun d'Herelle auch praktisch bei Krankheiten und Seuchenzügen die Bekämpfung der Infektionen durch die Applikation von „Bakteriophagen“ versucht.

Immunisierungsversuche im großen hat er unter zwei verschiedenen Bedingungen ausgeführt: erstens bei der Vogeltyphose in einem verseuchten Gebiete in Frankreich und zweitens bei der Barbone-Erkrankung der Büffel in seuchenfreien Gebieten Hinterindiens. Im ersteren Falle handelte es sich also um eine Immunisierung gegen die natürliche Infektion, im zweiten um eine solche gegen eine künstliche Infektion.

Die Erfolge, welche er bei der Hühnertyphose erhalten haben will, bezeichnet er als ausgezeichnete; fast regelmäßig soll nach der Immunisierung (per os oder subcutan) ein Stillstand der Seuche eingetreten sein. Uns erscheinen trotzdem seine Resultate nicht genügend beweiskräftig, vor allem deswegen, weil die Immunisierungen immer erst nach längerem Bestehen der Epizootien erfolgten und man doch weiß, wie häufig Seuchen spontan zum Stillstand kommen. d'Herelle gibt in keinem Falle der geschilderten Seuchenausbrüche an, daß er einmal die Alternativmethode angewandt habe, die gewisse Vergleiche über die Bedeutung der Immunisierung erbracht haben würde. Beachtenswert bleibt bisher nur die Angabe von d'Herelle, daß von den erkrankten Hühnern, wenn sie mit Bakteriophagen behandelt worden waren, statt 95–100% nur 5% eingegangen sein sollen.

Die Versuche bei den experimentell infizierten Büffeln verliefen zwar nicht so glänzend, ließen aber einen eigentümlichen Immunisierungsvorgang erkennen. Eine unmittelbare Einwirkung des „Bakteriophagen“ war selten festzustellen, es bildete sich aber doch nach der Behandlung mit Bakteriophagenkulturen eine Immunität aus, die bei Verwendung großer Dosen (20 ccm) sehr langsam (in 40–60 Tagen), bei kleinen Dosen schneller, und zwar bei 0,25 ccm in 20 Tagen und bei 0,04 ccm schon in 4 Tagen eintrat. Wir sehen hier übrigens wieder, wie schon oben beim antilytischen Serum, Analogien zur Anaphylaxie.

d'Herelle hat sich natürlich bemüht, das Versagen des Bakteriophagen bei der experimentellen Infektion mit Barbonebakterien im Gegensatz zu den Erfolgen bei der Vogeltyphose aufzuklären. Er gibt hierfür folgende Erklärung: Der „Bakteriophage“ verschwindet sehr schnell nach der Injektion aus dem Körper. Wird die Immunisierung nun in einer verseuchten Gegend vorgenommen, so gestattet die tägliche Reinfektion dem „Bakteriophagen“, seine Virulenz beizubehalten. In seuchenfreier Gegend, wo die Neuinfektionen ausbleiben, kann dagegen ein wirksamer „Bakteriophage“ nicht erhalten bleiben. Infolge der Injektion der bakteriophagen Kultur bildet sich aber die bereits oben erwähnte andere Form der Immunität, die organische, aus. Die Schutzwirkung tritt bei dieser nicht gleich ein, sie hängt von der Größe der injizierten Bakteriophagenkultur insofern ab, als sie bei großen Dosen langsam, bei kleinen schnell erscheint. Diese Form der Immunität ist nach d'Herelle mit dem Auftreten eines äußerst wirksamen Antikörpers (Antitoxins) verbunden, wovon sich d'Herelle durch Kaninchenversuche mit Ruhrbakteriophagen überzeugt haben will. (Daß eine gewisse Einwirkung des Bakteriophagen auf die Bakterien auch in vivo stattfindet, ist experimentell gesichert. So berichten Bordet und Ciuca, daß 1 ccm aufgelöster, filtrierter Colikultur Meerschweinchen gegen die tödliche Dosis des normalen Colistammes schützte. Otto und Munter konnten bei geeigneter Versuchsanordnung Meerschweinchen gegen die tödliche intraperitoneale Infektion mit Ruhrkeimen durch gleichzeitige Applikation von Lysin schützen.

Auch Appelmanns, der zwar bei Versuchen mit Paratyphusbacillen und Staphylokokken keine Heilerfolge sah, berichtet, daß Kaninchen, die sehr geringe Kulturmengen subcutan erhalten hatten, bei gleichzeitiger Injektion von bakteriophagem Lysin gesund blieben, während sich bei den Kontrolltieren ein Absceß entwickelte.)

Der bei der ungenügenden Wirksamkeit einer einmaligen Injektion des Lysins naheliegende Gedanke, die Injektion zu wiederholen, läßt sich leider nicht anwenden, da dann (nach d'Herelle) nicht Immunität, sondern das Gegenteil eintreten soll. Diese — bisher unseres Wissens nicht nachgeprüften — Versuchsergebnisse sind theoretisch zwar sehr interessant, denn wir hätten damit ein weiteres Analogon zur Anaphylaxie (vgl. S. 71), wo bekanntlich wiederholte Injektionen kleiner Eiweißdosen die Überempfindlichkeit steigern können. Für die Praxis bedeuten sie aber eine Einschränkung der Brauchbarkeit der bakteriophagen Lysine.

Wie wir sehen, sind die Immunitätsvorgänge bei dem „Bakteriophagenproblem“ sehr verwickelt. Sichere Beweise für die praktische Brauchbarkeit der Lysine lassen sich aus d'Herelles Versuchen nicht gewinnen. Man wird unbedingt zunächst weitere Erfahrungen abwarten müssen. Solange nicht nach dieser Richtung hin in größerem Umfange Nachprüfungen anderer Autoren vorliegen, müssen wir uns ein endgültiges Urteil über den Wert der prophylaktischen Immunisierung mit dem bakteriophagen Lysin versagen.

Weiter hat nun d'Herelle den „Bakteriophagen“ auch therapeutisch zu benutzen versucht.

Die wenigen Fälle, in denen d'Herelle bei ruhrkranken Menschen eine Behandlung mit „Bakteriophagen“ vorgenommen hat (subcutane Injektion von 2 ccm), sind für die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode keinesfalls beweisend. Er sah nach der Injektion des „Bakteriophagen“ Aufhören der blutigen Ausleerungen und Besserung des Allgemeinbefindens meist innerhalb von 24 Stunden, Ergebnisse, denen aber bei dem Mangel an Kontrollen keine Beweiskraft zuzusprechen ist. Auch hier wären Versuche nach der Alternativmethode am Platze.

Ebensowenig lassen die bisher vorliegenden Berichte anderer Autoren ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert des Lysins bei menschlichen Erkrankungen zu. Zwar wollen Bruynoghe und Maisin<sup>1)</sup>, ferner Gratia<sup>2)</sup> sowie Beckerich und Hauduroy durch die Injektion von 0,5—2 ccm Staphylokokkenbakteriophagen bei Abscessen, Furunkeln und Karbunkeln, auch Appelmanns bei Staphylokokkeninfektionen, ferner Beckerich und Hauduroy bei Typhus, Paratyphus und Pyelocystitis (5 ccm per os und 1—2 ccm subcutan) gewisse günstige Erfolge gesehen haben, aber Otto und Munter konnten sich weder bei typhus- und ruhrkranken Erwachsenen (mit Prof. Friedemann) noch bei ruhrkranken Säuglingen (mit Prof. Müller) von einer eindeutigen Wirkung des bakteriophagen Lysins bisher überzeugen. Ebenso wenig sah Davison bei dysenteriekranken Kindern einen therapeutischen Einfluß. Eickhoff, der bei Streptokokken- und Staphylokokkenkrankheiten Lysine verwandte, läßt die Frage der therapeutischen Verwertbarkeit gleichfalls noch offen. Von der von Piorkowski beobachteten prognostischen Brauch-

<sup>1)</sup> Entgegen der Erwartung fanden sie im Eiter von Staphylokokkenherden keine „Bakteriophagen“. Ad hoc angestellte Versuche lehrten, daß in frischem Eiter der Bakteriophagengehalt sehr erheblich abnimmt. Nimmt man tote Leukocyten, so wird der zugesetzte „Bakteriophage“ nicht absorbiert.

<sup>2)</sup> Auch bei experimenteller Kanincheninfektion.

barkeit der Bouillonaufhellung bei Streptokokkeninfektionen konnten wir uns bei eigenen Tierversuchen nicht überzeugen.

Die Injektion des Lysins wurde im allgemeinen gut vertragen. Eickhoff gab 3 ccm subcutan ohne schädliche Wirkung. Wie wir aber selbst gesehen haben und wie dies auch von Bruynoghe und Maisin, sowie von Gratia und Jaumain beobachtet wurde, verläuft die Injektion aber nicht immer ganz reaktionslos. Bruynoghe und Maisin beobachteten bei normalen Personen Frösteln, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Fieber bis 39° und lokale Reaktionen, gleichviel ob sie Staphylokokken- oder Typhusbakteriophagen injizierten. Sie weisen darauf hin, daß diese Symptome an eine „Infektion“ erinnern. Sie fanden die Reaktionen um so stärker, je weniger Bakterienantigen das auf 56° erhitzte Lysat enthielt, so daß demnach der Hauptanteil der nach Lysatinjektionen auftretenden Erscheinungen nicht auf Rechnung des Bakterienantigens zu setzen sei. Mit Gratia und Jaumain möchten wir jedoch annehmen, daß die Bakterienprodukte Träger der Reaktionserscheinungen sind. d'Herelle selbst hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Reaktionserscheinungen bei Lysinen, die lange Zeit gelagert haben, wesentlich geringer sind als bei frisch hergestellten, wiewohl das lysinogene Vermögen beider ganz gleich sei. Demgegenüber berichtet indessen Doerr, daß sich ihm gelöste Kulturen von Shiga-Kruse-Bacillen noch nach Monaten toxisch erwiesen haben, obwohl jede nachträgliche Keimvermehrung ausgeschlossen war. Intravenöse Injektionen von Bakteriophagenkulturen, welche auf eine Coliart spezifisch eingestellt waren und die in keiner Periode ihrer Entwicklung auch nur die leichteste Trübung gezeigt hatten, wirkten in Mengen von 3—4 ccm auf Kaninchen tödlich. Interessant ist, daß Gratia und Jaumain bei der Injektion von Staphylokokkenlysinen auch alte, zum Teil bereits vernarbte Herde mitreagieren sahen (Analogie zur Tuberkulinreaktion). Da die Bouillonfiltrate außer dem Lysin noch viele andere bakteriellen Stoffe enthalten, so ist es wohl wahrscheinlich, daß nicht der „Bakteriophage“ selbst, sondern die in der Bouillon vorhandenen bakteriellen Zerfalls- und Nebenprodukte die Reaktionen auslösen. Sie werden auch immunisierend wirken und wohl teilweise wenigstens die sog. „organische“ Immunität d'Herelles bedingen.

Die sonst in der Literatur vorliegenden spärlichen Angaben über therapeutische Versuche im Tierexperiment lassen gleichfalls kein endgültiges Urteil zu.

Markuse sah bei der experimentellen Coliinfektion der Blase eines Meerschweinchens nach mehreren intravesicalen Virusinjektionen ein Verschwinden der Bakterien im Urin, im Gegensatz zu der Kontrolle. Miessner und Baars berichteten über die Behandlung von 3 Ferkeln mit Paratyphuslysinen (mehrmalige subcutane Injektion von 1—3 ccm). Trotz der Behandlung mit Lysin ging ein Tier ein und zeigte neben chronisch-katarrhalischer Pneumonie eine chronische Entzündung des Dickdarms. Aus der Lunge und den regionären Drüsen wurden Paratyphusbacillen gezüchtet. Spätere Versuche an 67 paratyphuskranken Ferkeln führten gleichfalls zu keinem offensichtlichen Heilerfolg. Bei weiteren Untersuchungen von Immendorf zeigte sich, daß ein aus dem Tiere gewonnenes Paratyphuslysin nur auf einen Teil der aus dem betreffenden Tiere gezüchteten Paratyphusstämme wirkte (vgl. S. 45).

Über günstige Resultate berichtet nur Metalnikow bei Raupen, nach der Infektion mit Shiga-Bacillen. Die Tiere erliegen dieser innerhalb 24 Stunden. Sie kommen mit dem Leben davon, wenn man sie vor oder nach der Infektion mit dem Bakteriophagen behandelt. Im Blute der Raupen soll sich dabei ein ähnlicher Vorgang abspielen wie beim Pfeifferschen Phänomen.

Sind also unseres Erachtens genügende Beweise auch für die therapeutische Wirksamkeit des Lysins bisher noch nicht erbracht, so muß man dagegen unter Umständen mit gewissen Nachteilen bei der Lysininjektion rechnen. Im Tierexperiment konnten (entgegen den Befunden von Kabeshima bei der Behandlung experimentell zu Keimträgern gemachten Kaninchen) diese mit Lysin nicht entkeimt werden, vielmehr sahen Doerr und Grüniger, daß die Ausbildung von Bacillenträgern durch die gleichzeitige Injektion von Lysin und Bakterien begünstigt wurde. Auch Appelmans war die Entkeimung von Typhusbacillenträgern nicht gelungen.

Zusammenfassend müssen wir also sagen, daß für die Bedeutung des Bakteriophagen für den Verlauf der Infektionskrankheiten noch genügende Unterlagen fehlen. Weder das Tatsachenmaterial, auf Grund dessen d'Herelle seinem „Bakteriophagen“ eine Rolle bei der Immunität glaubt zuschreiben zu können, noch die bisher von anderer Seite mitgeteilten Beobachtungen können als beweisend dafür angesehen werden, daß der Bakteriophage mittelbar oder unmittelbar Immunität erzeugt. Es sind zunächst weitere Ergebnisse abzuwarten. Die oft recht weit gehenden Vorschläge d'Herelles, wie z. B. die Versetzung des Trinkwassers mit „Bakteriophagen“ zum Zwecke der Krankheitsverhütung und Seuchenprophylaxe entbehren der experimentellen Grundlage und sind für die Praxis noch nicht reif.

## XV. Natur des bakteriophagen Lysins.

Aus vorstehenden Ausführungen geht hervor, daß das „bakteriophage Lysin“ hauptsächlich charakterisiert ist

1. durch seine Filtrierbarkeit durch Bakterienfilter und seine relative Thermoresistenz;
2. durch seine die Bakterien bzw. deren Wachstum in flüssigen und auf festen Nährböden (Klärung der Flüssigkeit, Bildung steriler Flecke, Flatterformen) schädigende Wirkung, wobei es zu einer völligen Auflösung der Keime kommen kann;
3. durch die serienweise Fortführbarkeit seiner spezifischen Wirkung mit einer oder mehreren Bakterienarten, die sich nach bestimmten Bedingungen variieren läßt, aber nur mit lebenden, in der Vermehrung begriffenen Keimen möglich ist, sowie
4. durch seine spezifischen antigenen Eigenschaften.

Erfüllt eine Kulturflüssigkeit diese Hauptbedingungen, so wird man sie ohne weiteres als bakteriophages Lysin enthaltend ansprechen können, unbeschadet einer weiteren Analysierung ihrer physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften. Ja, es dürfte sogar gestattet sein, von einem bakteriophagen Lysin zu sprechen, wenn die für die ursprüngliche Abgrenzung dieses Stoffes so bezeichnende serienweise Fortzüchtung nicht gelingt (vgl. Ausführungen

S. 9), vorausgesetzt, daß die betreffende Flüssigkeit die anderen Eigenschaften besitzt, welche wir oben angeführt haben.

Über die Natur des bakteriophagen Lysins, das man sich auf Grund seines chemisch-physikalischen Verhaltens als eine hochmolekulare Lösung von Bakterieneiweiß vorzustellen hat, gehen die Anschauungen noch weit auseinander. Wir beabsichtigen hier nicht, diese ausführlich wiederzugeben; sie beruhen teils auf experimentellen Teilbefunden, welche verallgemeinert wurden, teils sind sie rein spekulativen Ursprungs. Die Erörterung dieser Frage würde uns nicht nur in das Gebiet der Variabilitäterscheinungen der Bakterien und die Beziehungen der Ultramikroben zu biologischen Problemen, sondern auch in die noch viel schwierigere Erörterung über das belebte Eiweiß im allgemeinen und die Möglichkeit neuer belebter Arten überhaupt führen. Für unsere Betrachtung wollen wir nur die Frage näher behandeln, ob es sich bei der bakteriophagen Lyse um die Wirkung eines arteigenen Lebewesens<sup>1)</sup> oder um die eines unbelebten Fermentes<sup>2)</sup> handelt.

Während d'Herelle annimmt, daß es sich um die Wirkung eines ultravisiblen Keimes handelt, wobei er es offen läßt, ob es zu den Bakterien oder zu den Protozoen gehört, oder ob er eine neue bisher unbekannte primitive Art von Lebewesen darstellt, und Salimbeni<sup>3)</sup> die Mitwirkung eines Myxomyceten mit filtrierbaren Sporen vermutet (*M. shigaphagus*), tritt die Mehrzahl der Autoren für ein von den Bakterien geliefertes Lysin (Ferment) ein.

Sehen wir zunächst die Gründe an, welche d'Herelle (in seinen Arbeiten, speziell in seiner Monographie und in der Diskussion auf der 19. Jahresversammlung der Brit. med. Association in Glasgow, Juli 1922) für seine Anschauungen ins Feld führt, so sind dies folgende:

1. Die serienweise Übertragung bzw. Kontagiosität des wirksamen Prinzips von Kultur zu Kultur.

2. Die Lochbildung im Agar. (Diese lasse sich nur durch die Anwesenheit eines an der betreffenden Stelle die Bakterien auflösenden corpusculären Elementes erklären. Ebenso wie eine Bakterienkolonie auf einem Nährboden von einem Keim ausgeht, so gehe jeder „sterile Fleck“ von einem Ultramikroben aus. Es gelinge Filtratverdünnungen zu erhalten, in welchen in 1 ccm nur ein bakteriophager Keim enthalten ist. In dem Maße, wie die Bakteriophagie in den Kulturröhrchen fortschreite, nehmen die Zahl der freien Stellen auf der Platte zu.)

3. Die antigene Einheit des Lysins (es gelinge durch Verimpfung von Bakteriophagen an Kaninchen komplementbindende Antikörper gegen jeden Bak-

<sup>1)</sup> Nach Roux (Allgemeine Biologie 1915) ist jedes Gebilde, das bestimmte Leistungen mit Autoergie und Selbstregulation vollzieht, als Lebewesen anzusprechen, mag es irgendwie chemisch oder physikalisch beschaffen und irgendwie entstanden oder künstlich hervorgebracht sein.

<sup>2)</sup> Wenn wir hier kurzweg von „Ferment“ sprechen, so soll damit nicht gesagt sein, daß das bakteriophage Lysin in eine der uns bekannten Fermentgruppen gehört. Wir fassen vielmehr den Begriff weiter und rechnen auch die Toxine und ähnlich wirkende Bakterienprodukte zu den fermentartigen Körpern.

<sup>3)</sup> Auf die Annahme Salimbenis soll hier nicht näher eingegangen werden. Seiner Ansicht hat sich Pettit angeschlossen.

teriophagen, einerlei, mit welcher Bakterienart er gewonnen und fortgezüchtet ist, zu erzielen).

4. Die Art der Auflösung der Bakterien (sie geschieht nach d'Herelle von innen heraus durch den eingedrungenen Bakteriophagen, nicht von außen her).

5. Die variable Virulenz des Lysins gegenüber denselben Bakterienstämmen, gemessen an der Größe der taches vièrges und an der Schnelligkeit und Sicherheit, die Bakterien aufzulösen.

6. Die Steigerung der Virulenz bzw. die Anpassungsfähigkeit des Bakteriophagen durch Passagen.

7. Sein Vorkommen in der freien Natur (Boden, Fluß-, Meerwasser).

8. Die Tatsache, daß die Bakterien gegen den Einfluß des Lysins resistent werden können.

9. Das Verhalten der Bakteriophagen gegen physikalische und chemische Einflüsse. (Sein Wachstum, das bei Erwärmung auf 43° aufhöre, werde erst bei 74—75° zerstört; die Bakteriophagen würden ferner durch 24stündigen Kontakt mit einer 1proz. Chininlösung sowie durch 48stündige Behandlung mit 95proz. Alkohol und 8tägiger Berührung mit Glycerin, das sich sonst gerade zur Konservierung von gelösten Enzymen eignet, abgetötet.)

10. Die Möglichkeit der Extraktion des wirksamen Prinzips durch Alkohol-fällung aus einer lysinhaltigen Bouillon.

11. Die Gewöhnung<sup>1)</sup> der Bakteriophagen an Säuren und schädliche Substanzen (Glycerin) und

12. Die biologischen Unterschiede bei den einzelnen Bakteriophagenstämmen (Variation); es gäbe nicht zwei in ihrer bakteriolytischen Wirkung völlig identische Stämme.

Wenn man die einzelnen Punkte betrachtet, so muß man zugeben, daß d'Herelle für seine „Bakteriophagen“-Theorie gewichtige Gründe anführt. Wie schon Doerr richtig hervorgehoben hat, bestehen zwischen einem für Bakterien pathogenen, mikroskopisch nicht sichtbaren, nur innerhalb von lebenden Bakterienzellen vermehrungsfähigen Ultramikroben und einem nur für lebende (wachsende) Bakterien toxischen, unbelebten, kolloidal gelösten Stoff, der von den durch ihn beeinflussten Bakterien in ungeheurem Maße produziert wird, eine solche Summe von Beziehungen, daß sich daraus die Möglichkeit ergeben muß, viele Beobachtungen und Versuchsergebnisse ebensowohl in dem einen wie im anderen Sinne zu interpretieren. Dieses Umstandes muß man sich bewußt bleiben. Wie wir wissen, ist aber eine zureichende statische, chemische oder physikalische Definition des „Lebewesens“ nicht möglich, sondern nur eine funktionelle (Roux). Wir können daher darauf verzichten, die chemisch-physikalischen Momente eingehend darauf zu prüfen, ob sie für „Lebewesen“ sprechen oder nicht. Es fragt sich nur, sind die aufgeführten „funktionellen“ Eigenschaften experimentell völlig gesichert und lassen sie sich allein durch die Annahme eines Lebewesens erklären? Ohne auf jeden der obigen Punkte hier einzugehen, beschränken wir uns auf folgende Bemerkungen:

<sup>1)</sup> d'Herelle berichtet über Gewöhnung an Säuren, Glycerin usw.; Asheshow über Wachstumsbeschleunigung in einem Milieu, dessen Acidität sich vermehrt; Prausnitz über Gewöhnung an Antiserum; Janzen und Wolff über Gewöhnung an einige Antiseptica.



Die von d'Herelle angeführten hier in Betracht kommenden Befunde sind zum Teil nicht eindeutig, z. B. die Gewöhnung an Chemikalien; sie können andererseits — soweit sie z. B. in Punkt 9 aufgeführt sind — für die Lebewesentheorie angeführt werden, schließen aber dabei die Fermenttheorie unseres Erachtens keineswegs aus <sup>1)</sup>. Speziell die unbeschränkte serienweise Übertragung, die Trennung in Einzelkolonien (*taches vièrges*) und die variable Wirkung des Lysins lassen sich mit der Fermenttheorie durchaus vereinigen, zumal wir wahrscheinlich eine bisher neue Art von Fermenten vor uns haben und mit der serienweisen Fortführung auch bei Eiweißenzymen (vgl. Ehrenberg, sowie Ehrenberg und Loewenthal) zu rechnen ist. Zumindest ist aber durch keinen der Punkte d'Herelles eine endgültige Entscheidung der Frage gegeben.

Für die d'Herellesche Lebewesentheorie haben sich außer seinen Mitarbeitern (Eliava und Pozerski) später noch Bruynoghe, Prausnitz, Beckerich und Hauduroy sowie Janzen und Wolff mehr oder weniger ausgesprochen, und zwar Prausnitz speziell auf Grund der oben erwähnten, von ihm erhobenen Befunde, die er als Beweis für eine experimentell erzeugte Serumwiderstandsfähigkeit des Bakteriophagen deutet; Janzen und Wolff, weil die von ihnen zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Bakteriophagen konstante spezifische Eigenschaften auf verschiedene Bakterienstämme, wenn auch mit quantitativen Schwankungen beibehielten, sowie auf Grund der angeblichen Gewöhnung an Chemikalien; Bruynoghe auf Grund der Tatsache, daß sich die Virulenz der Bakteriophagen für eine Bakterienart auf Kosten der Virulenz für andere steigern läßt und wegen der „Unspezifität“ des bakteriophagen Lysins. Diese Befunde bedürfen aber teils erst noch weiterer Bestätigung, teils lassen sie — soweit sie zutreffend sind — auch andere Deutungen zu.

Hier muß noch darauf hingewiesen werden, daß Twort für das Phänomen der von ihm (vor d'Herelle) entdeckten übertragbaren Lyse die Theorie d'Herelles ablehnt. Er nimmt vielmehr ein autolytisches Prinzip als Ursache des von ihm beobachteten Phänomens an. Wir möchten bei der Gelegenheit kurz auf die Identität bzw. Verschiedenheit beider Phänomene eingehen. Daß sie einander in der Haupterscheinung (übertragbare Lyse) ähneln, ist ja offensichtlich. Die von d'Herelle angeführte verschiedene Thermoresistenz der wirksamen Agentien, kann nicht als stichhaltig angesehen werden, da selbst beim d'Herelleschen Phänomen noch größere Schwankungen vorkommen. Wichtig für die Entscheidung der Frage sind Befunde von Gratia <sup>2)</sup>, der beide Phänomene für zwei verschiedene Erscheinungsformen des gleichen Vorgangs hält. Bei der Übertragung des aus Lymphe gewonnenen Materials auf junge Bouillonkulturen von Staphylokokken zeigten sich die charakteristischen Erscheinungen, wie sie d'Herelle beschreibt. Andererseits ließ sich die typische Bakteriophagenwirkung auf Staphylokokken auch bei Exsudaten und Punktaten aus subcutanen

<sup>1)</sup> Da man die Eigenschaften des bakteriophagen Lysins nur an lebenden Bakterienzellen prüfen kann, ist durch die Interferenz dieses neuen Faktors das Studium der „Bakteriophagen“ nicht unwesentlich kompliziert. Wir haben aus dem Umstande, daß man einer lysinhaltigen Flüssigkeit ihre bakteriophage Wirkung z. B. durch einstündiges Erhitzen auf 80° C völlig nehmen kann, daß aber die „inaktivierte“ Bouillon trotzdem die Bakterien zur Bildung bakteriophager Lysine anreizt (siehe S. 89) geschlossen, daß das wirksame Agens in der Bouillon kein Lebewesen sein dürfte.

<sup>2)</sup> Gratia betont, daß es keinen Beweis dafür, daß das bakteriophage Lysin ein beständiges Lebewesen sei, gebe; er vergleicht die Wirkung mit Ausbreitung des Feuers und der einmal angeregten Thrombinbildung durch Zusatz von destilliertem Wasser zu Blutplasma.

Abscessen gewinnen. Wurden kleine Mengen von Staphylokokken lösendem Agens zu Platten ausgegossen, welche dann mit Lysin empfindlichen Staphylokokken beimpft werden, so zeigten diese zuerst normales Wachstum, das sich jedoch bald in das typisch glasige Material, welches Twort fand, verwandelte. Ein Phänomen ließ sich also nach *Gratias* Befunden in das andere überführen, was sicher einen Beweis für ihre Identität bedeuten dürfte.

Kehren wir nunmehr zu der Frage, Lebewesen oder Ferment, zurück, so ist zu konstatieren, daß mit Twort sich die Mehrzahl der Autoren gegen die Lebewesentheorie und für die Fermenttheorie ausgesprochen haben. Übrigens erklärt d'Herelle selbst das Phänomen der „Bakteriophagie“ nicht mit der unmittelbaren Wirkung des „Bakteriophagen“, sondern auch er nimmt an, daß die Auflösung der Bakterien erst durch ein proteolytisches Ferment des Bakteriophagen erfolge. Strittig ist also nur die Frage, woher dieses Ferment, i. e. das bakteriophage Lysin, stammt. 4 Quellen kommen nach den bisherigen Arbeiten in Frage:

1. Der Bakteriophage (d'Herelle). Dieser Punkt wurde bereits besprochen.

2. Der befallene Kranke (Kabeshima, Kuttner). Kabeshima nimmt an, daß die Auflösung der Bakterien durch ein „ferment d'immunité bactériolytante“ zustande komme. Ein von dem befallenen Organismus stammender Katalysator veranlasse die Bakterien zur Bildung dieses Fermentes, das den frischen Bakterien gegenüber wieder die Rolle des Katalysators übernehme. Die Hitzeresistenz sowie das Verhalten des Lysins gegenüber den verschiedenen Chemikalien (insbesondere gegenüber Chloroform und Fluornatrium u. a.) vertragen sich nicht mit der Annahme eines Lebewesens.

3. Bestimmte im Darm normalerweise hausende Bakterien (z. B. *Coli*-, *Proteus*bacillen) bzw. ihr Antagonismus zu den pathogenen Keimen. Zu dieser Ansicht neigen Lisbonne und Carrère. In der Tat ist es ja bekannt, daß die Fermente mancher Bakterien, z. B. der *Pyocyanus*bakterien, bakterienauflösende Fermente liefern. Die gelungene Gewinnung von bakteriophagem Lysin aus den pathogenen Keimen selbst spricht gegen diese Theorie.

4. Die betreffenden Bakterien, gegen die Lysine gefunden werden (Twort, Bordet und Ciuca, Weinberg und Aznar, Bail, Otto, Munter und Winkler, Doerr, Seiffert, Pico, Kraus usw.). Mit diesem Punkte müssen wir uns näher beschäftigen.

Nach Prausnitz könnte man sich auch denken, daß das zerstörende Ferment als Zymogen in den Bakterienleibern enthalten ist und durch ein mit dem Filtrat zugesetztes Coferment aktiviert würde. Bei der folgenden Auflösung würde das Coferment wieder frei und könnte abfiltriert werden und von neuem die in anderen Bakterien enthaltenen Zymogene aktivieren.

Daß Bakterien die Lieferanten von autolytischen Fermenten sein können, geht aus den oben erwähnten Arbeiten, besonders von Emmerich und Löw, Gamaleia, Eijkmann, Conradi und Kurpjuweit, hervor.

Der Nachweis, daß diese Autoren bei ihren Untersuchungen „bakteriophages“ Lysin in den Händen gehabt haben, ist bisher nicht erbracht. Beachtenswert ist jedenfalls, daß die Empfänglichkeit der Bakterien für das bakteriophage Lysin bzw. ihre Fähigkeit, das Lysin zu produzieren, keineswegs parallel geht mit den Resultaten, welche Bürgers bei der „Selbstverdauung“ der verschiedenen Bakterienarten erhalten hat (vgl. S. 6). Die Beweiskraft der neueren Versuche von Hajós, speziell über die verschiedene Hitzeresistenz der sog. „Autotoxine“ von Conradi und Kurpjuweit, die er als unspezifische Produkte des Bakterienstoffwechsels ansieht, und des „Bakteriophagen“ d'Herelles ist wegen der bei

den einzelnen Autoren verschieden lautenden Befunde nicht groß. Bereits Otto und Muntzer haben auf die Schwierigkeit hingewiesen, die Temperatur zu ermitteln, bei der ein Lysin vollständig vernichtet wird. Selbst bei hohen Hitzeegraden behält das Filtrat lysinogene Eigenschaften. Neuerdings hat nun Hauduroy diese Tatsache bestätigt und gefunden, daß der Bakteriophage seine lysinogenen Eigenschaften sicher erst bei Temperaturen über 100° verliert; Im mendorf fand Paratyphuslysine, die Temperaturen über 100° vertragen.

Die Frage, wie die Lysine aus den Bakterien entstehen, ist von den verschiedenen Autoren zu lösen versucht worden. Wir wollen hier auf die einzelnen Ansichten näher eingehen.

Bordet und Ciuca, welche sich mit als erste mit der Nachprüfung der Angaben d'Herelles beschäftigt haben, vertreten die Ansicht, daß die Bakterien (in ihren Versuchen Colibacillen) unter dem Einfluß von Leukocytenfermenten (vgl. Versuche von Lisbonne, Boulet und Carrère) eine „vererbte Stoffwechselstörung“ erleiden. Es würde sich nach Bordet und Ciuca beim d'Herelleschen Phänomen im Prinzip um nichts anderes als um die Entstehung einer Bakterienvariation handeln, eine Ansicht, der sich später verschiedene Autoren angeschlossen haben, u. a. Gratia, dieser im Sinne einer „Selektionswirkung präformierter Varietäten“. Auch Gildemeister legt das Phänomen ähnlich aus, er läßt aber die Frage, ob das bakteriophage Agens aus den Bakterien selbst oder aus dem Medium, indem sich die Bakterien befinden, mit ihrer Hilfe entsteht, noch offen. Doerr hält die von Bordet inaugurierte Anschauung des d'Herelleschen Lysins (als des Produktes einer Stoffwechselstörung der Bakterien) für die aussichtsvollste. Von anderen Autoren (s. S. 88) ist die bei der bakteriophagen Lyse zu beobachtende Auflösung der Bakterien ohne weiteres mit der Autolyse der Zellen, für welche intracelluläre Enzyme als Ursache angesprochen werden, verglichen worden. Wie wir dies auch an anderer Stelle schon hervorgehoben haben (vgl. auch Einleitung), bestehen aber bei der Autolyse und der d'Herelleschen Lyse ganz verschiedene Bedingungen, besonders insofern, als letztere nur an lebenden und in der Vermehrung begriffenen Bakterien auftritt. Doerr weist darauf hin, daß die Auflösung von Bakterienzellen nicht genügt, um den auslösenden Stoff als autolytisches Ferment, als aktivierenden Katalysator (Kabeshima) zu betrachten, und stellt sich im Rahmen der Bordetschen Theorie vor, daß die Ursache des d'Herelleschen Phänomens eine Dysfunktion der Bakterienzelle unter dem Einfluß der Wirkung des Lysins ist. Die wirksamen Stoffe seien Wachstumshormone, welche unter besonders abnormalen Bedingungen von bestimmten Bakterienarten nach außen abgegeben werden. Zu diesen Bedingungen würde unter vielen anderen auch eine genügende Konzentration der Wuchsstoffe im umgebenden Kulturmilieu gehören. Das Lysin ist danach das terminale Produkt einer trophischen Bakterienerkrankung, wobei Doerr auf Analogien aus dem innersekretorischen Gebiet hinweist, die zeigen, daß exzessive Konzentration der Stoffe außerhalb und innerhalb der Membran der lebenden Zelle Krankheit und Untergang der letzteren herbeiführen. Akzeptiert man diese Ansicht, so bleibt allerdings noch die Erscheinung zu erklären, daß von derselben Bakterienart antigen verschieden wirkende, von heterologen Bakterien gemeinsame Lysine geliefert werden können. Denn wie die Versuche von Bruynoghe und Appelmanns u. a. gezeigt haben, erhält man bei der Immunisierung mit 2 Typhuslysinen 2 ganz

verschiedene Antily sine. Andererseits wissen wir, daß z. B. Kruse-Shiga-Bakterien auch Typhuslysine produzieren.

Auf die Erscheinungen der „Selbstverdauung“ bei Hefezellen durch die Endotryptase (Hahn) wurde schon eingangs hingewiesen. Nach v. Angerer beruht die Bakteriophagie darauf, daß die für gewöhnlich Eiweiß aufbauenden Fermente des Bacillenleibes infolge einer Einwirkung nicht näher bekannter Art nunmehr Eiweiß abbauen, ebenso wie bei der spontanen Autolyse bei Tierorganen, die während des Lebens synthetisch wirkenden Fermente jetzt lösend wirkten. M. v. Gruber verweist außer auf die Selbstverdauung des Hefepreßsafftes durch die Endotryptase noch auf das von ihm und Buchner zuerst beobachtete rasche „Zerfließen“ der Hefe unter der Einwirkung kleiner Mengen von Äther, Benzol usw. hin. Das tryptische Enzym ist fertig in der Zelle vorhanden, kommt aber nicht zur Wirkung auf das zelleigene Eiweiß, solange die Struktur des Lebens erhalten ist. Pico hält die bakteriophage Lyse nur für eine Beschleunigung der normalen Bakteriolyse.

Seiffert spricht, da die dem Phänomen zugrunde liegende Autolyse nicht spontan aufträte, sondern von äußeren Einflüssen ausgelöst wird, von einer „exogenen Autolyse“.

Er führt für die Fermentnatur der Lysine an: die Abhängigkeit jeder Veränderung in der Lysogenität von den Bakterien, die Konstanz in den Mengenverhältnissen der verschiedenen, in ein und demselben Lysat nachweisbaren Agentien bei Passagen über den gleichen Stamm, die großen Differenzen zwischen den verschiedenen Lysinen von ursprünglich gleicher Herkunft und die verschiedentlich beobachtete Divergenz zwischen der Auflösung der Bakterien und der Vermehrung des lysierenden Substrates.

Bail gibt für die Entstehung des Lysins folgende Erklärung. Unter dem Einfluß verschiedener Eingriffe, insbesondere solcher der Körperschutzkräfte, soll es zu einer Art Abbau der dabei lebens- und vermehrungsfähigen Bakterien kommen. Es bilden sich Bakterien-„Splitter“, die schließlich auch das Berkefeld-Filter passieren können. Das physiologische Verhalten wird dabei eingreifend verändert. Der „Splitter“ bedarf zu seiner Ernährung all dessen, was ihm durch den vorhergehenden Abbau zum Fehlen gekommen ist. Indem er diese Stoffe den lebenden Bakterien entzieht, werden diese selbst zu an sich lebensfähigen „Splitttern“ abgebaut. Dadurch erkläre sich die Vermehrung des bakteriophagen Virus. In späteren Arbeiten hat Bail seine Theorie in der Weise erweitert, daß er annimmt, die Bakteriensplitter stammen von den generativ tätigen Teilen des Bakteriums (Chromosomen), die ihre aufbauende Fähigkeit verloren hätten, während ihnen die zerstörende geblieben ist. Nur jene Chromosomen, die einem nicht unbedingt lebenswichtigem Teil der Bakterienzelle zugrunde liegen, können auch „Bakteriophagen“ werden. Die eigentliche „Bakteriophagen“-Wirkung ist nicht in der ausdrucksvollen Auflösung und Vernichtung der Bakterien zu suchen, sondern in einer Veränderung ihrer Nachkommenschaft, die zur Bildung der festen Stämme führt.

Watanabe glaubt den sicherem Nachweis, daß die bakteriophage Wirkung nicht auf einem gelösten Stoffe beruhe, sondern an ein körperliches Agens gebunden sei, speziell aus den Befunden schließen zu können, die er bei bestimmten Meerschweinchenversuchen erhielt. Ließ er ein Tröpfchen Peritonealexsudat intraperitoneal mit Colikultur beim pfter Meerschweinchen auf eine mit Kultur

beimpfte Platte auftropfen, so entstanden keine „leeren Stellen“, wohl aber traten im Bereich des von Exsudat bedeckten Nährbodens, der zum größten Teil bewachsen war, einzelne scharf begrenzte Löcher auf. Die von ihm schon früher beobachtete Zählung des Randes an leeren Stellen erkläre sich also damit als das Zusammenfließen einzelner Löcher. Daraus schloß Watanabe, daß der „Bakteriophage“ in der Bauchhöhle des Meerschweinchens nicht diffus verteilt, sondern an darin suspendierte, distinkte körperliche Elemente gebunden sei, wofür auch das Auftreten einzelner Löcher bei verdünnter Bakteriophagenlösung spräche.

Der Bailschen Auffassung nahestehend ist die Jacobsthalsche Absprengungstheorie. Sie faßt die Splitter nicht als morphologische, sondern als chemische Aggregate auf, die Kraft ihres chemischen Baues fermentartig zu progredienten Absprengungen von dem ihm verwandten Bakterienprotoplasma befähigt sind, eine Theorie, die sich der Anschauung, welche Otto und seine Mitarbeiter vertreten haben, nähern würde. Aus unseren (zum Teil mit Winkler angestellten) Versuchen hatten wir den Schluß gezogen, daß das wirksame Prinzip beim d'Herelleschen Phänomen unter gewissen Einflüssen (z. B. Altern) aus den Bakterien entsteht und daß es sich dabei um die fermentative Wirkung kleinster kolloidaler Bakterieneiweißteilchen (Bakterienproteine) handelt, die aus lebensfähigen Bakterien stammen. Diese Teilchen müssen nach allem, was wir z. B. aus den Ergebnissen der Filtrationsversuche wissen, unendlich klein sein, zumal auch schärfstes Zentrifugieren keine Anreicherung im unteren Teil des Zentrifugates erkennen läßt, wie Versuche Appelmans u. a. gelehrt haben. Das „Zerfallen“ der Bakterien brauchte durchaus nicht immer ein restloses zu sein, vielmehr wird man (etwa wie Jacobsthal) an „Abstoßung“ bestimmter Receptoren denken müssen. Man kann sich vorstellen, daß die abgestoßenen Teilchen nicht alle gleichartig gebaut sein müssen, wenngleich anzunehmen ist, daß sie infolge ihrer Herkunft aus Bakterieneiweiß einen gewissen gemeinsamen Bau besitzen werden. Würden nun die auf ein Bacterium wirkenden bakteriophagen Lysine nicht vollständig gleich gebaut zu sein brauchen, so wäre damit auch erklärt, daß ein antilytisches Serum bezüglich seiner neutralisierenden Wirkung auf 2 Lysine aus derselben Bakterienart sich verschieden verhalten kann. Wir nehmen also an, daß zwar eine gewisse Einheitlichkeit des bakteriophagen Lysins besteht, daß indessen auch gleichzeitig mit einer Polymorphie der einzelnen Lysine zu rechnen ist.

Die Tatsache, daß es (wenn auch nicht regelmäßig) gelingt, in vitro, ohne Mitwirkung des menschlichen oder tierischen Organismus, das Lysin aus normalen Bakterienbouillonkulturen allein zu gewinnen, spricht jedenfalls dafür, daß die Bakterien allein als die Quelle des bakteriophagen Lysins anzusprechen sind. Es fragt sich nur, ob man die wirksamen Stoffe als toxinartige Sekretionsprodukte oder als corpusculäre Eiweißteilchen ansehen soll<sup>1)</sup>. Dafür, daß nicht sezernierte Toxine, sondern

<sup>1)</sup> Vgl. auch Ansicht Borchardts über Wirkung des Trypsins (siehe S. 90). Neuere (in Verfolg der Gelatineversuche von Doerr und seinen Mitarbeitern) von uns angestellte Versuche lassen auch uns mit der Möglichkeit rechnen, daß die Lysinbildung vielleicht am besten mit einer Absonderung der in ihrem Stoffwechsel gestörten Keime zu erklären ist (siehe S. 91).

kleinste Bakterieneiweißteilchen in Frage kämen, sprachen neben der im Bouillonversuch direkt zu beobachtenden Bakterienauflösung und den taches vièrges die Ähnlichkeit vieler Erscheinungen mit der Anaphylaxie, die Amboceptornatur des bakteriophagen Lysins (vgl. Otto und Winkler) sowie schließlich die Beobachtungen Ehrenbergs bei Eiweißzymen.

Ehrenberg hat in einer vorläufigen Mitteilung (Naturwissenschaften 1922) darauf hingewiesen, daß er bei seinen Enzymversuchen den Eiweißfermenten einen gewissen Grad von Spezifität „anzüchten“ und die Fermente durch mehrere Generationen „fortzüchten“ konnte, wobei ebenso wie bei dem d'Herelleschen Phänomen auch durch bakteriendichte Filter filtriert wurde. Aus seiner ausführlichen Publikation (Biochem. Zeitschr. 1922, Nr. 46) kann man entnehmen, daß ihm der Nachweis der Fermentbildung aus dem Substrat und die künstliche Spezifizierung in der Tat gelungen sein dürfte. Die Erscheinungen der Züchtung zeigte sich in seinen Versuchen mit Deutlichkeit. Ein Vergleich mit den Versuchen Ehrenbergs schien uns hauptsächlich aus dem Grunde gerechtfertigt, weil 1. dort unter ähnlichen Versuchsbedingungen Fermente auftreten und wirksam werden und 2. weil die Herkunft dieser Fermente aus dem Substrat selbst wahrscheinlich gemacht wurde. Wir haben auch schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß es verschiedenen Autoren gelungen ist (Pico, Bachmann und Aquino, Joetten, Borchardt usw.) durch Behandlung der Bakterien mit Eiweißzymen den bakteriophagen Abbau des Bakterieneiweißes einzuleiten und bakteriophage Lysine zu gewinnen. Interessant ist dabei die Beobachtung von Pico, daß sich aus dem auf 100° erhitzten Papain und Papajotin noch übertragbare Lysine gewinnen ließen. Es war in diesem Versuch also auszuschließen, daß die Fermente von vornherein mit einem Bakteriophagen verunreinigt waren. Pico erklärt das d'Herellesche Phänomen mit einer Regeneration eines Katalysators.

Nach Borchardt scheint das aktive Trypsin zu einem bestimmten Zusammenfallen des wachsenden und sich teilenden Bakterienleibes zu führen, wodurch das in denselben vorhandene tryptische Ferment oder eine Vorstufe desselben gewissermaßen herausgeschöpft wird und sich nun seinerseits wiederum anschickt, eine deletäre Wirkung auf gleichartige oder verwandte Bakterien auszuüben. (Weitere Untersuchungen ergaben, daß das Trypsin des Pankreas eine bakteriolytische Funktion auszuüben vermag.)

Neuere Versuche von Ehrenberg und Löwenthal zeigen, daß es in der Tat gelingt, aus reinen Caseinlösungen proteolytisch wirksame Eiweißzyme zu gewinnen.

Diese Arbeiten über Eiweißzyme haben uns in der Ansicht, daß auch das bakteriophage Lysin direkt aus zerfallenem Bakterieneiweiß selbst besteht, wesentlich bestärkt. Von vornherein hätte es auf Grund der zahlreich vorliegenden älteren Arbeiten und der neueren von Twort sowie von Bordet und Ciuca wohl nähergelegen, sich einer der von Conradi und Kurpjuweit ähnlichen Vorstellung anzuschließen, nach der es sich bei dem Lysin um die unter besonderen Umständen erfolgende Sekretion eines „Autotoxins“ seitens der Bakterien handelt. Aber schon die Tatsache, daß die Filtration (ebenso wie bei den Versuchen Ehrenbergs) einen deutlichen Einfluß auf die Bildung des Lysins hatte (vgl. auch die Versuche von Wassermann, Ficker und Kojima: Über die Rolle von Aktivatoren bei der Bildung von giftigen Spaltprodukten im Darminhalt) ließ uns an eine Entstehung des bakteriophagen Lysins aus dem Bakterieneiweiß denken. Dazu kam dann die von d'Herelle beobachtete Erscheinung der taches vièrges, die für ein corpusculäres Element sprach (vergl. auch Watanabe und Prausnitz). Schließlich waren die oben bereits erwähnten Befunde für uns ausschlaggebend. Einmal ergaben die Versuche von Otto und Winkler, daß man in dem bakteriophagen Lysin bei der Komplementbindung ein dem Extrakt aus lebenden Bacillen ähnliches Antigen zu sehen hatte, und weiter boten eine Anzahl von Tatsachen, die d'Herelle beim Arbeiten bzw. beim Immunisieren mit

seinen „Bakteriophagen“ und dem Antilysin beobachtet hatte, ähnliche Erscheinungen, wie wir sie bei der Anaphylaxie kennen. Komplementbindung und Anaphylaxiereaktionen sprechen aber für die Interferenz von Eiweißkörpern, während sie bei echten Toxinen nicht vorkommen. Aus allen diesen Gründen sind wir bisher geneigt, beim bakteriophagen Lysin eher mit einem Bakterieneiweißkörper als mit einem echten Toxin zu rechnen. Allerdings nehmen wir an, daß diese kleinsten Bakterieneiweißteilchen den Toxinen vielleicht sehr nahe stehen. Das von Werthemann festgestellte sukzessive Verschwinden des intravenös Tieren eingespritzten Lysins (nach Art injizierter artfremder Proteine) könnte sowohl für einen kolloidal gelösten Bakterieneiweißkörper als auch für ein bakterielles Toxin sprechen.

Wir waren also zu der Ansicht gelangt, daß es sich bei dem bakteriophagen Lysin um die Wirkung eines von den Bakterien stammenden und an kleinste Bakterienteilchen gebundenen Fermentes handelt, die durch teilweisen oder völligen „Zerfall“ der Bakterien entstehen. Spätere Befunde anderer Autoren sprachen für unsere Anschauung. Ein verhältnismäßig sehr schneller Bakterienzerfall tritt, wie Kruse und David schon früher gefunden haben, beim Einbringen großer Mengen, z. B. einer ganzen Agarkultur von Ruhrbacillen in ein Bouillonröhrchen ein. In solchen Röhrchen kommt es infolge Nahrungsmangels überhaupt zu keinem Auswachsen der Keime. Trotzdem traten nach Joetten in den Filtraten derartiger Bakterienabschwemmungen bei Ruhr-, Typhus- und Colibacillen, sowie bei Cholera vibriolen nach 8 tägiger Bebrütung bei 37° bakteriophage Lysine auf. Noch sicherer gelang ihm die Darstellung des Lysins bei künstlicher Verdauung derartiger Kulturabschwemmungen (siehe S. 22). Neuere eigene Versuchsergebnisse fielen aber in anderem Sinne aus.

Nachdem bereits Doerr selbst das Phänomen mit anomalen Wirkungen von „Wachstumshormonen“ in Verbindung gebracht hat (siehe S. 87), hat Werthemann gegen die Entstehung des Lysins aus zerfallenen Bakterien auf Grund von Tierversuchen (er konnte durch intravenöse Injektion von lebenden, löslichen Colibacillen beim Kaninchen keine Lysinvermehrung erzielen), Stellung genommen und später haben sich auch Doerr und Grüniger im gleichen Sinne ausgesprochen, weil ein Zerfall der Bakterien vor dem Auftreten des Lysins *in vitro* nicht nachweisbar war. Da in flüssiger Gelatine die Bakteriolyse ausblieb<sup>1)</sup>, die Lysinproduktion aber fast ebenso lebhaft war wie in Bouillon, so erschien Doerr und Berger die Hypothese von der Lysin-entstehung durch Bakterienzerfall nicht haltbar. Auch Meuli kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, daß ein Bakterienzerfall nicht die Ursache der Lysinzunahme sein könne, sondern daß das Lysin ein (vermutlich membran-schädigender) Stoff ist, den der Stoffwechsel der Bakterien unter bestimmten Bedingungen in großen Mengen liefert. Diese zweifellos bedeutungsvollen Befunde scheinen uns geeignet, die Frage nach der Natur der Lysine der Klärung näherzubringen. Wie wir bereits an anderer Stelle ausgeführt haben, ist es nicht notwendig, daß bei der Verankerung des Lysins an die Bakterien diese zugrunde gehen müssen, sondern es ist anzunehmen, daß häufig nur bestimmte Rezeptorengruppen besetzt und abgestoßen werden. Im letzteren Falle würde also neues Lysin gebildet, ohne daß die Bakterien zugrunde gehen. Der Tod der Bakterien tritt eben nur unter bestimmten Umständen ein. In ähnlicher Weise nimmt ja auch Turro an, daß die von ihm studierten, aus Organzellen, Blutzellen, Pleura- und Peritonealflüssigkeit darstellbaren, die Bakterien auflösenden Fermente nur chemische Bestandteile der Bakterien, nicht aber die Bakterien an sich angreifen. Es wäre auch denkbar, daß nur bestimmte Bakterienformen zum Lysin zerfallen und daß bei der einfachen Keimzählung uns der Untergang dieser Bakterien entgeht. Weitere Versuche bleiben also abzuwarten.

Aber wie dem auch sei, die Frage, ob die bakteriophagen Lysine aus dem Eiweiß der Bakterien „abgesprengt“ werden oder ob sie als ein Sekretionsprodukt erkrankter Bakterienzellen anzusehen sind, erscheint uns nebensächlich

<sup>1)</sup> Vgl. im Nachtrag bestätigende Befunde von Otto und Munter.

gegenüber der Hauptfrage Ferment oder Lebewesen? Diese kann bisher noch nicht als endgültig gelöst angesehen werden. Die „Lebewesentheorie“ ist zu wenig gesichert; sie hat aber zweifellos die Lehre vom bakteriophagen Lysin in den Brennpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Wahrscheinlich wären sonst seine Befunde und die Tworts ebensowenig beachtet worden wie die früheren von Emmerich und Löw, Gamaleia, Eikjmann, Conradi und Kurpjuweit usw.

Die Vorstellung von einem ultravisiblen Antagonisten der Bakterien ist im übrigen nicht ganz neu, wie dies die nachfolgende Äußerung W. v. Siemens zeigt.

Während Hans Molisch (1908) die Existenz ultramikroskopischer Lebewesen als eine unwahrscheinliche Hypothese bezeichnet hat (vgl. Doerr), spricht schon 1891 Siemens in seinen Lebenserinnerungen im Anschluß an die Entdeckung des Kochschen Tuberkulins, wobei er die Kochsche Anschauung, daß die Lebensprodukte der Bakterien das wirksame Gift bilden, ablehnt, die Ansicht aus, „daß die krankheitserzeugenden Lebewesen selbst Infektionskrankheiten unterworfen sind, durch welche sie ihrerseits in der Lebenstätigkeit gehindert und schließlich getötet werden“. Man müsse dabei annehmen, daß es Lebewesen gäbe, die zu den Mikroben ungefähr in denselben Größenverhältnissen stehen wie diese zu uns, eine Annahme, die naturwissenschaftlich durchaus gerechtfertigt sei. Die nachfolgende Immunität wäre bei dieser Annahme die selbstverständliche Folge der eingetretenen Infektion der Krankheitserreger, „und die Aufgabe wäre künftig die, eine solche Infektion herbeizuführen und zu möglichst schneller Entwicklung zu bringen, da ja auch diese sekundären Krankheitserreger selbst schnell verlaufenden Infektionskrankheiten durch Mikroben einer noch niederen Größenordnung unterworfen sein könnten“ (Emsmann).

Letztere Anschauung dürfte allerdings nach unseren jetzigen Kenntnissen als ausgeschlossen gelten können, da bereits der hypothetische „Bakteriophage“ mit seiner Größe von  $20\mu\mu$  auf Grund chemischer Berechnungen über die Größe bestimmter N-Gruppen als Baustein von Eiweißmolekülen an der Grenze eines theoretisch denkbaren Lebewesens steht. Immerhin ist es rein wissenschaftlich interessant, daß mit der Bakteriophagie die alte Theorie, welche schon im Streit Pasteur-Liebig eine Rolle gespielt hat, wieder in Diskussion tritt (d'Herelle): ein anscheinend in Zersetzung begriffener Körper überträgt diesen Zustand leicht auf andere, noch zersetzungsfähige Körper. Handelt es sich um eine Vermehrung des Fermentes oder um ein selbständiges Lebewesen?

Nach dem jetzigen Stande der „Bakteriophagen“-Forschung läßt sich sagen, daß zwar die kühne Hypothese d'Herelles von einem ultravisiblen Antagonisten der Bakterien zweifellos in weitem Maße anregend gewirkt hat, daß aber aus allen bisher vorliegenden experimentellen Tatsachen nicht ein zwingender Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie erbracht ist. Die Mehrzahl der Autoren lehnt daher die Lebewesenhypothese ab und sieht die Quelle des bakteriophagen Lysins in den Bakterien selbst.

## XVI. Schlußbetrachtungen.

Die Entdeckung des d'Herelleschen Phänomens hat uns mit einer wahrscheinlich schon mehrfach beobachteten, aber bis dahin in der Biologie noch nicht genügend gewürdigten Erscheinung bekannt gemacht, mit der der bakteriophagen Lyse der Bakterien. Wie oben näher ausgeführt ist, müssen wir annehmen, daß die bei dieser Lyse in Erscheinung tretenden Kräfte mit Stoffen zusammenhängen, welche von den Bakterien selbst herkommen. Seiner Natur nach gehört dieses neu aufgefundene bakteriophage Lysin wahrscheinlich zu den



toxinähnlichen Eiweißkörpern. Die Ansicht d'Herelles, daß es sich dabei um die Wirkung eines invisiblen Antagonisten der Bakterien handele, ist zum Verständnis des Phänomens nicht unbedingt nötig und, wie gesagt, auch nach den bisher vorliegenden Untersuchungen nicht genügend gestützt. Wenn sie daher von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt wird, so ist doch bestätigt, daß wir es bei dem d'Herelleschen Lysin mit einer bei Gegenwart von Bakterien unbegrenzt vermehrungsfähigen Substanz zu tun haben, so daß damit wenigstens die Frage des „Enzymvirus“ erneut aufgerollt wird.

Es muß überhaupt anerkannt werden, daß die Hypothese d'Herelles vielfach wertvolle Anregungen gegeben hat, obgleich die Existenz einer neuen bisher unbekanntem Mikrobenart nicht erwiesen und die erwartete Bereicherung unserer Kenntnisse der invisiblen Virusarten nicht in Erfüllung gegangen ist. Trotzdem hat schon die Entdeckung des bakteriophagen Lysins an sich allgemeines wissenschaftliches Interesse, das für verschiedene Disziplinen befruchtend gewirkt hat und sicher weiter anregend wirken wird.

Allein im Bereich der Bakteriologie selbst ist die Zahl der praktischen Fortschritte und Probleme, die durch die Kenntnis der bakteriophagen Lyse erzielt oder neu aufgerollt sind, sehr groß. Manche Erscheinungen sind uns verständlicher geworden. So ist das Auftreten von Variabilitäterscheinungen durch den Zusammenhang gewisser morphologischer und biologischer Störungen bei den Bakterien mit der Einwirkung des bakteriophagen Lysins bewiesen. Wir haben gesehen, daß unter dem Einfluß des Lysins (abgesehen von der Auflösung und völligen Behinderung des Wachstums) auch merkwürdige Veränderungen im Wachstum der Bakterien auftreten können, die als glasige Kulturen, „Flutterformen“ usw. beschrieben sind. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß mit der Erkenntnis des Zusammenhanges dieser Formen mit dem Lysin ein großer praktischer Fortschritt erzielt ist. Denn derartig veränderte Kolonien, welche von dem normalen Aussehen so außerordentlich abweichen, dürften manchem Beobachter bei der bakteriologischen Diagnose bisher entgangen sein. Dies wird um so mehr der Fall gewesen sein, als wir jetzt wissen, daß unter dem Einfluß des Lysins nicht nur die bizarre Flutterformen entstehen, sondern auch Störungen ihres Rezeptorenapparates (serumfeste Stämme) auftreten können. Recht bedeutungsvoll scheint uns die „Heilung“ resistenter Keime durch ein antilytisches Serum, auf die wir bereits oben hingewiesen haben.

Auch mit vielen anderen bakteriologischen Fragen kann das Lysinproblem in Zusammenhang gebracht werden. Man braucht allerdings nicht so weit zu gehen, wie Bail, der in dem d'Herelleschen Phänomen den Abbau der Bakterien zu „Splittern“ erblickt und als Beispiel eines solchen Abbaues der Bakterien Substanz die von Weil und Felix als O-Form bezeichnete Form der bei Fleckfieber gezüchteten Proteusbacillen (X-Bacillen) bzw. das im Meerschweinchen fortführbare Fleckfiebertoxin ansieht. Der Weil-Felixsche Proteus wäre danach die Ursache des Fleckfiebers, aber in einer bisher noch unbekanntem Form, vielleicht in Splittern, die erst im Menschen oder in der Laus entstehen und die nur wenig vermehrungsfähig seien. So betrachtet, träte das Phänomen der unsichtbaren Krankheitserreger in eine ganz neue Beleuchtung und Bail erinnert in dieser Beziehung an das regelmäßige Auftreten des Bac. suipestifer bei der Schweinepest und der Streptokokken bei Scharlach.

Die Hypothese Bails scheint uns zwar recht unwahrscheinlich. Dagegen kann man mit Recht darauf hinweisen, daß gewisse unaufgeklärte Schwierigkeiten bei der Züchtung mancher Mikroben zum Teil mit dem bakteriophagen Lysin im Zusammenhang zu bringen sind. Es ließ sich also (wenn jemand die Proteus-X-Bacillen als Erreger des Typhus exanthematicus ansprechen will) an die Möglichkeit denken, daß ähnliche Momente auch bei Proteuszüchtung aus dem Organismus störend wirken könnten. Andererseits wäre bei einem mikroskopisch nicht feststellbaren „Virus“ die endlose „Tierpassage“ nicht mehr als zwingender Beweis für die celluläre Natur der Krankheitsursache anzusehen (vgl. Doerr).

Die erwähnte, den Bakteriologen längst bekannte Erscheinung, daß der Nachweis der Bakterien aus gewissen pathologischen Materialien (z. B. Stuhl, Urin, Eiter usw.) häufig merkwürdigen Schwierigkeiten begegnet, hat man früher, teilweise wohl mit Recht, mehr auf äußere Schädigungen zurückgeführt (z. B. auf Abkühlung usw.). Nach unseren Kenntnissen von dem bakteriophagen Lysin könnte es nun so scheinen, als ob damit wenigstens bei gewissen Bakterien die Züchtungsschwierigkeiten zu erklären wären, eine Frage, die auch schon Twort überlegt hat. Indessen zeigten Versuche von Otto und Munter, daß z. B. beim experimentellen Zusatz von hoch wirksamem Lysin zu künstlich infiziertem normalen Stuhl nur eine geringe Lysineinwirkung eintrat; die Zahl der pathogenen Keime nahm auch ohne Lysinzusatz fast in gleicher Weise ab. Unter bestimmten Versuchsbedingungen beobachteten wir sogar die unerwartete Erscheinung, daß nicht die Bakterien, sondern das Lysin verschwand. Hier sind also erst noch weitere Versuche nötig, um die Rolle des Lysins ganz zu klären. Wir möchten indessen darauf hinweisen, daß die erwähnten Befunde an künstlich infizierten normalen Faeces erhoben wurden und daß sich unter pathologischen Verhältnissen z. B. in dünnflüssigen Ruhrstühlen das bakteriophage Lysin wohl durchaus anders verhalten kann.

Auch bei der Fortzüchtung von Reinkulturen *in vitro* könnte sich Lysinwirkung störend geltend machen. Wir wissen, daß den Bakterien in den Kulturen bestimmte Grenzen gegen ein schrankenloses Wachstum gezogen sind. Dies wurde früher bereits nicht allein durch Nährstoffmangel, sondern auch durch gewisse, von den Bakterien selbst gelieferte, wachstumshemmende Stoffe erklärt. Nach unseren jetzigen Kenntnissen von dem „bakteriophagen Lysin“ kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß für das Aufhören des Bakterienwachstums und das Zugrundegehen der Keime unter gewissen Umständen jedenfalls das Lysin verantwortlich zu machen ist. Speziell in Mischkulturen von verschiedenen Bakterienarten könnte nach den oben (S. 23) gemachten Ausführungen eine spezifische und vielleicht unter Umständen auch eine gegenseitige Beeinflussung des Wachstums durch derartige Lysine stattfinden. Inwieweit die von anderen Autoren (siehe Abschnitt I) beobachteten Wachstumshemmungen auf der Wirkung von bakteriophagem Lysin beruhen, ist zur Zeit noch nicht geklärt.

Das Lysin dürfte voraussichtlich noch in vielen anderen Fällen bei der Bakterienzüchtung eine Rolle spielen. Wir denken dabei z. B. an die Prüfung von Desinfektionsmitteln, zu der flüssige Kultur Nährböden benutzt werden. Dadurch, daß zufällig dem Experimentator lysinogene Keime in die Hände fallen,

könnte es natürlich vorkommen, daß neben der Wirkung des Desinfektionsmittels in seinen Kulturen auch Lysinwirkung mitwirkt, ohne daß sie als solche ohne weiteres erkannt wird, solange ausschließlich die Bakterienzahl als Prüfungsmaßstab für die Wirkung eines Chemikals angesehen wird. Es wird also in Zukunft zumindest zu fordern sein, daß durch die nötigen Kontrollen die Mitwirkung eines Lysins ausgeschaltet wird. Besonders gefährlich muß es erscheinen, wenn z. B. die Prüfungskultur aus einem Bouillonröhrchen gewonnen wird, mit dem bereits Prüfungsversuche vorgenommen wurden. Denn bestimmte Chemikalien können, wie Otto und Munter gezeigt haben, auf die Lysinbildung begünstigend wirken.

Sehen wir von einer weiteren Erörterung der Frage ab, welche Bedeutung das d'Herellesche Phänomen für die rein praktische Frage der Bakterienzüchtung *in vitro* haben kann, so müssen wir noch auf seinen Einfluß auf das Bakterienwachstum *in vivo* hinweisen. So wird z. B. das Verhalten der normalen Darmbakterien zueinander und zu eindringenden pathogenen Keimen von dem bakteriophagen Lysin sicher beeinflußt werden (vgl. Conradi und Kurpjuweit) und diese Frage neuer Studien bedürfen. Das Verschwinden von Colibacillen im Beginne von Ruhr, Cholera usw. und ihr Wiederauftreten mit der Rekonvaleszenz ist fraglos ein Problem, das unter dem Gesichtspunkte des bakteriophagen Lysins betrachtet werden muß. Sicher gestalten sich die Verhältnisse im Darm während der Krankheit recht kompliziert. d'Herelle selbst hat sich bemüht, hier Klarheit zu schaffen, ohne daß, wie wir im Abschnitt „Immunität“ näher ausgeführt haben, bisher die Frage als völlig geklärt angesehen werden darf.

Aber nicht allein auf das Wachstum der Bakterien im Darm, sondern im kranken Organismus überhaupt könnte die Einwirkung des Lysins bei Infektionskrankheiten von großer Bedeutung sein. Wir wollen auf diese, beim Kapitel Immunität erörterte Frage nicht nochmals näher hier eingehen. Die Verhältnisse sind ebenso wie bei der Kulturzüchtung auch bei der Infektion *in vivo* noch wenig geklärt und sehr kompliziert. Während wir früher bei einer Infektion nur die Bakterien und den Organismus zu berücksichtigen hatten, handelt es sich nunmehr darum, die Einwirkung des bakteriophagen Lysins als dritten Faktors in Rechnung zu stellen. Man braucht dabei nicht so weit zu gehen, wie d'Herelle, der die ganze Lehre von der Infektion und Immunität sowie die Epidemiologie der Seuchen ganz ausschließlich vom Standpunkt des Bakteriophagenproblems aus betrachtet. Wie verwickelt die Verhältnisse aber liegen, wird man leicht erkennen, wenn man bedenkt, daß nicht nur zu berücksichtigen ist, daß der Organismus individuell ganz verschieden auf die Invasion der pathogenen Keime mit der Bildung verschiedenster Antikörper reagiert, sondern daß auch die Keime selbst im Organismus unter dem Einfluß des Lysins die verschiedenartigsten Variationen eingehen können.

Außer für das Gebiet der Bakteriologie, einschließlich der Immunität und Epidemiologie, bedeutet das bakteriophage Problem auch für viele andere Disziplinen<sup>1)</sup> eine Quelle vielfacher Anregungen. In dieser Beziehung muß z. B. die Fermentlehre genannt und speziell auf die Eiweißenzyme hin-

<sup>1)</sup> Auf die Ähnlichkeit der „Bakteriophagie“ mit der „Autolyse“ bei Hefen wurde bereits S. 6 ff. hingewiesen.

gewiesen werden. Speziell auf die Enzymarbeiten von Ehrenberg haben wir mehrfach Bezug genommen und auch die Frage der „Enzyminfektion“ schon gestreift (vgl. auch Twort S. 7). Zum Schluß möchten wir noch an dem Beispiel der Krebsätiologie zeigen, wie stark die Lehre vom bakteriophagen Lysin auch entfernt liegende Disziplinen beeinflussen kann. Wir haben gesehen, daß das Lysin ein Produkt der Bakterienzelle ist und daß es die frische Bakterienzelle wieder seinerseits schädigt. Was nun für die Bakterienzelle gilt, darf in ähnlicher Weise wohl auch für die Zellen im allgemeinen und im besonderen wohl für die Körperzellen angenommen werden (vgl. Otto, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.). Berücksichtigt man nun, daß die Zellschädigung nicht mit einer wirklichen Auflösung der Zelle enden muß, sondern nur zu einer Erkrankung und Abartung der Zelle zu führen braucht, so ist damit eine Brücke geschlagen zu dem Verständnis der Ursache mancher Erkrankungen, bei denen ein bestimmter Erreger bisher vergeblich gesucht wurde.

Doerr hat darauf hingewiesen, daß man dem Träger des bakteriophagen Effektes den Charakter eines Stoffwechselgiftes zuschreiben kann. Er setzt die Tatsache, daß dieses Gift sich immer wieder regeneriert, wenn es den Stoffumsatz der Mikroben in anomale Bahnen gelenkt hat, mit bestimmten Erscheinungen der Physio-Pathologie in Parallele, wie z. B. der cholagogon Wirkung der per os genommenen Galle und der Erscheinung, daß Speichelfermente in die zugeführte Arterie gebracht, die Speicheldrüsen zu gesteigerter Fermentbildung anregen. Er weist ferner darauf hin, daß vielleicht auch die Ätiologie der durch infektiöse, d. h. durch zellfreie, filtrierte Preßsäfte übertragbare Tumoren (Hühnersarkome von Peyton - Rous, Teutschländer) sich nunmehr unschwer durch ein an den erkrankten Zellen regeneriertes Gift erklären lassen.

Von ähnlichen Gedanken geleitet hat der eine von uns (Otto) die These erörtert, daß auch die Umwandlung normaler Körperzellen beim Menschen in entartete Tumorzellen auf ähnliche Vorgänge zurückgeführt werden könne, wie die Entartung der Bakterienzelle. Auch bei der bösartigen Neubildung ist, wie dies F. Blumenthal ausgeführt hat, die Bösartigkeit nicht nur in seinem zerstörenden Zellwachstum, sondern auch in der Abartung der in den Zellen vorhandenen Fermente zu sehen. Aus ähnlichen Gründen hat bereits H. Preiss auf eine Analogie zwischen Entstehung und Neubildungen und bestimmte abnormale Bakterienkulturen hingewiesen. Er führt als Analogon die allen Bakteriologen bekannte Erscheinung an, daß im Rasen älterer Kulturen, der vorher eine glatte Oberfläche besitzt, warzenartige Knötchen auftreten, die den Eindruck eines fremdartigen Körpers, wie einer Neubildung im Organismus, machen. Die Bakterienzellen dieser Knötchen weichen meist morphologisch und biologisch von den normalen Zellen ab. In diesem Analogiebeispiel kann man jetzt eine wertvolle Ergänzung eintreten lassen. Wie Seiffert kürzlich gefunden hat, enthielten die Knötchen aus einer solchen alten Shiga-Kruse-Kultur im Gegensatz zur ursprünglichen Kultur lysoresistente Keime. Ihr Entstehen dürfte also mit dem bakteriophagen Lysin in Beziehung stehen oder gestanden haben. Ist dieses nun ein von entarteten Zellen stammendes, sozusagen „autochthones“ Ferment, so steht nichts im Wege, für die Entstehung von Neubildungen entarteter, mit größerer Vitalität ausgestatteter Körperzellen einen ähnlichen Vorgang anzunehmen. Das Problem der bakterio-

phagen Lyse weist also die Krebsforschung darauf hin, nicht durch das Fahnden nach einem bestimmten Erreger, sondern durch das Studium der übertragbaren Lyse und der durch Autolyse bedingten Zellentartung weitere Aufklärung über die Ätiologie und die Wege zur Therapie der bösartigen Neubildungen zu suchen.

Wir sehen also, daß das Bakteriophagen-Problem nicht allein für die Bakteriologie, sondern auch für viele andere Disziplinen anregend wirken kann. Wenn gleich es für das (nach der Theorie d'Herelles auf den ersten Blick am nächsten liegende) Gebiet der Erforschung ultravisibler Keime bisher keinen direkten Fortschritt gebracht hat und die von d'Herelle behauptete große therapeutische und immunisatorische Wirkung des „Bakteriophagen“ bisher nicht bewiesen ist, so hat die Entdeckung der bakteriophagen Lyse doch größte wissenschaftliche Bedeutung. Ob die wissenschaftliche Tat d'Herelles — wie dies z. B. Françon und Marquézy tun — mit der Entdeckung des Radiums verglichen werden kann, scheint uns allerdings fraglich, wenigstens so lange, als nicht die Existenz des „Bakteriophagen“ bewiesen ist.

Wie wir näher ausgeführt haben, ist die bakteriophage Lyse im Prinzip sicher schon vor d'Herelle bekannt gewesen, aber erst durch die Aufstellung der „Bakteriophagen“-Theorie ist ihr die gebührende Beachtung in der wissenschaftlichen Welt zuteil geworden. Das wird das große Verdienst d'Herelles bleiben, gleichviel, wie die weitere Forschung das Phänomen der bakteriophagen Lyse klären wird.

#### Literatur.

- v. Angerer (1): Klin. Wochenschr. 1922, S. 654.  
 — (2): Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 482.  
 — (3): Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89, Beih. 1922.  
 Ameuille: Ann. de méd. Bd. 9, S. 197. 1921.  
 Appelmans (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 722, 1098. 1921.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 508. 1922.  
 — (3): Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 27, H. 1/2, S. 85—116. 1922.  
 Appelmans und Wage mans: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 738. 1922.  
 Asheshow: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1341, 1343. 1922.  
 Bablet: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1322. 1920.  
 Bachmann und Aquino (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 1108. 1920.  
 — (2): Semana méd. Bd. 39, S. 432. 1922.  
 Bail (1): Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 20, 37, 46.  
 — (2): Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 35—39.  
 — (3): Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 6.  
 — (4): Med. Klin. 1923, Nr. 5.  
 Bail und Watanabe: Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 169 und 362.  
 Beckerich und Hauduroy (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 165, 168, 881. 1922.  
 — (2): Journ. of bacteriol. Bd. 8, S. 163. 1923.  
 Bergstrand: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 489.  
 Boege: Kosmos 1922, H. 5.  
 Borchardt: Klin. Wochenschr. 1923, S. 295, 791.  
 Bordet (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 745. 1921.

- Bordet (2): Brit. med. journ. 1922, II, S. 296.
- Bordet und Ciuca (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1293, 1296. 1920.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 276, 278, 280, 745, 747, 749. 1921.
- (3): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 1095. 1921.
- (4): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 295. 1922.
- (5): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 366. 1922.
- Botez: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 585. 1921.
- Bürgers (1): Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 50, S. 125. Beih. 1911.
- (2): Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 12, S. 567.
- Bürgers, Schermann und Schreiber: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 70, S. 119. 1912.
- Bruynoghe (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 20, 258. 1921.
- (2): Scalpel. 1922, S. 225.
- Bruynoghe und Appelmans (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 96. 1922.
- (2): Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapeut. Bd. 27, H. 1/2, S. 81—84. 1922.
- Bruynoghe und Maisin (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 847. 1921.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 1118, 1122. 1921.
- (3): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 292, 294, 739. 1922.
- Buschke und Harry: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 32.
- Buschke und Langer: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 65.
- Callow (Bessie R.): Journ. of infect. dis. Bd. 30, S. 643. 1922.
- Cančik: Časopis čes. lek. 1923, Nr. 2.
- Chaubaud: Arch. de méd. et de pharm. nav. Bd. 62, S. 203—218. 1922.
- Combiesco: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 17. 1922.
- Conradi und Kurpjuweit: Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1761, 2164, 2228.
- da Costa Cruz (1): Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro 1922.
- (2): Brazil med. Bd. 36, S. 45, 96. 1922.
- Danysz: Ann. de l'inst. Pasteur 1900, S. 641.
- Davison (1): Americ. journ. of dis. of childr. Bd. 23, S. 531. 1922.
- (2): Journ. of bacteriol. 1922, S. 475, 491.
- Debré und Haguena u: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1348, 1368. 1920.
- Doerr: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 30 u. 31.
- Doerr und Berger: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, S. 422. 1923.
- Doerr und Grüninger (1): Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 31, S. 761.
- (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, S. 209. 1922.
- Duclaux: Traité de Mikrobiologie. Bd. 2, S. 721. 1898—1901.
- Dumas: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1314. 1920.
- Effront: Moniteur Scientifique, Quesneville 1905, Nr. 763, S. 485.
- Ehrenberg (1): Die Naturwissenschaften 1922, S. 20.
- (2): Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 46, S. 367, 471. 1906.
- (3): Biochem. Zeitschr. Bd. 128, S. 431. 1922.
- Ehrenberg und Loewenthal: Klin. Wochenschr. 1923, S. 81, 696.
- Eichhoff (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 756.
- (2): Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 41, S. 2066.
- Eijkmann (1): Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 37, S. 436. 1904.
- (2): Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 499.
- (3): Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 41, S. 367, 471. 1906.
- (4): Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 265.
- Eliava: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 139. 1921.
- Eliava und Pozerski (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 708. 1921.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 139. 1921.
- Ellis: Brit. med. journ. Bd. 2, S. 289ff. 1922.

- Emmerich und Löw: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 31. 1899.
- Emsmann: Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1922, S. 124.
- Euler und Lindner: Chemie der Hefe und der alkoholischen Gärung. Leipzig: Akad. Verlagsbuchhandlung 1915.
- Fabry: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 369. 1922.
- Faltin: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 46, S. 6, 109, 222. 1908.
- Ficker: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 29, S. 1. 1898.
- Fleming (1): Proc. of the roy. soc. biol. science 1922, S. 252.
- (2): Brit. med. journ. 1922, S. 306; Disk.-Bem. Glasgow.
- Fleming und Allison: Proc. of the roy. soc. biol. science Bd. 94, S. 142.
- (2): Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 3, H. 5, S. 252. 1922.
- Françon und Marquézy: Bull. méd. Jg. 36, S. 33. 1922.
- Frankland: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 19, S. 393. 1895.
- Friedemann: Die Naturwissenschaften 1921, H. 50.
- Friel: Lancet Bd. 1, S. 251. 1922.
- Gamaleia: Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I., Orig. Bd. 26, S. 661. 1899.
- Gildemeister (1): Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 79, S. 49. 1917.
- (2): Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 46, S. 1355.
- (3): Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89, S. 181. 1922.
- Gjorup: Hop. Tid. Bd. 64, S. 214, 234. 1921.
- Gottschlich: Kolle-Wassermann, 2. Aufl., Bd. 1, S. 30, 128. 1912.
- Gottschlich und Weigang: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 20, S. 376. 1895.
- Gratia (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 25, 275, 750, 753, 755. 1921.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 25, 251. 1921.
- (3): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 276. 1922.
- (4): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 90. 1922.
- (5): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 18, S. 192, 217. 1920/1921.
- (6): Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 115, 1921; Bd. 35, S. 287. 1922.
- (7): Brit. med. journ. 1922, Nr. 3216, S. 290.
- Gratia und Jaumain (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 880, 882. 1921.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 519. 1922.
- (3): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 99. 1922.
- Gratia und de Namur: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 364. 1922.
- v. Gruber: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89. Beiheft. 1922.
- Hajós: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 88, Orig., S. 583—585. 1922.
- Hankin: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 10, S. 511. 1896.
- Hauduroy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 964, 1089. 1922.
- Hehewerth: Arch. f. Hyg. Bd. 39, S. 321. 1901.
- Hellström: Arch. f. Gynäkol. Bd. 63, Nr. 3. 1901.
- d'Herelle (1): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 165, S. 373. 1917.
- (2): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 167, S. 970. 1918.
- (3): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 168, S. 631. 1919.
- (4): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 169, S. 817, 932. 1919.
- (5): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 170, S. 72. 1920.
- (6): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 99. 1921.
- (7): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 81, S. 1160. 1918; Bd. 82, S. 1237. 1919.
- (8): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 52, 97, 247, 1318, 1320. 1920.
- (9): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 339, 384, 538, 863, 908. 1921.
- (10): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 767. 1921.
- (11): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 360, 464, 477, 663. 1922.

- d'Herelle (12): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 665. 1922.  
 — (13): Le Bactériophage. Son rôle dans l'immunité. Paris 1921.  
 — Deutsch von R. Pfreimbter, W. Sell und L. Pistorius. Braunschweig 1922.  
 — (14): Presse méd. 1921, S. 462.  
 — (15): Nature, Paris 1921, Bd. 498, S. 219.  
 — (16): Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1921, S. 664.  
 — (17): Brit. med. journ. Bd. 2, S. 289. 1922.
- d'Herelle und Eliava: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 719. 1921.  
 Bd. 85, S. 701. 1921.
- d'Herelle und Pozerski: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 1011. 1921.  
 Hilsun: zit. bei Eijkmann.
- Howard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1204, 1266. 1920.
- Huntemüller: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10.
- Jacobsthal: Zeitschr. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89,  
 Beih. 1922.
- Janzen und Wolff: Verslagen d. Afdeeling Natuurkunde, Königl. Akad. d. Wiss., Amsterdam,  
 Tl. 31, Nr. 3—4, S. 78. 1922; Nr. 5—6, S. 259—262. 1922.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1087. 1922.  
 — (3): Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk. Bd. 66 II, S. 1818. 1922.  
 — (4): Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. und Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 90  
 S. 6 u. 41.
- Jaumain: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 790. 1922.
- Jaumain und Meuleman: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 362. 1922.
- Immendorf: Inaug.-Diss. Hannover 1923, Tierärztl. Hochschule.
- Jötten: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89.  
 Beih. 1922.  
 — (2): Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 44.
- Izar: Folia med., Neapel, Bd. 8, S. 1—3. 1922.
- Kabelik, Tomásek und Bouček (Biologické listy 1922, S. 116): Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie,  
 Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 74, Nr. 13—14. 1922.
- Kabeshima: Cpt. rend. hebdom. de l'acad. des sciences Bd. 169, S. 1061. 1919. Bd. 170,  
 S. 71. 1920.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 219. 264. 417. 1920.
- Kantorowicz: Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 897.
- Klein: Arch. f. Hyg. Bd. 45, S. 117. 1902.
- Klimmer und Haupt: Tierärztl. Rundschau 1922, S. 273.
- Kraus und Gomez: Brazil. med. 1922, Nr. 43.
- Kraus und Marrey: Brazil. med. 1922, S. 227.
- Krauthauer: Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1922.
- Krencker: Inaug.-Diss. Straßburg 1903.
- Kropveld: zit. nach Janzen und Wolff.
- Kruse (1): Allgemeine Mikrobiologie, Leipzig 1910, S. 160.  
 — (2): Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 685.
- Kruse und Pansini: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 11, S. 279. 1892.
- Kuhn: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 89. Beih. 1922.
- Kuttner (Ann.): (1): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 18, S. 158, 222. 1920—1921.  
 — (2): Journ. of bacteriol. Bd. 5, Nr. 1, S. 49. 1923.
- Ledingham: Brit. med. journ. 1922, Nr. 3216. S. 297.
- Lemos Monteiro: Brazil. med. 1922, S. 297.
- McLeod: Brit. med. journ. 1922, Nr. 3216, S. 299.
- McLeod und Govenlock: Lancet Bd. 200, S. 901. 1921.
- Lisbonne und Carrère: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 569. 1922;  
 Bd. 87, S. 1011, Nr. 32. 1922.
- Lisbonne, Boulet und Carrère: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 340.  
 1922; Bull. de la soc. des sc. med. et biol. de Montpellier Bd. 3, S. 229. 1921—1922.
- Lode: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 33, Nr. 3.  
 1903.



- Lord und Nye: Journ. of exp. med. Bd. 30, S. 389. 1919.
- Machado und da Costa-Cruz: Brazil med. Bd. 35, II, S. 347. 1921.
- Maisin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 467, 468, 755. 1921.  
— (2): Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 26, S. 215. 1922.
- Maitland: Brit. journ. of exp. pathol. Bd. 3, S. 171. 1922/1923.
- Malfitano: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 131, S. 295. 1900.
- Malfitano und Strada, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1905, Nr. 25.
- Manteufel (1): Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 11, S. 313.  
— (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 57, S. 337. 1907.
- Marcuse: Zentralbl. f. Bakteriol. u. s. w, Abt. I, Ref. Bd. 74 S. 386.
- Marmorek: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 16, S. 172. 1902.
- Meuli: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 99, H. 1. 1923.
- Metalnikow: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 667. 1920.
- Mießner und Baars: Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1922, Nr. 16.
- Miquel: zit. bei Eijkmann.
- Müller: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 20, S. 245. 1895.
- Nakamura: Wien. klin. Wochenschr. 1923, S. 86.
- de Necker (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 742. 1921.  
— (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 736; Bd. 87, S. 1247. 1922.
- Oebius: Med. Klin. 1906, S. 598.
- Oehler: Med. Klin. 1921, S. 475.
- Okuda: Wien. klin. Wochenschr. 1923, S. 125.
- Otto (1): Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 86, Beih. 1922.  
— (2): Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1923, Nr. 8.  
— (3) Rev. médica de Hamburgo. 1923, Nr. 1.
- Otto und Munter (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 52.  
— (2): Zeitschr. f. Hyg. Bd. 98, S. 302. 1922.  
— (3): Handbuch Kraus-Uhlenhuth, Bd. 2.
- Otto, Munter und Winkler: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 118. 1922.
- Otto und Winkler: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12.
- Passini: Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 627.
- Paolucci: Rif. med. Jg. 36, Nr. 30, S. 662. 1920.
- Perazzi: zit. nach Françon und Marquézy.
- Pettit: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1548. 1920.
- Pfreimbter, Sell und Pistorius: Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 495.  
(Siehe auch unter d'Herelle.)
- Philibert: Rev. de path. comparée 1921, Nr. 192 (zit. nach Françon und Marquézy).
- Pico (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 1106. 1922; Bd. 87, S. 685, 687, 826, 836. 1922.  
— (2): Sem. med., Buenos Aires Bd. 29, S. 415, 675. 1922.
- Piorkowski: Med. Klin. Nr. 15, S. 474. 1922.
- Pock-Steen: Ugesk. f. Laeger, Kopenhagen Bd. 84, S. 319. 1922.
- Polettini: Patologica Jg. 14, Nr. 320, S. 157. 1922.
- de Poorter und Maisin: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. Bd. 25, S. 473. 1921.
- Prausnitz: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 89, Beih. S. 187. 1922.  
— (2): Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 33.
- Puntoni: Ann. d'ig. Bd. 30, S. 643. 1920; Bd. 31, S. 250. 1921.
- Putter und Vallen: Klin. Wochenschr. Bd. 8, S. 339. 1923.
- Rahn: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 16, S. 417, 609. 1906.
- Remlinger und Nouri: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 361. 1908.
- Rhodes: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 7, S. 288. 1922.
- Richaud: Journ. de pharm. et de chim. Bd. 25, S. 429—436. 1922.
- Rimpau: Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 51.  
— (2): Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16.
- Rolly: Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1753.

- Rossi: N. eecolani, Turin Bd. 26, S. 381, 416, 441. 1921.  
 Roux: Allgemeine Biologie. 1915.  
 Saldanha: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 623. 1922.  
 Salkowski: Die deutsche Klinik am Ausgang des 20. Jahrhunderts, Bd. 2, S. 147. 1907.  
 Salimbeni (1): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 1240. 1920.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1545. 1920.  
 Schlossberger: Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. Bd. 4, H. 7, S. 403. 1922.  
 — (2): Umschau 1922.  
 Seiffert (1): Med. Klin. 1922, Nr. 31, 34, 35.  
 — (2): Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89, Beih., S. 195. 1922.  
 — (3): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 98, 1922.  
 Thiroux: Ann. de méd. et de pharm. colon. Bd. 19, S. 209. 1921.  
 Turro (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 290. 375. 1920.  
 — (2): Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 20, Nr. 3, S. 376—390. 1922.  
 Twort (1): Lancet Bd. 2, S. 1241. 1915.  
 — (2): Brit. med. journ. 1922, Nr. 3216, S. 293.  
 Ungermann: Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt Bd. 51, S. 180. 1918.  
 de Waele: Zeitschr. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 50, S. 40. 1909.  
 Walbum: Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 367.  
 v. Wassermann und Ficker: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 23, S. 1159.  
 Watanabe (1): Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 43, S. 522.  
 — (2): Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3, S. 53; Nr. 27, S. 603.  
 — (3): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., 1923.  
 Weinberg und Aznar: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 833. 1922; Bd. 87, S. 136. 1922.  
 Weleminsky: Zeitschr. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89. Beiheft.  
 Werthemann: Arch. f. Hyg. Bd. 91, S. 255. 1922.  
 Wolff und Janzen: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1087. 1922.  
 Wolff: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 66, I, S. 479. 1922.  
 Wollmann (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1478. 1920.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 3, 7. 1921.  
 Wollmann und Goldenberg: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 772. 1921.  
 Wollstein: Journ. of exp. med. Nr. 34. S. 467, 1921.  
 Woodcock: Journ. of the roy. army med. corps Bd. 39, S. 243—260. 1922.  
 Zingher: Proc. of the New York pathol. soc. Bd. XXI, S. 2. 1921.

# II. Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung).

Von

W. Pfannenstiel-Frankfurt a. M.

## Inhalt<sup>1)</sup>.

	Seite
<b>Vorwort.</b> . . . . .	104
<b>I. Agglutination.</b> . . . . .	105
Erste Versuche S. 105. Arloing-Courmontsche Tuberkelbacillenagglutination S. 105. Kochsche Tuberkelbacillenagglutination S. 106. v. Behringsche Agglutination S. 106. Weitere Verbesserungsversuche der Agglutinationsmethoden bei Tuberkulose S. 107. Anwendung und Beurteilung der älteren Methoden S. 107. Hereditäre Agglutininübertragung S. 109. Auftreten der Agglutinine im Verlauf der Tuberkulose S. 110. Diagnostischer Wert S. 110. Agglutination bei lokalisierter Tuberkulose S. 110. Agglutinationsstärke und Prognose S. 110. Einfluß spezifischer Therapie auf die Agglutination S. 112. Agglutininbildung durch chemische Einflüsse S. 112.	
Differenzierungsversuche der säurefesten Bakterien mittels Agglutination im Tierversuch S. 113. Tuberkuloseagglutinine in Tuberkuloseimmuneris S. 114. Agglutininbildung im gesunden tierischen Organismus S. 116.	
Neuzeitliche Agglutinationsverfahren . . . . .	116
a) Di Cristina und Leone S. 116. b) W. Fornet S. 116. c) Larson, Nelson und Chang S. 119.	
Säureagglutination S. 119.	
Agglutination bei Lepra . . . . .	120
<b>II. Präzipitation.</b> . . . . .	120
Ältere Verfahren S. 121. Verfahren nach Bonome S. 121. Weitere Präzipitationsversuche S. 122. Hollaendersche Überschichtungsprobe S. 124. Präzipitation des Gesamtblutes S. 124. Präzipitation bei Lepra S. 124.	
Flockungsreaktionen . . . . .	125
<b>III. Komplementbindungsverfahren.</b> . . . . .	126
Erste Versuche . . . . .	126
Differenzierungsversuche der säurefesten Bakterien . . . . .	126
Komplementbindung und Tuberkuloseimmunität . . . . .	130

---

<sup>1)</sup> In den einzelnen Abschnitten wird im allgemeinen die chronologische Reihenfolge der Publikationen innegehalten. Die gesamte Literatur ist am Schlusse der Arbeit alphabetisch zusammengestellt. Bei mehreren Publikationen eines Autors entsprechen die hinter dem Namen angebrachten Ziffern den korrespondierenden Nummern der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten des Autors.

	Seite
Antituberkulin . . . . .	130
Antituberkulin und Tuberkulinüberempfindlichkeit S. 130. Beanstandungen der Wassermannschen Versuche S. 132. Komplementbindende Antikörper bei Augenerkrankungen S. 132. Antituberkulin im Blut Tuberkulöser S. 133. Antituberkulin und Cutanprobe S. 133. Antikörpererzeugung im nichttuberkulösen Organismus S. 134. Spontanes Vorhandensein von Antituberkulin im gesunden Organismus S. 136. Unspezifische Faktoren bei der Komplementbindung gegen Alttuberkulin S. 136.	
Wirkung der Lipoide und Fette des Tuberkelbacillus im Komplementbindungsversuch . . . . .	137
Fettantikörper S. 138. Serumlipase und Tuberkulose S. 140.	
Wassermannsche Reaktion und Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen S. 140. Komplementbindung mit Diphtherieantigen bei Tuberkulose S. 142. Tuberkulosekomplementbindung bei Hautkrankheiten und Malaria S. 143. Experimentelle Differenzierung der Tuberkulose- und Luesreaktionskörper S. 143. Verhinderung des Komplementbindungsvorganges durch gewisse Sera S. 144. Komplementgehalt im Serum Tuberkulöser S. 145.	
Antigen- statt Antikörpernachweis . . . . .	146
Nach Marmorek S. 147. Nach Debré und Paraf S. 148. Mittels verschiedener Immunsera S. 148.	
Beziehungen der Tuberkuloseantikörper und -antigene zueinander S. 148. Hereditäre Übertragung der komplementbindenden Antikörper S. 149.	
Praktische Anwendung der Komplementbindungsmethode in der Klinik der Tuberkulose unter Verwendung von folgenden Antigenen . . . . .	150
Alttuberkulin S. 150. Bacilläre Antigene S. 153. Extrakte aus tuberkulösem Gewebe S. 159. Extrakte aus Tuberkelbacillen S. 160. Calmette-Antigen B 1 und B 2 S. 160. Cobragift-Aktivierungsreaktion S. 162. Tuberkelbacillensextrakt-Antigen nach Petroff S. 163. Methylalkoholextrakt-Antigen nach Boquet und Nègre S. 164. Neueste Versuche mit Extraktantigenen S. 166. Partialantigene S. 166. Entfettete Tuberkelbacillen als Antigene S. 167.	
Besredka-Antigen . . . . .	169
Beziehungen der Komplementbindung zur Agglutination und Präcipitation S. 180.	
Tabelle der mit den verschiedenen Antigenen erzielten Erfolge	182
Beziehungen zum opsonischen Index S. 184.	
Komplementbindung bei Lepra. . . . .	184
<b>Schlußwort.</b> . . . . .	190
<b>Nachtrag.</b> Tuberkulose-Antigen nach v. Wassermann . . . . .	197

## Vorwort.

Die zahlreichen Arbeiten aus neuerer Zeit über Serodagnostik bei Tuberkulose, insbesondere von französischen und amerikanischen Forschern, haben das Interesse für Immunreaktionen bei Erkrankungen, welche durch säurefeste Stäbchen hervorgerufen werden, wieder in den Vordergrund des Interesses gerückt. Es ist begreiflicherweise ein lang gehegter Wunsch, eine Methode auszuarbeiten, die, ähnlich der Wassermannschen Reaktion bei Syphilis, ein sicheres Kriterium für die Diagnose der Tuberkulose darstellen könnte. In Anbetracht der relativ spärlichen und vielfach ablehnenden Veröffentlichungen deutscher Wissenschaftler über dieses wichtige Gebiet, habe ich es unternommen, die gesamte Literatur, soweit sie mir zugänglich war, über die Hauptreaktionen der Sero-

diagnostik bei Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) einer umfassenden Studie zu unterziehen und in möglichst knapper und übersichtlicher Weise zusammenzustellen.

## I. Agglutination.

**Erste Agglutinationsversuche mit Tuberkelbacillen.** Die ersten serodiagnostischen Versuche bei der Tuberkulose beschränkten sich auf das Agglutinationsverfahren. In enger Anlehnung an die Technik der Gruber - Widalschen Typhusagglutination gelang es zuerst I. Ferran (1) (2) im Jahre 1897, in gewöhnlicher Bouillon gezüchtete menschliche Tuberkelbacillen in gleicher Weise wie Vogeltuberkelbacillen durch das Serum spezifisch immunisierter Maultiere und Esel zu agglutinieren. M. Dubard bestätigte die Versuche Ferrans, maß ihnen jedoch, ohne nähere Angabe seiner Gründe, wenig Bedeutung zu.

**Arloing-Courmontsche Tuberkelbacillenagglutination.** Fast gleichzeitig (1898) begannen S. Arloing und P. Courmont (1—16) über Tuberkelbacillen-Agglutinationsversuche zu berichten. Den französischen Forschern war es durch eine besondere Technik gelungen, Tuberkelbacillen, welche bekanntlich auf flüssigen Nährböden sonst nur Oberflächenwachstum zeigen, derart zu verändern, daß sie Glycerinbouillon gleich anderen Bakterien diffus trübten.

Technik der Gewinnung homogen wachsender Tuberkelbacillenkulturen. Die Gewinnung solcher homogen wachsender Kulturen geschah in folgender Weise: Die zur Agglutination bestimmten Tuberkelbacillienstämme wurden zunächst auf Glycerinkartoffeln gezüchtet; sobald sich auf der am Boden der Röhrcchen stehenden Flüssigkeit ein feines Häutchen gebildet hatte, wurde dieses durch leichtes Aufschütteln versenkt. Die Prozedur wurde so lange wiederholt, bis die Bodenflüssigkeit gleichmäßig getrübt erschien. Diese wurde dann mit steriler Pipette in kleinen Mengen in 5—6 proz. Glycerinbouillon übertragen und die Kölbchen täglich geschüttelt, um jegliches Oberflächenwachstum zu verhindern. Nach einigen weiteren Bouillonpassagen und immer wiederholtem Schütteln gelang es schließlich, die Kulturen an ein völlig homogenes Wachstum zu gewöhnen, welches sie auch nach weiteren Passagen beibehielten. Es war also durch einen technischen Kunstgriff gelungen, die Verklumpung der normalerweise wegen ihres hohen Fett- und Lipoidgehaltes stark adhärenenten Tuberkelbacillen, welche sich zu Agglutinationsversuchen nicht eignen, zu verhindern. — Nach A. Calmette (4) gelingt es auch durch Züchtung von Tuberkelbacillen auf Glycerinkartoffeln, denen Rindergalle zugesetzt wurde, sowie durch Verreibung von Tuberkelbacillen im Achatmörser unter Zusatz von Rindergalle oder Eigelb oder Lecithinlösung oder selbst auch stark alkalischer Flüssigkeiten, homogene Bakterienemulsionen zu erhalten. (Hinsichtlich der Technik von Besredka zur Gewinnung homogener Tuberkelbacillenkulturen vgl. S. 169.) A. Vandremmer (2) beobachtete auch in Kartoffelbouillon ohne Glycerinzusatz bereits 48 Stunden nach der Einsaat homogenes Wachstum von Tuberkelbacillen. E. Boecker (2) erzielte ebenfalls homogenes Wachstum von Tuberkelbacillen in Glycerinbouillon mit Eidotterzusatz sowie in Aufschwemmungen fein ver-

riebener, durch ein Sieb gepreßter Kaninchenleber in 2proz. Glycerinlösung, außerdem auch in sterilisierter Kuhmilch.

Agglutinationsmethodik nach Arloing und Courmont. Arloing und Courmont glaubten in ihrem homogen wachsenden Tuberkelbacillenstamm ein brauchbares Diagnostikum für die Tuberkulose gefunden zu haben. Zur Agglutination wurde eine kleine Menge von einer gut homogen gewachsenen 4—5 Wochen alten Kultur mit 50—60 Teilen steriler Kochsalzlösung verdünnt und von dieser Verdünnung in 4 kleine Röhrchen je 5, 10, 20 und 25 Tropfen gegeben. Außer in das letzte Röhrchen, welches als Kontrolle diente, wurde je ein Tropfen des zu prüfenden Patientenserums hinzugefügt. Die erste Ablesung der Agglutination erfolgte nach 3—5 Stunden, die endgültige nach 12—16 Stunden. Für diese galt als maßgebend makroskopisch sichtbare Bildung eines Niederschlages. Nach den Angaben von Arloing und Courmont (3) agglutinierten Tuberkulosesera den homogenen Stamm in Verdünnungen von 1:5 bis 1:20 (1. bis 3. Röhrchen), Sera Nichttuberkulöser dagegen nur bis zu 1:5 (1. Röhrchen). Bei klinisch festgestellter Tuberkulose war die Reaktion in 87,9%, bei chirurgischer Tuberkulose sogar in 100%, bei Tuberkuloseverdacht in 34,9%, bei Fehlen tuberkulöser Symptome und anscheinend Gesunden in 26,8% der Fülle positiv. Arloing und Courmont (5) (6) nehmen an, daß auch bei den anscheinend Gesunden mit positivem Agglutinationsvermögen eine klinisch nicht feststellbare Tuberkuloseinfektion möglicherweise vorliegen könne. M. Buard (1—4) sowie A. C. M. T. Monmayou verwandten anstatt Serum aus der Fingerbeere auf steriles Papier getropftes Patientenblut, welches sie eintrocknen ließen und zur Agglutination von homogen wachsenden Tuberkelbacillen in der gleichen Menge sterilen Wassers lösten. 2—3 Tropfen dieser Lösung vermochten, wenn es sich um das Blut Tuberkulöser handelte, im allgemeinen bereits nach 15—20 Minuten einen Tropfen einer 4—16 Tage alten Kultur homogener „beweglicher“ Tuberkelbacillen zu agglutinieren.

Die in zahlreichen Publikationen von Arloing und Courmont (1—16) veröffentlichten Erfolge ihres Agglutinationsverfahrens bei der Prüfung menschlicher und tierischer Tuberkulosesera wurden mit Enthusiasmus in Frankreich aufgenommen und von einer großen Reihe von Autoren mehr oder weniger bestätigt (G. Buard, Mongour und Buard, Rothamel, A. C. H. T. Monmayou, H. Clément, S. Ferré und Mosny, Nebelthau, E. Bendix, D. L. Edsall, van Bogaert und Klynens, Feitu, F. Widal und Le Sourd, G. Carrière, Ascoli und de Grigorio, F. Widal und Ravaut, Marzagalli und Caffarena, E. Hawthorn, A. Descos, M. J. Froment, P. Courmont und M. Potet, Lagriffoul und Pagès, Caffarena, H. J. Nicolas und P. Courmont, G. Humbert, F. Rosenberger, J. Siegenbeek van Heukelom, P. Scherrer, G. Massini u. a.).

**Tuberkelbacillen-Agglutinationsverfahren nach Rob. Koch und E. v. Behring.** Während in Frankreich von der neuen Reaktion viel Aufhebens gemacht wurde, suchten in Deutschland Robert Koch und E. v. Behring den wissenschaftlichen und praktischen Wert der Agglutination bei Tuberkulose durch andere Verfahren zu ergründen. Robert Koch (1) gelang es 1901, in einer grundlegenden Arbeit nachzuweisen, daß ein hochwertiges Tuberkuloseimmenserum Tuberkelbacillen und andere Säurefeste zu agglutinieren imstande

war. Für diagnostische Zwecke empfahl Robert Koch (2) mechanisch zertrümmerte Tuberkelbacillen zu benutzen. Die zu Staub zerriebenen Bacillen schwemmte er in 100facher Menge Carbol Kochsalzlösung auf, zentrifugierte 6 Minuten lang und verwandte die Aufschwemmung in 10 000 facher Verdünnung zur Agglutination. Einen großen praktischen Wert maß er jedoch der Reaktion nicht bei.

E. v. Behring stellte seinerseits ein Diagnostikum zu Agglutinationszwecken in der Weise her, daß er abgetötete, im Achatmörser verriebene Tuberkelbacillen in alkalischem Wasser emulgierte (1 Liter  $\frac{1}{2}$ proz. Natronlauge auf 10 g getrocknete und zerkleinerte Bacillen) und 8 Tage lang bei 37° stehen ließ. Diese abgetöteten emulgierten Tuberkelbacillen wurden in gleicher Weise wie lebende agglutiniert.

**Weitere ältere Verfahren.** E. Hawthorn (2—5) glaubte, bessere Resultate mit dem Arloingschen Stamm zu erzielen, wenn er ihn in Peptonwasser züchtete. H. Vincent (1), welcher indessen statt des Arloingschen Stammes einen anderen Tuberkelbacillienstamm in Peptonwasser zu homogenem Wachstum brachte, erhielt bei dieser Modifikation unspezifische Agglutination seiner Kultur durch Sera Tuberkulöser sowie Nichttuberkulöser. A. Köppen stellte durch Verseifung von emulgierten Tuberkelbacillen mittels Kalilauge eine Agglutinationsflüssigkeit her. L. Karwacki (2) verwandte eine Testflüssigkeit analog dem Fickerschen Typhusdiagnostikum, mit welcher er bessere Agglutination erhielt, als nach der Arloing-, Koch- und Behringschen Methode. Karwacki glaubte seine Testflüssigkeit auch zur Differenzierung des Typus humanus und bovinus benutzen zu können. Auch durch tuberkulösen Eiter und durch Tuberkulosesputum erzielte Karwacki (3) (4) Agglutination homogenisierter menschlicher Tuberkelbacillen. Das Sputum ließ er 24 Stunden bei 50—55° absetzen, die dann überstehende klare Schicht agglutinierte nach seinen Angaben Tuberkelbacillen in Verdünnungen von 1:10 bis 1:500. G. Shibayama entfettete Tuberkelbacillen zu Agglutinationszwecken durch tagelanges Schütteln abfiltrierter gewaschener Bouillonkulturen in Alkohol und Äther. Die im Exsiccator getrocknete Masse wurde mit Formalin oder phenolhaltiger Kochsalzlösung im Mörser verrieben und war dann völlig homogen. Kogjen, sowie Kitagima (zit. bei Kiyokawa) suchten durch mehr oder weniger intensive Maceration der Tuberkelbacillen mittels Laugebehandlung und Kochen agglutinable Bacillen zu erhalten.

**Anwendung und Beurteilung der älteren Agglutinationsmethoden.** Die Agglutinationsflüssigkeiten von Robert Koch und E. v. Behring fanden nur wenig praktische Anwendung. E. Romberg (1) hielt die deutschen Agglutinationsverfahren für wenig wertvoll, da auch Sera einwandfrei Nichttuberkulöser positiv agglutinierten. Er zog die Behringsche Emulsion der Kochschen wegen ihrer größeren Dichtigkeit vor. A. E. Wright mißt bei der pathologisch-anatomisch meist in mehr oder weniger lokalisierten Herden auftretenden Tuberkulose der Agglutination nach Arloing und Koch eine geringe diagnostische Bedeutung zu gegenüber den Agglutinationsverfahren bei vorwiegend septikämisch verlaufenden Erkrankungen wie Typhus und Maltafieber. Marzagalli und Caffarena, sowie Siegenbeeck van Heukelom sehen in der Kochschen Methode kein echtes Agglutinationsverfahren, sondern vielmehr eine

Proteinsubstanzfällung. Sie ziehen daher die „echte“ Arloing - Courmontsche Agglutination mit lebenden Bacillen dem Kochschen Verfahren vor. A. N. Schkarin hält die Kochsche und Arloing - Courmontsche Agglutinationsmethode bei Verwendung von stärkeren Verdünnungen (1:75 und 1:100) für durchaus brauchbar. Er fand bei Skrofulose in 62,5%, bei klinisch nachweisbarer Tuberkulose in 78,9% der Fälle positive Agglutination, bei anderen Krankheiten, sowie exsudativer Diathese fast stets negative Resultate. P. Rissling prüfte die Kochsche Agglutination mit Rinderserum. Wegen der häufigen Spontanagglutination empfahl er ebenfalls stärkere Verdünnungen anzuwenden. O. Grüner stellte fest, daß die Agglutination nach Robert Koch bei tuberkulösen und bei durch Obduktion als nicht tuberkulös erkannten Rindern wahllos positiv ausfiel. P. H. Römer und K. Joseph ziehen die Überempfindlichkeitsreaktionen den Agglutinations- und Komplementbindungsmethoden vor, da die Agglutinine und komplementbindenden Antikörper, welche zweifellos im Serum mit Tuberkelbacillen immunisierter Tiere vorhanden sind, sich häufig dem Nachweis gänzlich entziehen können.

Ablehnung des französischen Agglutinationsverfahrens. C. Fränkel betrachtete die Arloing - Courmontsche Agglutination als unspezifisch, da auch Sera Typhöser positiven Ausfall der Reaktion bewirkten, während 6 Sera von 7 zweifellos tuberkulösen Patienten mit Bacillenbefund im Auswurf negative Agglutination zeigten. Ebenso ablehnend äußerten sich M. Beck und L. Rabinowitsch (1—3), welche bei nichttuberkulösen Seris sogar häufiger positive Reaktion als bei tuberkulösen erzielten. Den Wert der Agglutination bei Tuberkulose wegen der Inkonstanz des Ausfalls der Reaktion ablehnend, äußerten sich des weiteren: A. Dieudonné, I. Horcicka, P. Ruitinga, F. v. Gebhardt und A. v. Torday, A. Ilvento, de Nobele und Ch. Beyer, F. Thellung, Eisenberg und Keller (mit einem Sektionsmaterial von 81 Fällen), G. Marchetti und P. Stefanelli (2), J. Gescheit, E. Shebrowsky, H. M. Kinghorn und D. C. Twichell (1), O. Roepke, Roepke und Sturm, M. Klimmer, I. v. Szaboky (2), H. Sahli, E. Löwenstein (3), A. Calmette (4), Bandelier und Roepke und viele andere.

Eine Reihe von Einwänden wurde gegen die Arloingsche Methode gemacht. M. Ficker z. B. hielt einen Vergleich der bisher publizierten Resultate für nicht möglich, da eine größere Keimzahl in der zur Agglutination verwandten Kultur den Wert des Serums als niedriger vortäuschen könne. v. Gebhardt und v. Torday fanden, daß die Arloingschen Emulsionen leicht trübe werden und dann zu Fehlschlüssen Anlaß geben. L. Karwacky und W. Benui wiesen auf die Variabilität der zu den Testflüssigkeiten verwandten Kulturen hin, durch welche sich ganz verschiedene Agglutinationswerte ergeben können. de Grazia (1) (2) vermochte mit dem Serum Tuberkulöser auch andere Bakterien zu agglutinieren, z. B. Staph. aureus, Diphtherie- und Typhusbacillen, B. coli und Choleravibrionen; außerdem zeigte normales Meerschweinchen-, Kaninchen-, Lämmer- und Pferdeserum oft hohes Agglutinationsvermögen gegenüber Tuberkelbacillen. de Nobele und Beyer, gelang es mit Seris junger Tiere, welche nicht tuberkulös waren oder refraktär gegen Tuberkulose sind, sowie auch mit Seris von Gichtleidenden, Typhösen und anderen sicher nichttuberkulösen Kranken positive Arloingsche Agglutination zu erzielen, während der negative Ausfall der Reaktion keinen



Beweis für das Nichtbestehen einer tuberkulösen Infektion lieferte. In den angegebenen Verdünnungen von 1:10 und 1:20 halten de Nobele und Beyer ebenso wie A. Moeller (1) und viele andere die Reaktion für durchaus unspezifisch. V. Masius und L. Béo glauben, daß zwar ohne Infektion keine Agglutination auftreten könne, beim Menschen jedoch auch bei Grippe und Pneumonie sich positive Reaktionen finden. G. Marchetti und P. Stefanelli (1—3) messen nur dann der Reaktion eine Bedeutung zu, wenn sie innerhalb der ersten 6 Stunden positiv wird. Auch sie fanden positive Agglutination bei Typhus und anderen Infektionskrankheiten. Auch Arloing und Courmont (13) beobachteten fast regelmäßig Tuberkelbacillenagglutination durch Typhussera, jedoch stand diese Agglutination nach ihren Angaben in keinem Verhältnis zu der Stärke der Widalschen Reaktion.

**Positive Typhusagglutination mit Seris Tuberkulöser.** Umgekehrt erhielt E. Kreucker mit dem Serum von 26 Tuberkulosefällen 8mal ausgesprochene positive Widalsche Typhusagglutination. O. Roth, welcher ebenfalls durch Serum Tuberkulöser in einzelnen Fällen mit dem Fickerschen Typhusdiagnostikum positive Agglutination erzielte, glaubt jedoch, daß es sich hierbei um eine Mischinfektion ohne manifeste Typhuserscheinungen handeln könne. Positive Typhusagglutination bei Tuberkulose beobachteten ferner Bredow, Péchère und Heyer (zit. bei Roth) u. a. P. Courmont und A. Dumas leugnen, daß Beziehungen zwischen der Typhusagglutination und den Seroreaktionen bei der Tuberkulose bestehen.

**Agglutination von Tuberkelbacillen bei durch Ferransche „Alpha“-Bacillen hervorgerufenen Erkrankungen.** J. Ferran (3), welcher annimmt, daß der Tuberkelbacillus einen Entwicklungsgang im menschlichen Organismus durchmacht, zu dessen Beginn er als sog. nichtsäurefester „Alpha“-Bacillus auftritt, welcher eine Reihe mangelhaft definierbarer Krankheitserscheinungen hervorzurufen imstande sei, will mit Seris solcher Initialkranker lediglich Agglutination toter oder in ihrer Virulenz abgeschwächter Tuberkelbacillen beobachtet haben.

**Übertragung des Agglutinationsvermögens von Mutter auf Kind.** Bei Neugeborenen fand E. Romberg (2) die Agglutination von Tuberkelbacillen stets negativ. Das gleiche beobachteten A. Descos, de Nobele und Beyer (bei Säuglingen und jungen Kälbern), E. Christensen, sowie B. Salge, welcher auch im Nabelschnurblut ebenso wie F. Rosenberger (2) niemals das Vorhandensein von spezifischen Agglutininen bei Tuberkulose feststellen konnten. F. Rosenberger (2) sowie Lagriffoul und Pagès glauben dennoch, daß Agglutinine der Mutter, falls solche in größerem Überfluß vorhanden sind, auf den Foet übergehen und sogar von diesem selbst bei schwerer Tuberkulose gebildet werden können. Die Übertragung der für Tuberkulose spezifischen Agglutinine kann nach F. Figari auch durch die Milch erfolgen. A. Fedeli (2) berichtet, daß bei Behandlung trächtiger Meerschweinchen mit Maraglianoserum die neugeborenen Jungen im Gegensatz zu den Muttertieren in ihrem Serum keine oder nur sehr wenig Agglutinine gegen Tuberkelbacillen enthielten. Diese nahmen jedoch während des Säugens zu. Mit der Milch der behandelten Muttertiere ließen sich Agglutinine und Präcipitine auch auf Junge unbehandelter Meerschweinchen übertragen. F. Figari will sogar einen Übergang der Agglu-

tinine bei der Tuberkulose der Hühner auf das Ei beobachtet haben. A. Descos fand bei Kindern stets schwächere Agglutination als bei Erwachsenen.

**Tuberkelbacillenagglutination im Greisenalter.** Über Tuberkelbacillenagglutination im Greisenalter berichtet M. I. Froment, daß sie häufig positiv ausfalle. 4 der positiv reagierenden Fälle kamen zur Obduktion. 3 davon zeigten pathologisch-anatomische Tuberkulose. 26 Fälle, deren Serum negative Agglutination ergeben hatte, erwiesen sich bei der Sektion mit Ausnahme eines Falles, bei dem ein einzelner Tuberkel gefunden wurde, als tuberkulosefrei.

**Auftreten der Agglutinine im Verlauf der Tuberkulose.** S. Arloing und P. Courmont und ihre Anhänger machten mittels ihrer Methode, E. Romberg mittels der Behringschen die Beobachtung, daß die Agglutinine im Verlauf der Tuberkulose ziemlich frühzeitig auftreten und sowohl bei Inaktivwerden des tuberkulösen Prozesses als auch in weit fortgeschrittenen Fällen, die zum Verfall neigen, wieder verschwinden können. Wie wir später sehen werden, findet sich die gleiche Erscheinung auch bei der Komplementbindung.

**Diagnostischer Wert der Tuberkelbacillenagglutination.** Über den diagnostischen Wert des Agglutinationsverfahrens bei der Tuberkulose gehen die Ansichten weit auseinander. Allgemein findet sich die Beobachtung, daß auch Serum Nichttuberkulöser oft positive Agglutination zeigt. Schrapf fand eine solche sowohl bei 70% Tuberkulösen wie bei 35% Nichttuberkulösen. S. Arloing und P. Courmont selbst mußten den häufig positiven Ausfall ihrer Reaktion bei Nichttuberkulösen zugeben, hielten jedoch alle derartigen Fälle für tuberkuloseverdächtig. F. v. Gebhardt und A. v. Torday berichten, daß sie mit dem Serum 5 einwandfrei gesunder Menschen 3 mal positive Tuberkelbacillenagglutination erzielten. Bei erwiesenen Tuberkulösen war die Agglutination in 74,9%, bei klinisch nicht tuberkulösen Patienten in 34,5% der Fälle positiv. Bei der häufig beobachteten positiven Agglutination von Tuberkelbacillen durch Sera Nichttuberkulöser ist demnach keine genaue Diagnosestellung mittels dieses Verfahrens zulässig.

**Agglutination bei lokalisierter Tuberkulose.** Herz lehnt ebenso wie W. H. Park die Agglutination als diagnostisches Hilfsmittel bei Haut- und Schleimhauttuberkulose im wesentlichen ab, glaubt jedoch, daß der verschiedenen starke Ausfall der Reaktion einen gewissen Maßstab für den Grad der natürlichen oder künstlichen Immunisierung bildet. P. Scherrer, welcher die Agglutinationsmethode bei Gelenk- und Pleuraergüssen anwandte, fand in 80% der Tuberkulosefälle positiven Ausfall bei Verdünnungen von 1:5 bis 1:15 und mehr; nicht tuberkulöse Exsudate agglutinierten höchstens in Verdünnungen von 1:5. Scherrer hält die lokale Serumdiagnose ebenso wie P. Courmont (1—4), F. Widal und Ravaut sowie M. Jaboulay, L. Karwacki (3) und andere für ein gutes klinisches Hilfsmittel, da bei ihr im Gegensatz zu der Blutserumdiagnose die Spezifität der Reaktion in den lokalisierten Prozessen deutlicher zum Ausdruck kommt. Karwacki (3) fand im Vergleich zur Lungen-, Pleura- und Peritonealtuberkulose bei chirurgischer Tuberkulose höhere Agglutinationswerte des Typus bovinus.

**Agglutinationsstärke und Prognose.** Die Agglutinationsstärke steht allem Anschein nach in einem gewissen Zusammenhang mit der Aktivität des tuber-

kulösen Prozesses. Dadurch dürfte sie vielleicht an Bedeutung für die Beurteilung des Krankheitsfalles gewinnen. Scherrer glaubt, daß die Stärke der Agglutination einen gewissen prognostischen Wert besitze und Agglutination in Verdünnungen von 1:10 bis 1:15 bei tuberkulösen Arthritiden Heilungsbeginn anzeige. F. Jessen hält auch hohe Agglutinationswerte im Blutsrum für prognostisch günstig. E. Rumpf und L. Guinard erachten ebenso wie A. E. Wright sowie W. Salge die Agglutinationskraft für einen Ausdruck der Abwehrfähigkeit des Körpers. F. Arloing stellte dementsprechend auch einen deutlichen Parallelismus zwischen der Fähigkeit, homogene Tuberkelbacillen zu agglutinieren und den chemotaktischen Eigenschaften von Seris Tuberkulöser fest. Ebenso berichten Arloing, Bayle und Dumarest, sowie P. Courmont (4), daß die Stärke der Agglutination zu- und abnimmt, je nachdem sich der Krankheitszustand bessert oder verschlimmert. Die gleiche Beobachtung machten F. Bezançon und de Serbonnes (2), sowie J. v. Szaboky (3). K. und S. v. Ruck fanden bei einem Untersuchungsmaterial von 567 Fällen, daß der Agglutinationswert steigt mit der Zunahme des tuberkulösen Prozesses, und erst dann abnimmt, wenn der Ernährungszustand des Organismus infolge des Überhandnehmens der Infektion ernstlich zu leiden beginnt. F. Kraus, welcher die Agglutination als eine Reaktion auf das Tuberkulin auffaßt, hält das Agglutinationsverfahren für keinen Wertmesser der Fortschritte der Immunisierung. Im Tierversuch wie auch beim Menschen würden zwar durch Injektionen steigender Dosen Neutuberkulin die Agglutinine entsprechend vermehrt, jedoch gelinge es weder gesunde Tiere auf diese Weise zu immunisieren, noch kranke zu heilen. Ebenso erachtet J. Gescheit die Methode als inkompetent zur Beurteilung des Immunitätsgrades. Er stellte im Gegensatz zu fast allen anderen Autoren (S. Arloing und P. Courmont, E. Bendix, G. Humbert, Herz, E. Romberg, P. Scherrer, Arloing, Bayle und Dumarest, F. Jessen, B. Salge und vielen anderen) ein stetes Ansteigen der Agglutinationsfähigkeit tuberkulöser Sera mit der Progredienz der Erkrankung fest: 1. Stadium 26%, 2. Stadium 87%, 3. Stadium 100% positive Ausfälle der Reaktion. Da die Agglutinine erst bei einer gewissen Ausbreitung der Tuberkulose nachweisbar werden, hält Gescheit den positiven Ausfall der Reaktion für prognostisch nicht günstig. K. Turban und G. Baer fanden ebenso wie Jürgens (3) und andere, daß der Agglutinationswert oft nicht zum klinischen Bilde paßt, häufig bei gutem Verlauf niedrig ist und zuweilen bei ungünstigem Ausgange starke Werte zeigt. M. I. Froment und viele andere Autoren glauben in dem Auftreten von Agglutininen das Zeichen einer aktiven Tuberkulose zu sehen, während negativer Ausfall entweder Inaktivwerden durch Vernarbung und Abheilung des tuberkulösen Prozesses oder auch Widerstandslosigkeit des Organismus gegen die Infektion bedeuten könne. Demgegenüber stellten F. Bezançon und de Serbonnes (2) fest, daß auch nicht mehr aktive Prozesse positiven Ausfall der Agglutination verursachen können. H. R. M. Landis glaubt, daß die Agglutinine an das Eiweiß gebunden seien. Nimmt der Eiweißgehalt im Serum zu, so erscheinen auch die Agglutinine vermehrt; daher könne die Agglutination bei fast allen Individuen gelegentlich positiv ausfallen und habe keinen diagnostischen, wohl aber einen gewissen prognostischen Wert, da ihr Titer bei leichteren und mittelschweren Fällen höher sei als bei ganz schweren. Fieberhafte Fälle erwiesen sich nach Sabar éanu und

Salomon für die Serumdiagnose als unbrauchbar. F. Arloing und Debonbourg zogen die Agglutination anderen diagnostischen Methoden, z. B. der Ophthalmoreaktion, welche auch häufig keine absolut sicheren Resultate liefert, wegen ihrer Ungefährlichkeit vor. A. Calmette (4) bestreitet, daß irgendein Parallelismus zwischen Agglutinationsvermögen und Immunität besteht. In Gemeinschaft mit C. Guérin (1 u. 2) gelang es ihm jedoch, durch Vaccination von Rindern Sera zu erhalten, welche in Verdünnungen bis zu 1:12 000 agglutinierten.

**Einfluß spezifischer Therapie auf die Agglutination.** Daß die spezifische Behandlung mit Tuberkulinen und spezifischen Seris nicht ganz ohne Einfluß auf die Agglutininbildung ist, zeigen eine Reihe von experimentellen Arbeiten. M. Ficker, Iwanow (zit. bei Ficker), E. Rumpf und L. Guinard, A. E. Wright, K. Spengler, Sabaréanu und Salomon, F. Kraus, Jürgens (1), Bandelier, E. Löwenstein, J. Schürer und andere nahmen an, daß durch Tuberkulinbehandlung Agglutinine gebildet und vermehrt werden. E. Bertarelli (2) gelang es, durch Tuberkulininjektion an sich selbst zwar nicht Agglutinine, jedoch komplementbindende Antikörper zu erzeugen. Ebenso wenig fand F. Jessen Steigerung des Agglutinationswertes Tuberkulöser durch Tuberkulinbehandlung, dahingegen durch Hochgebirgsaufenthalt. O. Grüner konnte eine Vermehrung der Agglutinine lediglich nach Injektionen von Neutuberkulin und Bacillenemulsion, nicht jedoch von Alttuberkulin feststellen. F. Thellung sowie Jürgens erzielten bei gesunden und tuberkulösen Meerschweinchen, J. Siegenbeek van Heukelom bei Kaninchen durch Injektionen von Neutuberkulin Agglutininbildung. Jürgens glaubt, daß diese ein Zeichen für das Auftreten löslicher Tuberkelbacillensubstanzen in der Blutbahn sei. A. E. Wright, welcher Agglutination und Präcipitation als elektrolytische Vorgänge ansieht, empfiehlt die Anwendung der Reaktion zur Feststellung des erzielten Immunitätsgrades im Laufe der Behandlung mit Neutuberkulin. A. Germani fand nach prophylaktischen Impfungen mit Maragliano - Serum bei Kindern aus tuberkulösen Familien Auftreten spezifischer Agglutinine im Blut. Ebenso berichten E. Maragliano und sein Mitarbeiter A. Fedeli (1) über das Auftreten spezifischer Agglutinine beim Menschen und Kaninchen nach Maragliano - Serumbehandlung. E. Rumpf und L. Guinard fanden, daß mit Neutuberkulin behandelte Phthisiker „zerriebene Bacillen“ agglutinierten, häufig jedoch den homogenen Arloing - Stamm nicht.

**Agglutininbildung durch chemische Einflüsse.** Steigerung der für Tuberkulose spezifischen Agglutinine kann auch in einzelnen Fällen nach Salvarsaninjektionen erfolgen. J. Nicolas, P. Courmont und Charlet glauben diese Erscheinung so deuten zu können, daß durch den Salvarsanreiz nicht nur Syphilis-, sondern auch bisher verankerte Tuberkuloseantikörper in Freiheit gesetzt und dem Nachweis durch Agglutination zugänglich gemacht werden. Künstliche Agglutininbildung durch Chemikalien hatte schon S. Arloing durch subcutane Injektionen von Guajakol, Eucalyptus, Kreosot, Sublimat usw. in tierischen Seris gegen den homogenen Stamm Arloing erzielen können.

Tuberkelbacillenanreicherung mittels agglutinierender Sera. Ein eigenartiges Verfahren der Tuberkelbacillenanreicherung in Körpersäften und Urin sei hier noch erwähnt, welches von A. Lucas angegeben wurde.

Durch Zusatz eines stark agglutinierenden Marmorek - Serums zu der zu untersuchenden Flüssigkeit gelang es angeblich, die wenigen in ihr vorhandenen Tuberkelbacillen derart zu agglutinieren, daß sie sich dem mikroskopischen Nachweis nicht mehr entzogen.

### **Differenzierungsversuche der säurefesten Bakterien mittels Agglutination.**

Tuberkelbacillenagglutination im Tierversuch. Die zahlreichen Laboratoriumsversuche, Tuberkelbacillen mit tierischen Seris zu agglutinieren, lassen ebenfalls kein klares Urteil über den Wert der Reaktion zu. A. S. Knopf, welcher das Agglutinationsverfahren beim Menschen wegen seiner Zweideutigkeit ablehnt, erzielte mit dem Pleuraexsudat tuberkulöser Meer-schweinchen positive Resultate nach der Arloingschen Methode. Robert Koch (1) stellte systematische Versuche an über die Agglutinabilität nicht nur der Tuberkelbacillen, sondern auch verschiedener anderer säurefester Bakterien. Er fand, daß ein von ihm gewonnenes Tuberkuloseimmunserum, das einen Agglutinationstiter von 1:1000 und mehr besaß, nicht nur den homologen menschlichen Stamm, sondern auch Rinder-, Geflügel-, Fisch-, Blindschleichen-tuberkelbacillen, Grasbacillen und andere sog. säurefeste Saprophyten, sowie auch den Arloing - Courmontschen Stamm zu agglutinieren imstande war. Umgekehrt wirkten Blindschleichtuberkelbacillen- und Timotheegras-bacillen-Immunsera agglutinierend auf menschliche Tuberkelbacillen. Somit war eine Gruppenspezifität aller Säurefesten in bezug auf ihre Agglutinier-barkeit bewiesen. P. Courmont und A. Descos versuchten das Agglu-tinationsverfahren zur Differenzierung der verschiedenen säure-festen Bakterien heranzuziehen. Sie fanden, daß nach der Arloingschen Methode homogenisierte säurefeste Butterbacillen (Rabinowitsch, Korn I und II, Tobler II und V, Binot, Coggi), Timothee- und Mistbacillen (Moeller) und der von L. Rabinowitsch bei Gangrän gefundene säurefeste Bacillus von Tuberkuloseimmunseris wesentlich schlechter oder gar nicht agglutiniert wurden als der homogene Stamm Arloing. Sera von Hunden, Schafen und Meer-schweinchen, welche mit dem Arloingschen Stamm vorbehandelt waren, agglutinierten ebenfalls nur den homologen Stamm deutlich. Agglutinin-bildung in Seris mit säurefesten Saprophyten vorbehandelter Tiere trat nur sehr schwach sowohl gegen den homologen Stamm als auch gegen die anderen Säurefesten auf. Auch W. Defalle fand ebenso wie H. A. Harris und I. A. Lanford (1 u. 2) die säurefesten Saprophyten wenig agglutinabel und wenig agglutinogen. P. Courmont und M. Potet glauben trotzdem an eine enge Verwandtschaft innerhalb der Gruppe der Säurefesten, da ja auch andere Bakterien, z. B. Typhusbacillen, in verschiedenen Entwicklungsstadien sehr ver-schieden agglutinierbar und agglutininbildend seien. S. Arloing und P. Courmont (14) (15) (16), H. Nicolas und P. Courmont setzten die Differenzierungsversuche mittels des Agglutinationsverfahrens für die 3 Haupt-vertreter aus der Tuberkelbacillengruppe, Typus humanus, bovinus und galli-naceus an Hunden fort und kamen zu dem Resultat, daß alle 3 Typen von Tuberkuloseseris agglutiniert wurden, aber daß verschiedene Stämme vom gleichen Typus ganz verschieden agglutinabel sein können, je nach dem Grade der Homo-

genisierung, welcher bei den einzelnen Kulturen erzielt wurde. Die Fähigkeit, Agglutinin zu bilden, ging daher nicht parallel mit der Agglutinabilität der verschiedenen Stämme. Eine Sonderstellung nahm lediglich der Vogeltuberkelbacillus ein, mit dem es nicht gelang, Agglutininbildung im Serum der mit ihm vorbehandelten Tiere zu erzeugen. E. Fritzsche, welcher seine Agglutinationsversuche mit Tuberkelbacillen und einigen anderen säurefesten Mikroorganismen auch auf die Aktinomyzeten ausdehnte, fand, daß auch diese von Tuberkuloseimmuneris gleich gut agglutiniert wurden. Fritzsche mißt jedoch bei der Ungleichmäßigkeit der Agglutinierbarkeit einzelner Aufschwemmungen desselben Stammes seinen Versuchen keine große Bedeutung bei. G. Sobernheim (1) behandelte je ein Pferd, ein Rind und eine Ziege mit lebenden Tuberkelbacillen vor. Das Serum des Rindes, welches auf die Injektionen kaum reagierte, zeigte keine Tuberkelbacillen agglutinierenden Fähigkeiten, das des sehr empfindlichen Pferdes — das Tier starb bereits nach der fünften Injektion mit virulenten Tuberkelbacillen, ohne bei der Obduktion einen tuberkulösen Befund zu zeigen — agglutinierte bereits nach der zweiten Injektion Menschen- und Rindertuberkelbacillen stark. Dagegen wurden durch das Pferdeimmenserum Vogel- und Blindschleiehtuberkelbacillen gar nicht, der Arloingsche Stamm und andere Säurefeste (Mist-, Timotheegras-, Butterbacillen, Korn I und II und Rabinowitsch, sowie Smegmabacillen) nur sehr unvollkommen agglutiniert. Die Agglutinationskraft des Serums nahm im Laufe der Jahre ab, dagegen wurde seine Fähigkeit Komplement zu binden, allmählich stärker. Das Serum der Ziege verhielt sich ähnlich. G. Firzi fand, daß das Agglutinationsvermögen verschiedener Tuberkelbacillenstämme starken Schwankungen unterliegt. Die Kulturen, mit welchen eine starke Komplementbindung zu erzielen war, erwiesen sich angeblich als weniger agglutinabel als diejenigen, welche nur schwache Komplementbindung bewirkten. C. C. Twort, welcher Kaninchen und Vögel mit dem Erreger der Pseudotuberkulose der Rinder, dem Johnsen Bacillus immunisierte, fand durch das Agglutinations- und Komplementbindungsverfahren keine nähere Verwandtschaft dieses Bacillus mit dem Vogeltuberkelbacillus als mit den übrigen Vertretern der säurefesten Gruppe.

E. Carapelle stellte Tuberkuline aus Tuberkelbacillen vom Typus humanus, gallinaceus und piscium, sowie dem Butterbacillus (Rabinowitsch) her und immunisierte damit in langsam steigenden Dosen Meerschweinchen. Seine Untersuchungen auf Agglutinin-, Opsonin-, komplementbindende Antikörper- und Meistagminbildung ergaben eine Gruppenreaktion für die Tuberkelbacillen der Menschen, der Vögel und Fische, während sich der Stamm Rabinowitsch abweichend verhielt.

**Tuberkuloseagglutinine in Tuberkuloseimmuneris.** E. v. Behring sowie F. Widal hatten feststellen können, daß lebende und abgetötete Tuberkelbacillen in gleicher Weise von Tuberkuloseimmuneris agglutiniert werden. J. Siegenbeek van Heukelom immunisierte Kaninchen mit dem Arloingschen Stamm, sowie mit Kochschen „zerriebenen Tuberkelbacillen“. Mit beiden Diagnosticeis gelang es ihm, deutliche Agglutininbildung lediglich gegen den homologen Stamm zu erzielen. Diese wurde 3 Tage nach der Injektion nachweisbar und blieb bis zu 6 Wochen bestehen. Tiere, welche mit schwach virulenten Tuberkelbacillen immunisiert worden waren, gaben geringere Agglutinationswerte. Um

eine Agglutininbildung durch Immunisierung mittels zerriebener, abgetöteter Tuberkelbacillen zu erzielen, waren wiederholte Injektionen großer Mengen des Impfstoffs erforderlich. Da die Agglutininbildung mit dem Kochschen und dem Arloingschen Diagnosticum nur gegen den homologen Stamm eintrat und das Serum eines mit dem Arloingschen Stamm immunisierten Kaninchens diesen in einer Verdünnung bis 1 : 10 000 agglutinierte, „zerriebene Tuberkelbacillen“ jedoch nicht, hielt Siegenbeek van Heukelom die Arloingsche Methode für eine echte Agglutination, die Kochsche dagegen vielmehr für eine Präcipitationserscheinung. A. Fontes fand, daß Extrakte aus Lymphdrüsen tuberkulöser Meerschweinchen im Gegensatz zu Extrakten aus normalen Drüsen imstande seien, die Zahl von Tuberkelbacillen in Emulsionen stark zu reduzieren. Calmette hielt diese Erscheinung für einen Agglutinationsvorgang. C. P. Goggia stellte fest, daß Immunsera verschiedener Tierarten Tuberkelbacillen sehr unterschiedlich agglutinieren. H. Vallée sowie G. Finzi maßen dem Vallée'schen von Pferden gewonnenen Tuberkuloseimmunserum, in welchem sie im Gegensatz zum Normalserum Tuberkelbacillen agglutinierende, komplementbindende, antitoxische und Tuberkulin, Bacillenextrakte und Sera tuberkulöser Rinder und Hunde präcipitierende Eigenschaften nachweisen konnten, immunisatorische Fähigkeiten zu. Das gleiche berichteten A. Marmorek sowie E. Maragliano von ihren zu Immunisierungszwecken benutzten Seris. E. Schwartzkopf stellte ebenso wie J. von Szabok y (2) fest, daß wie beim Menschen so auch beim Kaninchen in den ersten Anfangsstadien nach der Infektion mit Tuberkelbacillen die Agglutinine fehlen. Diese treten erst etwa nach 3 Wochen auf und verschwinden sowohl bei Heilung als auch bei deletärem Fortschreiten der Erkrankung. Ähnliches beobachtete Jürgens (2) am Meerschweinchen. G. Curlo und L. Sivori fanden, daß beim Menschen das Agglutinationsvermögen langsamer und gleichmäßiger steigt als beim künstlich immunisierten Kaninchen und dann, wenn es einen gewissen Grad erreicht hat, lange stationär bleibt. C. W. Lieb konnte durch Injektionen steigender Dosen lebender virulenter Tuberkelbacillen vom Typus bovinus bei Kaninchen den Opsoningehalt, nicht jedoch das Agglutinationsvermögen erhöhen. E. R. Baldwin, welcher das Serum einer 10 Jahre lang mit Tuberkulin und lebenden menschlichen Tuberkelbacillen behandelten Kuh untersuchte, fand, daß dieses Serum zwar nur in geringer Menge Agglutinine, Präcipitine und komplementbindende Antikörper enthielt, jedoch imstande war, die Virulenz menschlicher Tuberkelbacillen für Meerschweinchen und Kaninchen durch Sensibilisierung zu erhöhen. K. Preisich und E. Roman, welche Tiere mit sterilisierten Aufschwemmungen von Tuberkelbacillen und Emulsionen aus tuberkulösen Organen von Leichen vorbehandelten, erhielten im Serum dieser Tiere lediglich Agglutininbildung, komplementbindende Antikörper dagegen nur in geringer Menge, jedoch keine Präcipitine. Uhlenhuth und K. W. Joetten erzielten durch Behandlung von Tuberkelbacillen mit Trichlorätylen eine Trennung des Fettwachses von dem Bakterieneiweiß. Durch Injektion dieser Massen (getrennt oder gemischt) gelang es zuweilen bei Meerschweinchen und Kaninchen Agglutininbildung zu erzeugen. Wurden massive Dosen (250—300 g) von Tuberkelbacillen, welche mit Antiformin behandelt worden waren, injiziert, so ergab sich ein hoher Agglutinationstiter (bis 1:1280). J. Smith gibt an, daß es durch

steigende Injektionen nichtvirulenter Tuberkelbacillen vom Typus humanus im Serum gesunder Tiere leichter zu einer Agglutininbildung kommt als bei Verwendung virulenter Stämme. 11 Tuberkelbacillenstämme konnten in 3 Gruppen geteilt werden, welche sich als mehr oder weniger agglutinabel erwiesen.

**Tuberkuloseagglutininbildung im gesunden tierischen Organismus.** Zuweilen zeigten auch normale Tiersera Tuberkelbacillen agglutinierende Eigenschaften. F. de Grazia (1) fand, daß zuweilen Kaninchen-, Meerschweinchen-, Lämmer- und Pferdesera, de Nobele und Ch. Beyer Sera gegen die Tuberkuloseinfektion refraktärer Tiere Tuberkelbacillen zu agglutinieren imstande waren. E. Maragliano (2) konnte auch bei gesunden Kälbern, Kühen, Schweinen, zuweilen auch beim Menschen, bei Pferden und Hunden Agglutiningehalt feststellen, nie jedoch bei gesunden Kaninchen und Meerschweinchen. — Er verwandte die Agglutinationsprobe mit Erfolg zur Wertigkeitsbemessung seiner zu therapeutischen Zwecken dienenden Immusera. — Caffarena, welcher angibt mit je einem Tropfen Tuberkuloseimmuserum vom Pferde innerhalb von 3 Stunden 50 Tropfen homogene Tuberkelbacillenkultur agglutinieren zu können, erzielte mit normalem Pferdeserum im allgemeinen keine Tuberkelbacillenagglutination.

### Neuzeitliche Agglutinationsverfahren.

Da die Agglutinationsmethode keine eindeutigen Resultate bei der Tuberkulose lieferte, stockte die Ausarbeitung des Verfahrens lange Zeit hindurch fast völlig. Erst in neuerer Zeit wurden die Agglutinationsversuche bei Tuberkulose wiederum aufgenommen. Wegen ihres nur losen Zusammenhanges mit den älteren Methoden werden die neueren Verfahren an dieser Stelle gesondert besprochen.

**Methode von Di Cristina und Leone.** Di Cristina und Leone erhielten agglutinable Tuberkelbacillenleiber, indem sie die Bakterien folgendermaßen behandelten: Frische lebende Tuberkelbacillen wurden mit destilliertem Wasser im Achatmörser emulgiert, die Emulsion in Erlenmeyerkölbehen abgefüllt und mit etwas Chloroform versetzt zur Vermeidung von Verunreinigungen. Nach einigen Tagen wurden die Bacillen durch 3 stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet und die Kölbehen zunächst 3 Tage lang bei 40—45° gehalten, dann 4 mal gefroren und rasch wiederaufgetaut und endlich 24 Stunden lang geschüttelt. Zum Gebrauch wurde die Emulsion durch Papierfilter filtriert und die aus völlig getrennten Bacillenleibern bestehende, leicht opalescente Flüssigkeit zur Agglutination verwandt. Ablesung erfolgte nach 12 Stunden bei 15—18° C. Mit dieser Methode erzielten Di Cristina und Leone angeblich höhere Agglutinationstiter als mit den bisherigen Methoden. Vogeltuberkelbacillen gaben noch bessere Resultate als menschliche Tuberkelbacillen. Mit dem Verfahren von Di Cristina und Leone fand R. Kharina - Marinucci bei 95% aller untersuchter tuberkulöser Sera positiven Ausfall der Agglutination. Nur bei ganz frischen sowie kachektischen Fällen fiel die Reaktion zuweilen negativ aus, ohne daß sich jedoch prognostische Schlüsse aus diesem Ausfall ziehen ließen.

**Agglutinationsverfahren nach W. Fornet.** In neuester Zeit hat W. Fornet (3) ein agglutinables Tuberkulosediagnosticsum hergestellt durch Entfettung von Tuberkelbacillen mittels Ätherdämpfen. Fornet geht von der Anschauung aus, daß der Fettwachsgehalt des Tuberkelbacillus kein Artmerkmal, sondern die „Eigenschaft eines bestimmten Zustandes des Tuberkelbacillus“ sei. Der



„Fettwachspanzer“ sei eine Schutzvorrichtung des Tuberkelbacillus „akzesorischer Natur“, er verhindere durch Abschluß des antigenen Bakterieneiweiß die Antikörperbildung im infizierten Organismus, verursache jedoch andererseits das dem Tuberkelbacillus eigentümliche langsame Wachstum. — B. Stuber dagegen will gerade mit den Fettsubstanzen von Bakterien (Typhus-, Diphtherie-, Tuberkelbacillen und Staphylokokken), welche er mit und ohne vorangegangene Peptonisierung durch Verseifung gewann, schon in minimalsten Mengen (einige hundertstel Milligramm) Agglutininbildung bei Menschen und Tieren erzielt haben. Die Versuche Stubers werden jedoch von H. Beumer bestritten. — Die Auffassung Fornets, daß der Fettwachsgehalt des Tuberkelbacillus eine erworbene Eigenschaft sei, entspricht den eingangs erwähnten, bisher gänzlich alleinstehenden Hypothesen von J. Ferran (3), welcher ebenfalls glaubt, daß der Fettgehalt der Tuberkelbacillen ein im menschlichen Körper erworbenes Attribut des Tuberkelbacillus sei. Nach Fornet gelingt es unter Benutzung eines besonderen von ihm (2) konstruierten Extraktionsapparates, durch Einwirkung von Ätherdämpfen, welche bei etwa 40° durch Aufschwemmungen von Tuberkelbacillen geleitet werden, schon nach etwa 6 Stunden einen erheblichen Teil der Fettsubstanzen der Bakterien zu beseitigen, ohne daß das spezifische Eiweiß des Tuberkelbacillus angegriffen wird. Verdünnungen derart behandelte Tuberkelbacillen-Aufschwemmungen werden zur Agglutination benutzt. Nach den Angaben Fornets agglutinierten Sera Tuberkulöser fast stets sein Diagnosticum (in 93% der Fälle), während Sera Nichttuberkulöser in 95% der Fälle negativ reagierten. Die Agglutination mit Tuberkulose-Seris erreichte zuweilen einen Titer von 1 : 500 und mehr. O. Amrein hält den Ausfall der in seinem Sanatorium im Gange befindlichen Versuche mit dem Fornetschen Tuberkulosedagnosticum für vielversprechend. E. Christensen (1) beschreibt die klinische Anwendung des Diagnosticums. Die Verdünnungen (ohne NaCl!) von 1 : 40, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400 und 1 : 800 werden geschüttelt und 12 Stunden bei 37° gelassen. Ein negatives und ein positives Serum dienen als Kontrolle. Ablesung erfolgt mit bloßem Auge. Positiver Ausfall der Agglutination in Verdünnungen von mindestens 1 : 100 bei Erwachsenen, von 1 : 80 bei Kindern deutet auf Bestehen eines aktiven tuberkulösen Prozesses hin. Bei Ausheilung bleibt die Agglutination noch lange positiv, bei Chronischwerden der Tuberkulose schwankt der Titer zwischen 1 : 100 und 1 : 400 und sinkt erst definitiv bei erfolgter Heilung oder auch bei eintretender Kachexie auf die Norm (d. i. 1 : 60) des „durchseuchten Europäers“ herab. Nur frische, aktive Sera eignen sich zur Prüfung. Starke Veränderungen des Blutbildes (Frauen in den Menses, bei Schwangerschaft, Urämie und Diabetes) führen zu Fehlschlüssen, jedoch spielt Fieber im allgemeinen keine störende Rolle. Die Fornetschen Versuche wurden neuerdings von W. Ki y o k a w a nachgeprüft, welcher fand, daß mit Äther behandelte Tuberkelbacillenemulsionen ganz besonders zu spontaner Ausflockung neigen, welche makroskopisch von Agglutination nicht zu unterscheiden sei. In 98 Agglutinationsprüfungen mit 71 Seris von klinisch Tuberkulösen, sowie einigen Fällen von Lupus vulgaris und Kindertuberkulose ergab sich 34 mal Spontansedimentierung. 36 Prüfungen fielen negativ aus, nur 28 waren einwandfrei positiv. Unter diesen befanden sich Versuche, bei denen sowohl nach dem Fornetschen Verfahren behandelte, als auch einfach emulgierte

oder ätherisierte und dann alkalisierte Bacillen zur Agglutination verwandt worden waren. Durch Zusatz von Peptonwasser zu den Bacillenemulsionen wurde ihre Ausflockbarkeit erhöht. Kiyokawa hält daher die Tuberkelbacillenagglutination für keine spezifische Immunreaktion und das Fornetsche Verfahren für keinen Fortschritt. Da nicht entschieden werden kann, ob es sich bei dem Phänomen um spontane Ausflockung oder Agglutination handelt, lehnt Kiyokawa die Verwertbarkeit der Agglutinationsmethode nach Fornet für die Diagnose der Tuberkulose ab. E. Christensen (2) wies in neuester Zeit in einer Erwiderung auf die Arbeit Kiyokawas darauf hin, daß dieser nicht mit dem echten Fornetschen Diagnosticum seine Versuche anstellte, sondern mit einem selbst hergestellten, anscheinend unbrauchbaren Produkt. Christensen glaubt, daß es sich vielleicht bei der Tuberkelbacillenagglutination nicht allein um eine solche handeln dürfte, sondern daß vielmehr neben der Agglutination auch Präcipitation stattfindet, für welche die agglutinierenden Tuberkelbacillen die Kondensationskerne bildeten. Eine weitere Ablehnung des Fornetschen Agglutinationsverfahrens erfolgte in neuester Zeit durch F. Kellner. Die Mißerfolge Kellners führt E. Christensen (3) auf fehlerhafte Ablesung zurück. H. Trenkel dagegen erachtet das Fornetsche Verfahren für besser als alle bisherigen Tuberkelbacillenagglutinationsmethoden. Erwachsene Gesunde agglutinierten bei einem Titer von 1 : 20 bis 1 : 80 (negativer Ausfall), Tuberkulose bei einem Titer von 1 : 100 und mehr (positiver Ausfall). Diagnostisch und prognostisch sei die Methode nur dann wirklich wertvoll, wenn die klinischen Symptome des Kranken berücksichtigt würden, da prognostisch ungünstige Fälle oft negativ reagieren, ferner inaktive, abgeheilte Fälle häufig lange positiv bleiben. Chronische, wenig aktive Fälle gaben mittlere Agglutinationswerte, welche sich bei der Heilung dem Titer Gesunder näherten. Eine weitere Befürwortung fand in allerneuester Zeit das Fornetsche Verfahren durch A. Kohler (1), welcher etwa 1000 Agglutinationsversuche bei chirurgischer Tuberkulose sowie bei Gesunden oder Nichttuberkulösen anstellte. Kohler glaubt, daß es gelingt, durch das Fornetsche Diagnosticum die spezifische Agglutininmenge des Blutes festzustellen. Titer von 1 : 200 und mehr seien ein Beweis für das Bestehen einer Tuberkulose, während bereits ein Titer von 1 : 100 eine spezifische Erkrankung wahrscheinlich mache oder zum mindesten eine stattgefundene Berührung mit Tuberkelbacillen bedeute. Starke Schwankungen des Agglutinationstiters sprechen für einen aktiven Prozeß. Niedere Titer (1 : 40 und 1 : 60) bedeuten entweder Fehlen aktiver tuberkulöser Herde, Ausheilung oder Freisein von Tuberkulose, andererseits deuten bei nachgewiesener Tuberkulose niedere Titer auf anergische Zustände hin und geben, falls therapeutische Maßnahmen keine Erhöhung des Titers herbeiführen, Anlaß zu einer ernstesten Prognose. Unspezifische Reaktionen fand Kohler bei malignen Tumoren, Hodgkin, Aktinomykose und schweren Stoffwechselerkrankungen. Kohler (2) glaubt, daß die Fornetsche Agglutination feinere Abstufungen des Antikörpergehaltes im tuberkulös infizierten Organismus anzeige, als dieses mit der neuen im Nachtrag dieser Abhandlung besprochenen Komplementbindungsmethode Wassermanns möglich sei. Ferner befürwortet neuerdings I. Diener das Fornetsche Agglutinationsverfahren. Diener hält die Reaktion für streng spezifisch für Tuberkulose; Luessera agglutinierten nach seinen Angaben das

Diagnosticum niemals. In seiner neuesten Veröffentlichung, welche den Titel trägt: „Edovaccin“, der eßbare Impfstoff, gibt W. For net (5) an, auch durch Darreichung per os (!) von Tuberkelbacillen, die unter gleichzeitig „schonender Entfettung“ mittels Ätherdämpfen abgetötet (?) und mit Galle zu Pillen verarbeitet worden waren („Edovaccin T.B.“), eine Erhöhung des Agglutinationstiters bei gesunden und insbesondere bei tuberkulösen Meerschweinchen, wie auch beim gesunden Menschen erhalten zu haben. For net glaubt dadurch bewiesen zu haben, daß abgetötete, in geeigneter Weise vorbehandelte Tuberkelbacillen auch nach Verfütterung mit Galle im tierischen und menschlichen Organismus resorbiert werden und antigene Eigenschaften entfalten können. W. For net (3) schlägt vor, neben seiner Agglutination die Komplementbindungsmethode nach Besredka, welche im dritten Teil dieser Arbeit besprochen wird, zur Kontrolle in Anwendung zu bringen. Durch Vergleich der Agglutination mit dem homogenen Stamm Arloing gegenüber dem Komplementbindungsverfahren kommt P. Cour mont (7) zu dem Schluß, daß sich beide Methoden ergänzen, indem zwar die Komplementbindung häufiger positiv ausfalle und daher diagnostische Bedeutung habe, die Agglutination jedoch größeren prognostischen Wert besitze, da ihr verschieden starker Ausfall Schlüsse auf den Ausbreitungsgrad der Erkrankung zulasse.

**Durch Kohlensäureeinwirkung zertrümmerte Tuberkelbacillen in Emulsion als Agglutinationstestflüssigkeit.** In allerneuester Zeit stellten W. I. Larson, E. N. Nelson und Pu Yung Chang eine Agglutinationsflüssigkeit her, indem sie Tuberkelbacillen hohem Kohlensäuredruck aussetzten, den sie dann plötzlich unterbrachen. Es kam dabei zu einer völligen Zertrümmerung der Bakterien und es resultierte eine homogene Emulsion, die durch Kresolzusatz haltbar gemacht, sich für Agglutinationszwecke eignete. Von 100 hämoglobinfreien Tuberkuloseseris agglutinierten 99, von 200 Seris nicht Tuberkulöser dagegen nur 5 diese Testflüssigkeit.

**Säureagglutination nach Michaelis mit säurefesten Bakterien.** H. Schloßberger und W. Pfannenstiel (1) verwandten bei ihren Versuchen zur Differenzierung säurefester Bakterien auch die Methode der Säureagglutination nach Michaelis<sup>1)</sup>, ohne daß es auch durch dieses Verfahren gelang, prinzipielle Unterschiede zwischen den tierpathogenen und saprophytischen säurefesten Bakterien zu erzielen.

**Konglutination bei Tuberkulose.** Eine Art Übergang von Agglutination zur Komplementbindung stellen die Konglutinationsversuche von O. Streng dar, welcher annimmt, daß im Blut mit Tuberkel-, Diphtherie-, Pseudodiphtherie-, Typhus-, Coli-, Cholerabacillen, Stapholococcus aureus und anderen Bakterien infizierter Organismen nicht nur spezifische Agglutinine auftreten, sondern daß die inaktivierten Sera mit den spezifischen Antigenen in Gegenwart von Komplement und inaktiviertem Rinderserum auch eine positive Konglutination geben. Streng inaktiviert das zu untersuchende Serum bei 56°, mischt es mit den fraglichen lebenden oder abgetöteten Mikroorganismen (z. B. Tuberkelbacillen) und setzt Komplement und inaktiviertes normales Rinderserum (Normalamboceptor) hinzu. Bei Vorhandensein spezifischer Antikörper tritt Konglutination ein. Konglutinine und Agglutinine treten nach Streng nicht

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschrift 1911, Nr. 21, S. 969.

gleichlaufend auf, letztere lassen sich durch Dialyse beseitigen. Die Anschauungen Strengs wurden von O. Bail diskutiert, welcher die Konglutination lediglich für einen Sonderfall von Agglutination ansieht. W. Späth (2) stellte fest, daß zwischen inaktiviertem und aktivem Rinderserum nur quantitative Unterschiede bestehen in bezug auf die Agglutinationsfähigkeit von Tuberkel- oder Diphtheriebacillen. Diese wird allerdings durch Erhitzen herabgesetzt. Durch Komplementzusatz gewinnt sie wieder ihre alte Stärke. W. Starlinger fand, daß Alt tuberkulin die Konglutination und Senkung der roten Blutkörperchen sowie die Flockbarkeit des Blutplasmas tuberkulöser und gesunder Individuen in gleicher Weise hemmt.

### Agglutinationsversuche bei Lepra.

Zum Schluß des Kapitels über Agglutinationsversuche mit säurefesten Bakterien sollen noch die Arbeiten besprochen werden, welche die Agglutinationsversuche bei Lepra behandeln. G. Dean fand, daß Rattenleprabacillen, sowie diphtheroide Stäbchen nur durch Sera Lepröser, nicht jedoch durch Sera Gesunder oder Tuberkulöser agglutiniert wurden. Rovey erzielte positive Agglutination von homogenen Arloingbacillen durch Lepraserum. E. Gaucher und P. Abrami fanden, daß Sera von 8 Leprakranken Aufschwemmungen aus Lepromen gewonnener Leprabacillen stets in Verdünnungen von 1 : 100 bis 1 : 400 agglutinierten, während Sera von 4 Fällen an Syringomyelie Erkrankter keine Agglutination veranlaßten. Ebenso verwandte Th. Sugai (2) Aufschwemmungen von fein zerriebenen, stark bacillenhaltigen Lepromen in 0,5 proz. Phenolkochsalzlösung mit Erfolg zur Agglutination bei Lepra. E. Jansselme dagegen hielt wegen der leicht auftretenden Spontanagglutination der Leprabacillen das Verfahren für nicht anwendbar. H. D. Currie und M. T. Clegg gelang es durch Injektionen der von ihnen gezüchteten Leprabacillen an ein Pferd im Serum dieses Tieres spezifische Agglutinine zu erzeugen. Das Serum des Pferdes agglutinierte die Cleggschen Leprabacillen noch in Verdünnungen bis 1 : 1000, andere säurefeste Bakterien dagegen nicht. Ch. W. Duval und W. H. Harris fanden, daß das Serum eines mit stark bacillenhaltigem Lepragewebe vorbehandelten Kaninchens lediglich den Duvalschen Kulturbacillus deutlich agglutinierte, während die von Kedrowsky, Clegg, Levy und anderen gezüchteten Leprabacillenstämme nicht stärker als Smegma- und Vogeltuberkelbacillen agglutiniert wurden. Den Kedrowskyschen Bacillus hält auch K. Kohda nicht für den Lepraerreger, da dieser durch Lepraseren nicht stärker als andere Säurefeste agglutiniert wurde. W. H. Harris und J. A. Lanford (2) konnten in Fortsetzung ihrer Versuche über Agglutination bei Lepra später nur sehr unregelmäßige Agglutination der verschiedenen säurefesten Bakterien durch Lepraseren erzielen und halten daher das Agglutinationsverfahren für ungeeignet zur Identifizierung von säurefesten Stäbchen mit dem Hansenschen Leprabacillus. A. Serra (3) glaubt jedoch die Agglutinationsmethode unter Verwendung eines von ihm gezüchteten sog. Leprabacillus zur spezifischen Diagnostik der Lepra benutzen zu können.

## II. Präcipitation.

Die Präcipitationsmethode bei der Tuberkulose hat nur geringe Bearbeitung gefunden; da sie mehr noch als die Agglutination durchaus inkonstante

Resultate lieferte. Sie soll lediglich der Vollständigkeit halber an dieser Stelle kurz besprochen werden.

**Präcipitationsversuche bei Tuberkulose.** Die ersten Präcipitationsversuche bei der Tuberkulose wurden von Marzagalli angestellt, der sie jedoch bald wieder fallen ließ, da die Methode keine konstanten Resultate lieferte. A. Wassermann und C. Bruck (1) fanden, daß Extrakte aus spezifisch erkrankten Organen sowie aus Bakterien sich wie gelöste Eiweißstoffe verhielten und zum Antigennachweis verwendet werden können. Die beim Entstehen spezifischer Niederschläge stattfindende Komplementbindung halten sie nicht lediglich für eine mit der Präcipitation zusammenhängende Erscheinung, sondern für einen Vorgang, bei dem auch Amboceptorenwirkung eine Rolle spiele. E. Bertarelli erhielt mit Tuberkuloseimmunseris im allgemeinen keine deutliche Präcipitation in Filtraten aus Tuberkelbacillen und tuberkulösen Organen. Immunisierte er jedoch die Tiere mit Gemischen bei 60° abgetöteter Tuberkelbacillen und Verreibungen pathologisch veränderten Milzgewebes tuberkulöser Meerschweinchen, so erhielt er mit dem Serum derart vorbehandelter Tiere deutliche Präcipitation in Filtraten aus Gemischen von Tuberkelbacillen und tuberkulöser Meerschweinchenmilz. Bertarelli schließt daraus, daß nicht nur Tuberkelbacillen, sondern auch tuberkulöse Organe antigene, vielleicht sogar Schutz verleihende Wirkung besitzen. K. Preisich und E. Roman dagegen fanden bei Tieren, welche mit Tuberkelbacillen und Emulsionen tuberkulöser Organe vorbehandelt waren, keine Präcipitin-, dagegen Agglutininbildung; komplementbindende Antikörper traten nur in geringer Menge auf.

**Präcipitation nach Bonome.** A. Bonome glaubte durch die Präcipitationsmethode ein Mittel zur Differenzierung des Typus humanus und bovinus gefunden zu haben. Er verwandte als präcipitable Substanz Aufschwemmungen tuberkulöser Tierorgane, die er mit Quarzsand fein verrieb, in 5 proz. Glycerinwasser emulgierte, zentrifugierte und dann filtrierte. In gleicher Weise stellte er bakterienfreie Filtrate aus Tuberkelbacillenkulturen her. Er fand, daß sowohl die Organ- wie die Kulturfiltrate durch das Serum tuberkulöser Menschen und Tiere, aber auch zuweilen durch Serum gesunder Menschen präcipitiert wurden. Bei der Prüfung von Typus humanus und bovinus ergaben sich nach Bonome quantitative Unterschiede, welche eine Differenzierung der in Frage kommenden Infektionserreger ermöglichen sollten. Die Angaben Bonomes wurden durch Detre-Deutsch [zit. bei E. Löwenstein (3)] sowie J. v. Szaboky (1) bestätigt, letzterer glaubt jedoch nicht, daß sich durch die Präcipitationsmethode einwandfrei entscheiden ließe, ob es sich um eine Infektion mit Typus humanus oder bovinus handle. In einer späteren Publikation äußert J. v. Szaboky (3) die Ansicht, daß eine Steigerung der Präcipitations- und Agglutinationsfähigkeit in Tuberkulose-Seris auf einen günstigen Krankheitsverlauf schließen läßt, während sich aus dem Komplementbindungsverfahren keine prognostischen Schlüsse ergeben. Ablehnend gegenüber den Bonomeschen Angaben äußerten sich Damann und Stedefeder, sowie W. Zwick, welche keinerlei Unterschiede in der Präcipitation von verschiedenen Typen des Tuberkelbacillus feststellen konnten. E. Löwenstein (3) hält die Präcipitationsreaktion nur bei Verwendung einer größeren Reihe von Kontrollen für anwendbar, da bereits bei sehr geringen Zustandsänderungen im normalen Serum Fällungen auftreten können. Löwenstein (3) rechnet die

Präcipitine ebenso wie die Agglutinine und Bakteriotropine unter die Kategorie der „Reagine“, Stoffe, welche von jeder Körperzelle gebildet werden können und artfremdes Antigen dadurch unschädlich machen, daß sie eine Bindung mit ihm eingehen. Komplementbindende Antikörper dagegen würden nur bei bestehender Überempfindlichkeit gebildet. E. Stoerk nimmt an, daß die Präcipitation in Seris von Patienten, die an Tuberkulose, fortgeschrittenen Tumoren und schwerem Diabetes leiden, ferner von allen Kranken im ersten Stadium von Infektionskrankheiten und Gesunden nach reichlichem Milchgenuß auf einer Lipoidfällung beruhe. Bei 60% aller Sera von Phthisikern entstand bei Zusatz von  $\frac{1}{2}$ proz. Carbolkochsalslösung nach 10—12 stündigem Belassen bei  $37^\circ$  eine Ausflockung. Durch Hinzufügen einer Emulsion der ätherlöslichen Bestandteile von  $\frac{1}{2}$ g lipoidreicher Bacillen zu  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ proz. Carbolkochsalslösung zeigte sich die Ausflockbarkeit der Sera sogar bei 75% aller Fälle von Lungentuberkulose bereits nach einigen Stunden bei  $37^\circ$ . Ebenso fand R. Row, daß Sera Tuberkulöser im Gegensatz zu denen Gesunder mit einem alkoholischen Extrakt aus verkästem tuberkulösem Milzmaterial von Meerschweinchen Präcipitation bewirkten. Z. F. Fanelli hat in neuester Zeit die Bonomesche Präcipitationreaktion, welche er unter Verwendung von homogenen Tuberkelbacillenaufschwemmungen in Form einer Schichtprobe anstellte, mit einer von Leone angegebenen Auto-Serum-Reaktion verglichen. Fanelli fand dabei, daß die Präcipitation lediglich von prognostischem Werte sei, indem ihr positiver Ausfall eine gewisse Widerstandsfähigkeit des erkrankten Organismus anzeige, während anergische Fälle negativ zu reagieren pflegten. Diagnostische Bedeutung komme der Präcipitation nicht zu, da sie nicht spezifisch sei.

**Weitere Präcipitationsversuche bei Tuberkulose.** Weitere Präcipitationsmethoden wurden empfohlen von Kitagima [zit. nach E. Löwenstein (3)], welcher Filtrate von 4—5 Wochen alten,  $1\frac{1}{2}\%$  Pepton enthaltenden Bouillonkulturen verwandte, sowie von Ruppel und Rickmann, die Filtrate auf eiweißfreiem Asparaginnährboden gewachsener Tuberkelbacillenkulturen zur Präcipitation benutzten. A. Jousset gebrauchte präcipitierende Immunsera von Ziegen, Kaninchen und Eseln, denen er einige Tropfen der zu untersuchenden serösen Flüssigkeit zusetzte. Nach einer Stunde bei  $37^\circ$  erfolgte die Ablesung. Die Reaktion lieferte jedoch sehr unzuverlässige Resultate. H. Vincent (2) (3), später in Gemeinschaft mit E. Combe, suchte die Präcipitationsreaktion bei tuberkulöser Meningitis mit Cerebrospinalflüssigkeit in Anwendung zu bringen. Zu 100 Tropfen Cerebrospinalflüssigkeit setzten Vincent und Combe (1) (2) einen Tropfen Alttuberkulin, Ablesung erfolgte nach 12 Stunden bei  $37$ — $55^\circ$ . Positiver Ausfall der Reaktion fand sich jedoch auch bei anderen Krankheiten als Tuberkulose (Meningitiden nichttuberkulöser Provenienz, Hirnsyphilis, Typhus abdominalis usw.). Panisset glaubt, daß sich über den Wert der Präcipitations- und Agglutinationsmethoden, die für die Diagnose des Rotz zwar gute Dienste leisten, für die Tuberkulose noch kein abschließendes Urteil fällen lasse. G. Finzi erhielt mit den Filtraten aus Menschen-, Rinder-, Pferde- und Vogeltuberkelbacillen deutliche Präcipitation mit dem Tuberkuloseimmunsorum eines Pferdes. Eine Typenunterscheidung der verwandten Stämme mittels des Präcipitationsverfahrens erwies sich als unmöglich. A. Calmette und L. Massol (1) fanden, daß Sera von Rindern, welche durch intravenöse Injektion von auf Galle-

nährböden gezüchteten Tuberkelbacillen immunisiert waren, mit verschiedenen Tuberkulinen Präcipitationserscheinungen hervorriefen. Desgleichen beobachteten H. Vallé und G. Finzi, daß das Serum eines gegen Tuberkulose immunisierten Pferdes Präcipitation in Tuberkulin, Bacillenextrakten und Seris tuberkulöser Rinder und Hunde erzeugte, während Normalsera nicht präcipitiert wurden. Umfangreichere Versuche mit der Präcipitationsmethode stellte A. E. Porter (1 u. 2) an einem Krankenmaterial von 682 Kranken, davon 381 Tuberkulösen, von denen 25 eine spezifische Behandlung erhalten hatten, an. Porter (1) verwandte als Reagens Porzellankerzenfiltrate aus Tuberkelbacillen und erhielt Präcipitation mit Seris Gesunder in 12%, Tuberkulöser im Anfangsstadium in 35%, chronisch Tuberkulöser in 60%, kachektischer tuberkulöser Patienten in 20% der Fälle. Die Sera sämtlicher mit Tuberkulin Behandelter erwiesen sich als präcipitierend. F. Bezançon und H. de Serbonnes (3), sowie Mihit, welche als Reagens Chamberlandkerzenfiltrate in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmter Tuberkelbacillen benutzten, zweifeln an der Spezifität der Präcipitationsreaktion bei der Tuberkulose, da sie in gleicher Weise auch Ausfällung in Pneumonie- und Typhusseris erhielten. A. Calmette und L. Massol (5) kommen auf Grund ausgedehnter Versuche mit dem Präcipitationsverfahren, bei welchem sich auch Extrakte aus säurefesten Saprophyten und selbst Rotzbacillen durch die Sera gegen Tuberkulose immunisierter Tiere als präcipitabel erwiesen, zu dem Schluß, daß den Versuchen mit dem Präcipitationsverfahren bei Verwendung von Tuberkuloseseris und Tuberkulin wohl ein biologisches Interesse zukommt, der Ausfall der Reaktion jedoch keine diagnostischen Schlüsse bei der Tuberkulose zuließe. E. Rothe und K. Bierbaum empfehlen das Präcipitationsverfahren unter Verwendung gut präcipitierender Sera gegen Tuberkulose hochimmunisierter Tiere zur Wertbemessung verschiedener Tuberkulinproben. J. Ogawa (2) stellte neuerdings vergleichende Versuche mit der Präcipitations- und Komplementbindungsmethode an. Er fand, daß die Präcipitation mit 12 tuberkulösen Pleuraexsudaten nur in 42% der Fälle positiv ausfiel, während das im 3. Teil dieser Abhandlung beschriebene Komplementbindungsverfahren nach Petroff in 92% der Fälle positive Resultate gab. Pleuraexsudate 14 Tage zuvor mit Tuberkelbacillen infizierter Meerschweinchen zeigten nur in 8% der Fälle Präcipitation, während auch hier die Komplementbindung in 89% der Fälle stark positiv ausfiel. N. Takenomata erhielt mit dem Präcipitationsverfahren bei Tuberkulose stets negative Resultate, während sich die Agglutinationsmethode als unsicher erwies. J. Piticariu berichtet neuerdings über angeblich erfolgreiche Präcipitationsversuche bei Tuberkulose. Als Präcipitinogen vermischte er den eitrigen Teil des Sputums Tuberkulöser mit der gleichen Menge 10proz. Essigsäure, filtrierte und neutralisierte die Flüssigkeit mit 8proz. Natriumhydroxatum. Diese Lösung ist nach Piticariu, wenn sie dunkel aufbewahrt wird, lange Zeit haltbar. Die Probe geschieht in der Weise, daß 0,02 ccm des Präcipitogens zu Verdünnungen von Patientenserum in 3proz. Kochsalzlösung hinzugefügt werden. Nach 12 Stunden bei 37° erfolgt die Ablesung. Bei positiver Reaktion treten je nach der Stärke der Präcipitation weiße Flocken oder milchige bis leichte Trübung auf. Die Reaktion fiel angeblich mit Seris Tuberkulöser in etwa 90% der untersuchten Fälle positiv aus, nur bei sehr schwer Erkrankten erhielt Piticariu negativen Ausfall seiner Präcipitation.

**Hollaendersche Überschichtungsprobe.** In neuerer Zeit hat H. Hollaender ein einfaches Verfahren angegeben, mit welchem er glaubt, den natürlichen Immunitätszustand des Organismus gegen das Tuberkulosevirus feststellen zu können. 0,5 ccm Patientenserum werden mit 0,5 ccm in Carbolkochsalszlösung 10fach verdünnten Tuberkulins überschichtet und 24 Stunden bei 37° belassen. Zeigt sich nach dieser Zeit an der Berührungsstelle von Serum und Tuberkulin Präcipitation, so bedeutet nach Ansicht Hollaenders diese Ringbildung Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Tuberkulose. Die Stärke des Ausfalls der Reaktion sei ein Gradmesser für den Immunitätszustand, in dem sich der Patient befindet. Fehlende Reaktion bei Gesunden deute auf hochgradige Infektionsempfänglichkeit für Tuberkulose. Andere Krankheiten beeinflussen den Ausfall der Reaktion angeblich nicht, dieser bleibe bei demselben Menschen stets gleich, ausgenommen bei Gravidität. Hollaender empfiehlt daher, Kinder, deren Serum bei der Überschichtung mit Tuberkulin negativ reagiert, mittels Injektionen besonders zubereiteter abgetöteter Tuberkelbacillenemulsionen aktiv zu immunisieren. Das Hollaendersche Präcipitationsverfahren wurde jedoch von den meisten Autoren, die es einer Nachprüfung unterzogen, abgelehnt. B. Salkind (1) hält den sich bildenden Niederschlag für eine unspezifische Globulinausfällung, die er auch einerseits mit Carbolkochsalszlösung allein, andererseits (2) mit globulinreichen Seris (z. B. normalem Pferdeserum) erzielen konnte, während die globulinarmen Sera von gesunden Hühnern, Hunden, Kaninchen und Tauben schwaches bzw. kein Präcipitat gaben. H. Krohn, H. Rieckenberg und andere lehnen ebenfalls die Reaktion als unspezifisch ab. — A. Bouveyron fand, daß Substanzen, wie z. B. Magnesiumsulfat, welche imstande sind, Alttuberkulin auszufällen und für die Cutanprobe unwirksam zu machen, auch die Albumosen ganz oder teilweise aus dem Tuberkulin entfernen. —

**Präcipitation des Gesamtblutes bei Tuberkulose.** Von der C. Spenglerschen (2 u. 3) Voraussetzung ausgehend, daß die roten Blutkörperchen Hauptanhäufungs- und Erzeugungsstätten der Tuberkuloseimmunkörper seien, stellte S. Fuchs - v. Wolfring (2 u. 3) Präcipitationsversuche mit dem Gesamtblut Tuberkulöser und Gesunder an. Zum Zwecke der Präcipitation überschichtete sie je 1 ccm der von R. Koch für Agglutinationsversuche bestimmten filtrierten Emulsion zerriebener Tuberkelbacillen (Typus humanus und bovinus), sowie je 1 ccm einer  $\frac{1}{2}$ proz. Carbolkochsalszlösung mit fallenden Verdünnungen (1:10 000 bis 1:1 Milliarde) aus der Fingerbeere entnommenen Blutes. Als positiv bezeichnete sie die Reaktion, wenn feinste Ringbildung an der Überschichtungsstelle eintrat. Die mit Carbolkochsalszlösung eintretende Präcipitation sah sie als eine Reaktion der im Blute natürlich vorhandenen Antigene und Antikörper an und bezeichnete diese Ausfällung als „Autopräcipitation“. Aus dem Ergebnis ihrer Versuche folgert sie, daß eine hohe spezifische Blutpräcipitation Resistenz gegen Tuberkulose anzeige, und daß das Blut des Gesunden nur eine schwache Fähigkeit zur „Autopräcipitation“ (d. i. mit Carbolkochsalszlösung), dagegen eine starke spezifische Präcipitationsfähigkeit mit Bacillenemulsion besitze. Je mehr die Differenz der beiden Präcipitationen bei Tuberkulösen zugunsten der Autopräcipitation neige, desto prognostisch ungünstiger sei der Krankheitsfall.

**Präcipitation bei Lepra.** Mit Lepraserum konnte M. Tsumuri bei der tuberosen Form meist Präcipitation mit Cuorin erzeugen. A. Perutz fand,



daß bei der Lepra ebenso wie bei der Syphilis Komplementbindungsreaktion und Präcipitationsreaktion parallellaufen.

### Flockungsreaktionen.

E. Meinicke (2) wandte seine Flockungsmethode auch bei der Tuberkulose an, kam jedoch zu dem Schluß, daß sich die Lipoidbindungsreaktion mit verschiedenen spezifischen Antigenen wegen der meist starken Eigenhemmung der Antigene für die Tuberkulose vorläufig nicht eigne. Je größer die spezifische Wirkung eines Tuberkuloseantigens und je geringer seine eigenhemmende Wirkung sei, desto klarere Versuchsergebnisse müßte man bei geeigneter Verbesserung der Technik erzielen können. Meinicke fordert, daß bei allen Komplement- und Lipoidbindungsreaktionen mit Tuberkulose-Antigenen Kontrollprüfungen mit geeigneten, nicht spezifischen Antigenen von gleichem Salz- und Säuregehalt usw. angesetzt werden, die bei sicher normalen Seren den Versuch im gleichen Sinne und im gleichen Grade beeinflussen wie das betreffende Tuberkulose-Antigen. Für die Lipoidflockung bei Rotz erwies sich nach Meinicke (1) das Höchster Tuberkulinpräparat T. O. A. als sehr geeignetes Kontroll-Antigen. L. Bonacorsi (1 u. 2) prüfte das Flockungsvermögen von Seris tuberkulöser und tuberkuloseverdächtiger Patienten mittels eines alkoholischen Tuberkelbacillenextraktes, den sie auf folgende Weise gewann: Auf schräg erstarrtem Eiernährboden (2 Teile gequirktes Ei + 1 Teil 5proz. Glycerinbouillon im Erstarrungssofen 2 Stunden lang auf 80—90° erwärmt) gezüchtete Tuberkelbacillen wurden mit absolutem Alkohol 3 Tage lang extrahiert. Darauf wurden die Bacillen abfiltriert und der Extrakt auf  $\frac{1}{4}$  seines Volumens eingeeengt und wiederum durch Alkohol auf sein altes Volumen aufgefüllt. Zu je 9 ccm des Extrakts wurde dann 1 ccm einer 1proz. Cholesterinlösung zugesetzt. Zum Gebrauch dienten Verdünnungen des Extrakts in physiologischer Kochsalzlösung (1 : 10; 1 : 15; 1 : 20), von denen je 2 ccm mit 0,4 ccm inaktivierten Patientenserums versetzt wurden. Nach 4 Stunden bei 37° und etwa 18 Stunden bei Zimmertemperatur erfolgte die Ablesung im Agglutinoskop. Etwa 150 Patientensera wurden auf diese Weise geprüft. Als Kontrolle diente ein stets gleichzeitig angestellter Komplementbindungsversuch mit dem Besredka-Antigen. Beide Reaktionen fielen in 24 Fällen von Tuberkulose gleichmäßig positiv aus, nur bei 2 Fällen von tuberkulöser Pleuritis bzw. Peritonitis blieb die Flockung bei positiver Besredka-Reaktion negativ, während in einem weiteren Fall von tuberkulöser Peritonitis die Flockung positiv, die Besredka-Reaktion dagegen negativ ausfiel. Zwischen der Intensität des Ausfalles der Flockungsreaktion und dem klinischen Stadium der Tuberkulose zeigte sich kein Parallelismus. Bei Lues, malignen Tumoren und im Fieber bei akuten Infektionskrankheiten traten schwach positive unspezifische Reaktionen auf. L. Rabinowitsch-Kempner fand, daß sich aus dem Ausfall der Sachs-Georgi-Flockung diagnostische Schlüsse auch auf das Vorhandensein einer Tuberkulose ziehen lassen. Ist die Flockungsreaktion nach 2 Stunden bei 37° positiv, nach 18 Stunden bei 37° jedoch negativ, so deutet die Reaktion auf das Bestehen einer Tuberkulose hin, während, wenn sie nach 2 Stunden negativ oder positiv, nach 18 Stunden jedoch positiv ausfällt, Syphilis vorliege. R. Otto und W. F. Winkler suchten die Natur der bei der Sachs-Georgi-Reaktion entstehenden Flocken im Tierversuch zu ergründen. Durch Injektionen von

Luesflocken an Meerschweinchen gelang es, die Tiere gegen menschliches Eiweiß zu sensibilisieren; nach Reinjektion sowohl von Seris luetischer als auch tuberkulöser Menschen kam es zum typischen anaphylaktischen Schock. Die durch Übercholesterinierung gewonnenen Flocken von Tuberkuloseseris dagegen verhielten sich unspezifisch; nach der Reinjektion von Tuberkulose- oder Luesseris kam es hier nicht zu anaphylaktischen Erscheinungen. J. v. Daranyi hat neuerdings feststellen können, daß Sera von Patienten, bei denen ein Krankheitsprozeß mit starkem Gewebszerfall und Toxinbildung einhergeht, leichter als die Sera Gesunder durch Erhitzen, Carbonsäure, Sublimat oder Alkohol ausgeflockt werden können. Bei aktiver Tuberkulose fand Daranyi (1 u. 2) die Ausflockbarkeit stets erhöht. Diese lief angeblich parallel mit der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses und bildet daher eine gute therapeutische Kontrolle. Nach v. Daranyi (3) sagt die Kolloidlabilität im Blute „mehr aus als Temperatur, Röntgen und viele andere Symptome“. F. Baum und M. Schumann modifizierten die Daranyische Methode und fanden bei schwerer Phthise den Ausfall der Reaktion stets positiv. Bei 3 klinisch sicher Tuberkulösen mit Bacillenbefund blieb jedoch die Flockung aus, so daß Baum und Schumann den Schluß auf Vorhandensein einer aktiven Tuberkulose bei positiver Flockung nach Daranyi für zu weitgehend erachten. J. Gaté und G. Papacostas fanden häufig positiven Ausfall ihrer Formolgerinnungsreaktion bei fortgeschrittener Tuberkulose kurz vor dem kachektischen Stadium. Man kann daraus schließen, daß diese Reaktion lediglich einen starken Gewebszerfall im Organismus anzeigt und daher unspezifisch ist. Dennoch hält Rincón Torre, welcher in 4 Fällen von Tuberkulose mit negativer Wassermannscher Reaktion positive Gerinnungsreaktion erhielt, die Methode für brauchbar. Nach A. Frisch und W. Starlinger gibt der Grad des Gerinnungsvermögens des Blutplasmas bei Lungentuberkulose ein hinreichend genaues Maß für die Größe des Eiweißzerfalls im infizierten Organismus. A. Frisch (2) fand, daß Alttuberkulin die Flockbarkeit des Blutplasmas tuberkulöser und gesunder Individuen in gleicher Weise hemmt. In neuester Zeit empfiehlt L. Mátyfy folgende Ausflockungsmethode zur Bestimmung der Aktivität der Tuberkulose: Zu 0,2 ccm Blutserum wird 1 ccm einer  $\frac{1}{2}$  promill. Aluminiumsulfatlösung zugefügt. Aus pathologischen, in ihrer Struktur veränderten Seris löst sich dann nach den Angaben Mátyfys das Globulin innerhalb von spätestens  $1\frac{1}{2}$  Stunden bei Zimmertemperatur in Form von kleineren und größeren Flocken ab.

### III. Komplementbindungsverfahren.

Während das Agglutinations- und Präcipitationsverfahren heutzutage nur vereinzelt bei den durch säurefeste Bakterien verursachten Erkrankungen Anwendung findet, beschäftigen sich bis in die neueste Zeit hinein zahlreiche Forscher mit Versuchen, das Komplementbindungsverfahren bei der Tuberkulose zu einer gleich brauchbaren Methode auszuarbeiten, wie sie uns durch die Wassermannsche Reaktion bei der Syphilis gegeben ist.

#### Differenzierungsversuche der säurefesten Bakterien mittels Komplementbindung.

Nachdem J. Bordet und O. Gengou (1) im Jahre 1901 in einer Reihe antibakterieller Immunsera das Vorhandensein spezifischer komplementbindender Anti-

körper festgestellt hatten, begannen sie bald, das Komplementbindungsverfahren in den Dienst der Tuberkuloseforschung zu stellen. Ähnlich den Versuchen von R. Koch, welcher die Agglutinationsmethode zur Differenzierung der verschiedenen säurefesten Stämme heranzog, beschäftigten sich Bordet und Gengou (2) zunächst mit Versuchen, auf dem Wege der Komplementbindung eine Rassenunterscheidung zwischen den Tuberkelbacillen des Menschen und der Vögel zu ermöglichen. Es ergab sich jedoch auch hier eine Gruppenspezifität. Sowohl die Sera von Meerschweinchen, welche mit Vogeltuberkelbacillen vorbehandelt waren, wie auch die Sera mit abgetöteten menschlichen Tuberkelbacillen vorbehandelter Tiere enthielten komplementbindende Antikörper gegen Menschen- und Vogeltuberkelbacillen. Mit lebenden menschlichen Bacillen gelang es jedoch nicht, bei Meerschweinchen Antikörper zu erzeugen. Die Versuche wurden später mit dem gleichen Resultat von O. Gengou (1 u. 2) auch auf andere Säurefeste ausgedehnt. Meerschweinchen und Kaninchen, welche mit säurefesten Bakterien vorbehandelt waren, lieferten komplementbindendes Serum für die ganze Gruppe der Säurefesten. M. Dembinski bestätigte die Angaben von Bordet und Gengou im wesentlichen. Auch ihm gelang es bei Kaninchen und Tauben durch Vorbehandlung mit lebenden Tuberkelbacillen nicht, dagegen jedoch stets durch Injektionen von abgetöteten Menschen- und Rindertuberkelbacillen sowie auch lebenden Vogeltuberkelbacillen, komplementbindende Antikörper sowohl gegen den homologen, als auch gegen die heterologen Stämme zu erzeugen. Diese verschiedenartige Antikörperbildung nach Injektion von lebenden und abgetöteten Tuberkelbacillen glaubt Dembinski in erster Linie auf gewisse Rassenunterschiede innerhalb der Gruppe der Säurefesten zurückführen zu dürfen; die verschieden starke Resistenz der einzelnen Versuchstiere gegen die Infektion spielte hierbei eine nur untergeordnete Rolle. Daß sich mittels des Komplementbindungsverfahrens eine Gruppenspezifität der säurefesten Bakterien feststellen läßt, wurde weiterhin von einer Reihe von Autoren bestätigt. E. Fritzsche erhielt bei Komplementbindungsversuchen mit verschiedenen säurefesten Stämmen stets positive Reaktion. Diese war jedoch am stärksten gegenüber dem jeweils homologen Stamm. Da Komplementbindung jedoch zuweilen auch bei Verwendung von Normalseris auftrat, mißt Fritzsche der Reaktion keine allzu große Bedeutung bei. G. Finzi erzielte mit dem Serum eines mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Pferdes Komplementbindung sowohl mit Rinder-, Menschen- und Vogeltuberkelbacillen, als auch mit dem homogenen Stamm Arloing als Antigen. Auch K. K. Wwedensky konnte durch die Komplementbindungsmethode keine Unterscheidung der einzelnen Typen der Tuberkelbacillen erzielen.

Tuberkuline aus verschiedenen Säurefesten im Komplementbindungsversuch. G. Sobernheim (2) fand, daß vom Pferde gewonnenes Tuberkuloseimmunserum Präcipitation und Komplementbindung mit Tuberkulol und Tuberkulinen von verschiedenen Tuberkelbacillensämmen und säurefesten Saprophyten in gleicher Weise bewirkte. A. Leber (2) konnte dagegen angeblich nach Injektion von Alt- bzw. Perlsucht-tuberkulin mit dem homologen Tuberkulin stets stärkere Komplementbindung als mit dem heterologen erzielen. W. Czastka, E. R. Whitmore und andere fanden im Komplementbindungsversuch mit Seris tuberkulöser Menschen keine

Unterschiede bei Verwendung von Tuberkulinen des Typus humanus oder bovinus als Antigene.

Weitere Differenzierungsversuche der säurefesten Bakterien mittels Komplementbindung. H. Much und E. Leschke immunisierten Ziegen mit Tuberkelbacillen, welche durch organische Säuren aufgeschlossen waren und erzielten mit diesem Ziegenimmenserum Komplementbindung sowohl mit den Leibesbestandteilen, wie mit den Absonderungsprodukten (Tuberkulinen usw.) der von ihnen geprüften säurefesten Stämme. Much und Leschke benutzten als Antigene Phenolkochsalzaufschwemmungen von Tuberkelbacillen des Typus humanus und bovinus, welche gleich starke Reaktion ergaben, ferner Harnbacillen, Timotheegrasbacillen, Blindschleichen-tuberkelbacillen, Lepra-bacillen, Tuberkuline und Bouillonkulturfiltrate von Harn- und Blindschleichen-tuberkelbacillen. Sie bestätigten und ergänzten die Versuche von H. Much und H. Hössli, welche mit menschlichen Tuberkulose-seris die quantitativ stärkste Reaktion gegen menschliche und bovine Tuberkelbacillen, schwächere gegen Harn- und Blindschleichen-tuberkelbacillen, schwächste Reaktion mit Timotheegrasbacillen und deren jeweilige Tuberkuline, keine Reaktion mit Pepton und Bouillon erzielen konnten; ebenso gaben Sera mit Harnbacillen vorbehandelter Kaninchen nur Komplementbindung mit Harnbacillen, Tuberkelbacillen und Blindschleichen-tuberkelbacillen und deren Tuberkulinen, nicht mit Pepton und Bouillon. O. Deilmann fand, daß auf Grund des Verhaltens im Komplementbindungsversuch den Tuberkelbacillen am nächsten die Lepra- und Harnbacillen stehen, am entferntesten die saprophytischen Timotheegras- und Blindschleichen-tuberkelbacillen. Die Versuche Deilmanns wurden neuerdings durch V. Cepulic (1) bestätigt und ergänzt. Durch Absättigung von Tuberkulose-immunseris mit säurefesten Saprophyten gelang es E. Leschke (3) angeblich die Gruppe der nicht tierpathogenen Säurefesten von der der pathogenen Tuberkelbacillen zu trennen. Über die weiteren Differenzierungsversuche zwischen Lepra- und Tuberkelbacillen wird im Kapitel über Leprakomplementbindung die Rede sein. Auché und Portmann konnten mit dem Valléeschen von Pferden gewonnenen Tuberkuloseimmenserum keine Differenzierung des Typus humanus und bovinus mittels des Komplementbindungsverfahrens erzielen. Die Bacillen und ihre Tuberkuline reagierten im Komplementbindungsversuch gleich positiv. Abweichend von den Säugetiertuberkelbacillen verhielt sich dagegen der Hühnertuberkelbacillus, welcher mit dem Valléeschen Serum negativ reagierte.

Neuere Versuche über Differenzierung der säurefesten Bakterien mittels Komplementbindung. O. Bang und C. W. Andersen fanden Komplementbindende Antikörper im Serum natürlich oder experimentell mit Tuberkulose infizierter Rinder, aber auch bei an paratuberkulöser Darm-erkrankung, der Johnsen Krankheit leidenden Tieren. — C. C. Twort hatte, wie wir gesehen haben, bei derart erkrankten Tieren auch gegenüber Tuberkelbacillen spezifische Agglutininbildung feststellen können. — Ebenso enthielt die Milch an Eutertuberkulose leidender Kühe spezifische Antikörper. Bei Pferden und Kaninchen gelang es durch subcutane Impfungen mit abgetöteten oder avirulenten Tuberkelbacillen reichlich komplementbindende Antikörper zu erzeugen, die für lange Zeit nachweisbar blieben. Dagegen bilden offenbar Pferde und Kaninchen im Gegensatz zu Rindern nur geringe durch

Komplementbindung nachweisbare Mengen von Antikörpern gegen virulente Tuberkelbacillen. Diese können mit dem Fortschreiten der Tuberkuloseinfektion bald wieder abnehmen und ganz verschwinden. Dagegen ließen sich bei tuberkulösem Geflügel mittels des Komplementbindungsverfahrens reichlich Antikörper nachweisen. W. M. Harris und I. A. Lanford (1) züchteten verschiedene säurefeste Stämme auf dem von Besredka angegebenen Eiernährboden. Bei Verwendung des Serums von mit Eigelb-Kulturen sowie mit Bacillenleibern oder Extrakten aus säurefesten Bakterien vorbehandelten Kaninchen war im Komplementbindungsversuch eine Gruppenreaktion für alle benutzten säurefesten Stämme festzustellen. Harris und Lanford (1) lassen es dahingestellt, ob es durch eine Verfeinerung des Komplementbindungsverfahrens nicht doch noch gelingen wird, eine Differenzierung der verschiedenen säurefesten Bakterien zu ermöglichen. J. B. Rogers fand, daß Serum von Tuberkulösen und Leprösen mit Emulsionen von säurefesten Grasbacillen in 37%, mit Smegmabacillen in 30%, aber auch mit Staphylokokken in 24% und mit Colibacillen in 8% der Fälle Komplementbindung gab. Eine Gruppenspezifität der Säurefesten untereinander stellte ferner S. A. Petroff (3) unter Verwendung von alkoholischen Extrakten aus Säurefesten als Antigen im Komplementbindungsversuche fest. H. Schlossberger und W. Pfannenstiel (2), welche umfangreiche Versuche zur Differenzierung der säurefesten Bakterien vornahmen, fanden, daß eine Differenzierung der tierpathogenen und saprophytischen Vertreter der säurefesten Bakteriengruppe mit Hilfe von Kaninchenimmunis im Komplementbindungsversuch nicht möglich ist; lediglich der von ihnen benutzte schleimig wachsende Hühnertuberkelbacillenstamm zeigte ein abweichendes Verhalten. Dieser Stamm reagierte im Vergleich zu den übrigen Stämmen noch bei erheblich stärkeren Verdünnungen des homologen Serums positiv. Umgekehrt zeigte der Hühnertuberkelbacillus mit heterologen Seris wesentlich schwächeres Komplementbindungsvermögen als die übrigen Stämme. Schlossberger und Pfannenstiel (2) sind der Ansicht, daß bei dem abweichenden Verhalten des zu ihren Versuchen verwandten Hühnertuberkelbacillenstammes, welches unter anderem auch bei den Extraktionsversuchen von W. Pfannenstiel (1) zum Ausdruck kam, außer einer abweichenden Zusammensetzung des Antigenapparates auch physikalisch-chemische Unterschiede eine Rolle spielen dürften.

In neuester Zeit hat A. Urbain (2 u. 3) Differenzierungsversuche mit verschiedenen auf dem in einem späteren Teil dieser Abhandlung beschriebenen Besredka-Nährboden gezüchteten Säurefesten und anderen Bakterien mittels Komplementbindung mit menschlichen Tuberkuloseseris angestellt. Urbain (3) kam zu dem Ergebnis, daß das beste Antigen 4tägige Kulturen vom Typus humanus darstellen, Typus bovinus wirkte schwächer, noch schwächer Vogeltuberkelbacillen und säurefeste Saprophyten (Fisch-, Butter- und Grasbacillen) sowie Diphtheriebacillen. Unwirksam erwiesen sich *B. subtilis*, Strepto- und Staphylokokken. E. Richters stellte sich hochwertige Antigene aus Tuberkelbacillen vom Typus humanus, bovinus und gallinaceus, sowie aus Schildkrötentuberkelbacillen, säurefesten Trompeten-, Milch-, Wasser- und Timotheegrasbacillen her, welche er teils auf Besredka-Nährboden gewann, teils nach dem Verfahren von Boquet und Nègre extrahierte. Mit säurefesten Saprophyten erzielte Richters sowohl mit Seris gesunder wie tuberkulöser

Rinder schwache Komplementbindung. Im Kaninchenversuch war eine Trennung der pathogenen und apathogenen Säurefesten nur in bedingtem Maße möglich, da beide Gruppen gemeinsame komplementbindende Stoffe besaßen, welche anderen Antigenen wie alkoholischen Rotz- und Luesextrakten nicht zu eigen sind. Die echten Tuberkelbacillen enthielten jedoch diese Stoffe in weit größerer Menge und gaben mit heterologen Seris keine deutliche Reaktion. Richters betrachtet daher die im Serum gesunder wie kranker Rinder mit säurefesten Saprophyten auftretenden schwachen Hemmungen der Hämolyse als unspezifisch. Ob die Komplementbindung bei der Tuberkulose des Rindes eine im biologischen Sinne streng spezifische Reaktion darstellt, läßt er dahingestellt. Auch J. Valtis (2) erhielt mit Grasbacillenantigen, nach dem Besredka-Verfahren hergestellt, und Tuberkuloseseris schwächere Komplementbindung als bei Verwendung von Tuberkelbacillenantigen, während J. Verge fand, daß nach der Methode von Boquet und Nègre extrahierte Tuberkel- und Timotheegrasbacillen sich als Antigene im Komplementbindungsversuch mit Seris tuberkulöser Rinder und Hunde annähernd gleichwertig verhielten. Gesunde Hunde reagierten mit beiden Antigenen stets negativ.

### **Komplementbindung und Tuberkuloseimmunität.**

Neben den Differenzierungsversuchen mit säurefesten Bakterien mittels der Komplementbindung, welchen ein fast ausschließlich bakteriologisches Interesse zukommt, suchten sich zahlreiche Forscher durch diese Methode Aufklärung über die Immunitätsverhältnisse bei der Tuberkulose zu verschaffen.

Erste Versuche. F. Widal und Le Sourd dürften die ersten gewesen sein, welche im Serum tuberkulöser Menschen komplementbindende Antikörper feststellten. Sie benutzten als Antigen lebende und abgetötete Bacillen des homogen wachsenden Arloingschen Stammes. Bei Verwendung von abgetöteten Bakterien fiel die Reaktion weniger deutlich aus. J. Camus und P. Pagniez konnten ebenfalls mit getrocknetem Tuberkulin, welches vorher durch Alkohol ausgefällt war, Komplementbindung mit Seris Tuberkulöser erzielen. Da die Reaktion jedoch auch mit Seris Nichttuberkulöser zuweilen positiv ausfiel, zweifelten Camus und Pagniez an ihrer Spezifität, ließen jedoch die Möglichkeit offen, daß die Patienten ohne klinisch tuberkulösen Befund versteckte tuberkulöse Herde haben könnten. P. Ruitinga (1—3) wies das Vorhandensein spezifischer komplementbindender Antikörper im Serum tuberkulöser Rinder nach.

### **Antituberkulin.**

Ein besonderes Kapitel bilden die Versuche A. v. Wassermanns und seiner Schüler. A. v. Wassermann und C. Bruck (2) prüften zunächst wäßrige Extrakte aus spezifisch erkrankten Organen, aus denen sie den tuberkulösen Herd sorgfältig ausgeschält hatten, im Komplementbindungsversuch mit Alt- und Neutuberkulin. Der positive Ausfall der Reaktion führte v. Wassermann und Bruck (2) zu dem Schluß, daß sich in den konzentrisch um den tuberkulösen Herd gelagerten Gewebsschichten Antikörper gegen das Tuberkulin befinden müssen, welche amboceptorartig durch Verbindung mit dem tuberkulösen Antigen das freie Komplement an den tuberkulösen Herd zu

konzentrieren imstande seien, welches dann seine verdauende Wirkung ausüben könne (Herdreaktion, Hyperämie und Leukozytenemigration). Infolge des anfangs überwiegend negativen Ausfalles von Komplementbindungsversuchen mit Tuberkulin als Antigen, bei welchen statt der Organextrakte Sera tuberkulös erkrankter Menschen und Tiere auf Antituberkulingehalt geprüft wurden, glaubten A. v. Wassermann und C. Bruck (3) weiterhin, daß das in jedem tuberkulösen Gewebe gebildete „Antituberkulin“, welches sich gegen das durch Zerfall der Tuberkelbacillen entstehende Tuberkulin richtet, beim Menschen nur bei starkem Gewebszerfall in die Blutbahn übergeht. Es fand sich frei im Blute am häufigsten bei tuberkulösen Rindern, schon seltener bei tuberkulösen Meerschweinchen, am seltensten beim tuberkulösen Menschen, es sei denn, daß dieser eine spezifische Tuberkulinbehandlung durchgemacht hatte, welche eine Abstoßung des Antituberkulins aus dem tuberkulösen Herde in die Blutbahn bewirken könne. Die Wassermannschen Versuchsergebnisse wurden von H. Lüdke (1) bestätigt. Durch Komplementbindungsversuch mit Tuberkulin als Antigen ließ sich in Organextrakten aus tuberkulösem Gewebe mehrfach das sog. Antituberkulin nachweisen, nicht jedoch in Extrakten aus normalem Gewebe. In 9 von 13 Seris spezifisch behandelter Tuberkulöser und bei 2 unbehandelten Fällen gelang der Antituberkulinnachweis. H. Lüdke (2) glaubte daher ebenfalls, daß Antituberkulin im erkrankten Gewebe gebildet und zuweilen an das Blut abgegeben werde. Daß das Antituberkulin im tuberkulösen Herde selbst gebildet wird, suchte C. Bruck auch dadurch zu beweisen, daß es sich in pleuritischen tuberkulösen Exsudaten stets leicht nachweisen ließ, während der Nachweis im Blutserum meist nicht gelang; lediglich bei akuter miliarer Tuberkulose fand Bruck (1) im Blut Antituberkulin, und zwar bereits in den ersten Tagen der Erkrankung. E. Weil hält es dagegen für fraglich, ob das Antituberkulin im tuberkulösen Herde selbst und nicht vielmehr analog den Choleraantikörpern in der Milz und im Knochenmark gebildet wird.

**Antituberkulin und Tuberkulinüberempfindlichkeit.** J. Citron (1) gelang der Nachweis von Antituberkulin auch im Blutserum nicht spezifisch behandelter tuberkulöser Menschen in einzelnen Fällen; häufiger jedoch bei tuberkulösen Meerschweinchen. Bei spezifisch behandelten Menschen, die ihre Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin verloren hatten, fand Citron (1) stets Antituberkulin, bei erhaltener Reaktionsfähigkeit jedoch fast nie. Diese Beobachtung führte die Wassermannsche Schule zu dem Schluß, daß bei Vorhandensein von Tuberkuloseantikörpern im Blut das injizierte Tuberkulin, noch ehe es eine Herdreaktion auslösen könne, bereits abgefangen und verankert würde. Dieser Anschauung traten jedoch auf Grund ganz entgegengesetzter Versuchsergebnisse eine Reihe von Forschern entgegen. E. Weil und W. Strauß fanden gerade bei erhaltener Tuberkulinempfindlichkeit am meisten komplementbindende Antikörper im Blute tuberkulöser Menschen. W. G. Ruppel und W. Rickmann gelang es durch planmäßige Injektionen von Tuberkelbacillen und Tuberkulin den Antikörpergehalt im Rinderserum beträchtlich zu erhöhen. Auch sie sind der Ansicht, daß nur bei Tieren mit Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin Antikörperbildung stattfindet. E. Löwenstein (1) erachtet das Antituberkulin für eine antitoxische Substanz, welche sich nur bei spezifisch

Behandelten mit erhaltener Überempfindlichkeit nachweisen lasse, und deren Vorhandensein zum mindesten anzeige, daß sich Immunisierungsprozesse abgepielt haben.

**Beanstandungen der Wassermannschen Versuchstechnik.** In Gemeinschaft mit H. Nakajama beanstandete E. Weil die Methodik der Komplementbindungsversuche von Wassermann und Bruck. Der Antituberkulingehalt tuberkulöser Sera würde bei dem gewählten Mengenverhältnis der Mischung von Serum und Tuberkulin nur vorgetäuscht. Auch Choleraextrakt, welcher allein keine antihämolytische Wirkung mit Tuberkuloseseris zeigte, verursachte, gemischt mit Tuberkulin, Komplementablenkung mit tuberkulösen Seris. Weil und Nakajama hielten es daher für möglich, daß der positive Ausfall der Wassermannschen Versuche auf einer unspezifischen Summationswirkung der antihämolytischen Kraft unterhemmender Dosen beruhe. S. Cohn (2) dagegen sah die Reaktion für streng spezifisch an und nicht auf Summationswirkung beruhend. Ganz ablehnend gegenüber den Versuchen von Wassermann und Bruck sind die Angaben von J. Morgenroth und L. Rabinowitsch, welche an der Spezifität der Reaktion überhaupt zweifeln, da eine gewisse Hemmung der Hämolyse sich auch mit Extrakten aus gesundem Gewebe erzielen ließ. Mit tuberkulösem Meerschweinchengewebe als Antigen vermochten Morgenroth und Rabinowitsch keine einwandfreie spezifische Komplementablenkung mit Seris sowohl spezifisch vorbehandelter als auch unbehandelter tuberkulöser Menschen und Rinder zu erzielen. Daß eine Komplementablenkung auch bei Verwendung von normalen Seris und Organ- und Tumorextrakten stattfinden kann, hatte bereits E. Ranzi gefunden. Doch wurde seine abweichende Methodik (anderes hämolytisches System und nur zweifache Amboceptorosis) von S. Cohn (1) für den negativen Ausfall seiner Versuche verantwortlich gemacht. Landmann fand sogar schon mit Bouillon plus Extrakten aus tuberkulösem sowie sarkomatösem Lungengewebe Komplementablenkung. E. Gaucher, H. Salin und H. Bricout sowie L. S. Dudgeon, W. O. Meek und H. B. Weir, E. T. Fraser, H. R. Miller, A. Calmette und viele andere halten tuberkulöses Gewebe, selbst wenn es reichlich spezifische Granulationen enthält, für unbrauchbar für Komplementbindungsversuche. Dagegen gibt Sp. Livierato (1 u. 2) an, mit Extrakten aus tuberkulösen und skrofulösen Lymphdrüsen, welche er zu Immunisierungszwecken verwandte, positive Komplementablenkung gegen Tuberkelbacillenextrakte und -aufschwemmungen erzielt zu haben.

**Antikörperbildung bei tuberkulösen Augenerkrankungen.** Bei tuberkulösen Augenerkrankungen fand A. Leber (1) in drei Fällen Antituberkulin im Kammerwasser. J. Davidovics stellte das Vorhandensein von Antituberkulin auch im aktiven Serum tuberkulöser und tuberkuloseverdächtiger Augenkranker fest. Durch Inaktivierung des Serums schwand das Komplementbindungsvermögen gegen Alttuberkulin; — auch Ruppel und Rickmann fanden, daß Tuberkulose-Antikörper nicht hitzebeständig sind.

Bei tuberkulösen Augenerkrankungen hat im übrigen die Komplementbindungsmethode kaum Anwendung gefunden. In neuerer Zeit gibt Carrère an, daß die Komplementbindungsreaktion mit dem Besredka-Antigen gestatte, rechtzeitig das Wiederaufflackern eines tuberkulösen Infektes am Auge



festzustellen und daß die Reaktion in zweifelhaften Fällen von Nutzen sein könne. Ebenso empfiehlt D. Gourfein, die Besredka-Reaktion neben der Röntgenuntersuchung des Thorax bei Augenerkrankungen in Anwendung zu bringen. Positiver Ausfall der Komplementbindung zeige zwar nicht das Vorhandensein von Tuberkelbacillen im Auge an, so doch das Bestehen eines spezifischen Herdes im Organismus, durch den die Erkrankung am Auge gespeist werden kann. Auch A. W. H. Caulfeild (4) hält es für zweckmäßig, bei Erkrankungen des inneren Auges die Komplementbindungsreaktion anzustellen, deren mehr oder weniger starkem Ausfall besonders in Verbindung mit anderen diagnostischen Methoden besondere Bedeutung zukomme.

**Antituberkulin im Blut Tuberkulöser.** A. Leber (2) äußerte die Ansicht, daß Antituberkulin im tuberkulösen Herd als spezifisches Reaktionsprodukt gegen bestimmte Teile des Tuberkelbacillus gebildet wird, und im Blutserum auch ohne vorangegangene spezifische Behandlung nachweisbar werden kann. Die gleiche Anschauung vertrat H. Lüdke (1). S. Cohn (1) hielt das Antituberkulin keinesfalls für ein Antitoxin und nicht identisch mit dem Tuberkulo-Agglutinin. Das Antituberkulin besitzt nach Ansicht von S. Cohn (2) keine heilende, antitoxische oder antiinfektiöse Wirkung und hat mit dem Phänomen der Überempfindlichkeit nichts zu tun. Antituberkulinnachweis gelang auch bei nicht spezifisch behandelten Phthisikern ersten und zweiten Grades, nie jedoch bei Gesunden. A. Wolff-Eisner und seine Mitarbeiter glaubten, daß dem Antituberkulin eine tuberkelbacillenauflösende Wirkung zuzuschreiben sei. Die Komplementbindungsmethode hielten sie im Gegensatz zur conjunctivalen und cutanen Tuberkulinprobe für nicht fein genug, um bereits geringe Mengen dieser „Bakteriolytine“ im Blute nachzuweisen; außerdem sei die Komplementbindung bei der Tuberkulose nicht rein spezifisch, da sie auch bei Syphilis und anderen Infektionskrankheiten positiv ausfallen könne. Alttuberkulin eigne sich im Gegensatz zu Bakterienemulsionen als Antigen weniger, da es zu wenig corpusculäre Elemente des Tuberkelbacillus (Splitter) enthalte, mit denen sich Bakteriolytine nachweisen ließen. Nur bei Anwendung verschiedener Antigene in einer Versuchsreihe (Alt- und Neutuberkulin, sowie Verreibungen verschiedener Konzentrationen von Tuberkelbacillen) ließen sich auch im ersten Stadium der Tuberkulose einigermaßen befriedigende Resultate mit der Komplementbindungsmethode erzielen. Im allgemeinen lehnt jedoch Wolff-Eisner (4 u. 5) die Eignung der Reaktion für die Diagnose der Tuberkulose ab. H. Lüdke, J. Citron, W. Czastka, P. Bermbach, M. Wolff und H. Mühsam, E. Weil und W. Strauß, G. Schröder und viele andere fanden sowohl bei spezifisch behandelten wie bei unbehandelten Tuberkulösen Antituberkulin im Blut. Mit Seris unbehandelter tuberkulöser Kaninchen erzielte Schürer jedoch wesentlich schwächere Komplementbindung, als mit den Seris spezifisch behandelter Tiere bei Verwendung von albumosefreiem Tuberkulin als Antigen.

**Antituberkulin und Cutanprobe.** W. Czastka bestreitet den von Wolff-Eisner angenommenen bakteriolytischen Charakter des Antituberkulins; einen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen dem Gehalt an Antikörpern im Blutserum und dem Ausfall der Cutanreaktion fand er nicht. P.-F. Armand-Delille (1) dagegen erhielt bei Benutzung eines durch längeres Stehen abgeschwächten Komplements mit Seris Tuberkulöser, die positive

Cutanreaktion zeigten, auch stets Komplementbindung. G. Deycke und H. Much (2) zweifeln an einem biologischen Zusammenhang beider Reaktionen. P. Bermbach (2) stellte eine Kongruenz zwischen der Cutanreaktion und dem Vorhandensein von Antituberkulin nur in 31% aller untersuchten Fälle fest, bei 69% fehlte sie. Butler und Mefferd fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Komplementbindung und der Tuberkulinreaktion. Aus diesem Grunde halten sie die Komplementbindung bei der Tuberkulose für nicht spezifisch.

**Antikörpererzeugung im nichttuberkulösen Organismus.** E. Bertarelli (2) konnte an sich selbst das Auftreten komplementbindender Antikörper nach einer längere Zeit hindurch fortgesetzten Tuberkulinbehandlung feststellen. In Fortsetzung seiner Versuche gelang es ihm in Gemeinschaft mit L. Datta im Serum von Hunden und Kaninchen durch Tuberkulininjektionen Antituberkulin zu erzeugen, welches bei infizierten Meerschweinchen den Tuberkulintod zu verhüten imstande war, ohne jedoch die Cutanreaktion aufzuheben, oder einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Tuberkulose auszuüben. J. Bauer (1, 2) vermochte bei nichttuberkulösen Kindern durch Injektionen von Tuberkulin durch Komplementbindungsversuch nachweisbare Antikörperbildung nicht zu erhalten, er glaubt jedoch, daß eine solche künstlich auch beim gesunden Menschen erreicht werden könne, wenn man sich entschlösse, ganz hohe Dosen Tuberkulin zu injizieren. Alt- und Neutuberkulin sowie Tuberkulol hält Bauer (3) für echte Antigene, die zwar einer gemeinsamen Gruppe angehören, von denen jedoch jedes seinen eigenen Charakter besitze, denn es gelingt mit diesen Antigenen, im Tierkörper Antikörper und vitale Reaktionen (Überempfindlichkeit, Anaphylaxie oder Allergie) zu erzeugen. Bei gesunden Kaninchen erzielte J. Bauer (2) mit hohen Injektionsdosen Tuberkulin durch Komplementbindungsversuch nachweisbare Antikörperbildung. Auch bei Meerschweinchen konnte F. Schenk (1) durch häufige Injektionen hoher Dosen Bacillenemulsion bereits bei normalen Tieren Antikörperbildung erzielen. Bessere Resultate lieferten allerdings die Sera spezifisch behandelter, aber auch unbehauelter tuberkulöser Tiere. Die gleichzeitige Einverleibung von tuberkulösem Gewebe und Tuberkulin beschleunigte nicht die Antikörperbildung gegen Tuberkulin bei normalen Tieren. M. Christian und St. Rosenblat dagegen fanden nur bei tuberkulösen, mit Bacillenemulsion vorbehandelten Meerschweinchen, nicht jedoch bei unbehauelten tuberkulösen und gesunden Tieren Antikörperbildung gegen minimale Dosen Neutuberkulin. Im Kaninchenversuch zeigten sich dagegen Antikörper gegen Tuberkulin bereits bei unbehauelten gesunden Tieren. Christian und Rosenblat halten es für möglich, daß die natürliche erhöhte Resistenz bei Kaninchen gegen den Typus humanus durch gegen diesen Typus spontan vorgebildete Antikörper bedingt sein könne. Engel und Bauer konnten analog den Meerschweinchenversuchen von Christian und Rosenblat nur bei tuberkulösen Kindern durch steigende Injektionsdosen von Tuberkulin Antikörperbildung feststellen. Desgleichen beobachtete A. Schlossmann bei tuberkulösen Kindern und Säuglingen niemals spontane Antikörperbildung. Spezifische Antikörper traten jedoch prompt auf, wenn die Tuberkulintherapie bei den Kindern Dosen von 0,1 g erreichte. Auch E. Löwenstein (2) glaubt, daß nur große Dosen Tuberkulin imstande seien, beim Menschen therapeutisch

wirksame Antikörper zu erzeugen. R. Fua und H. Koch fanden ebenfalls, jedoch nur bei einem Drittel der untersuchten Sera mit Tuberkulin behandelter tuberkulöser Kinder, dagegen nie bei unbehandelten, komplementbindende Antikörper.

B. I. te Hennepe Izn. konnte bei Rindern, welche mit Tauruman, Bovovaccin und mit menschlichen Tuberkelbacillen behandelt waren, bisweilen die Gegenwart von Antikörpern gegen die korrespondierenden Antigene im Blut durch den Komplementbindungsversuch nachweisen. Durch Vorbehandlung einer Ziege mit Alttuberkulin erhielten M. Slatineanu und D. Danielopolu (2) komplementbindendes Serum gegen durch Alkohol ausgefälltes und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmtes Tuberkulin. Bei tuberkulösen Meerschweinchen, welche mit kleinen Dosen Tuberkulin behandelt wurden, zeigte sich bei Verwendung des gleichen Antigens vom 4. Tage, bei Meerschweinchen, welche größere Dosen Tuberkulin erhalten hatten, vom 6. Tage nach begonnener Behandlung an positiver Ausfall der Komplementbindung, welcher etwa am 16. Tage wieder verschwand. A. Calmette und L. Massol (3) vermochten durch wiederholte Injektionen hoher Dosen abgetöteter Tuberkelbacillen, sowie von 2% Trockensubstanz enthaltenden Tuberkelbacillenextrakten, welche sich im Komplementbindungsversuch als Antigene bewährt hatten, bereits bei gesunden Pferden, Eseln, Rindern und Kaninchen, nicht jedoch bei gesunden Meerschweinchen Antikörperbildung zu erzielen. Ebenso erhielt W. D. Schroeders durch Vorbehandlung gesunder Ziegen und Schafe mit Tuberkelbacillenpräparaten, P. Skwiry durch Tuberkulinbehandlung einer Kuh komplementbindendes Serum. M. Laub konnte nur bei tuberkulösen, dagegen nicht bei gesunden Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit verschiedenen Tuberkelbacillenpräparaten Antikörper erhalten. Ihm gelang die Antituberkulinerzeugung bei gesunden Kaninchen und Ziegen nicht; lediglich ein Pferd, bei welchem eine Tuberkelbacillenemulsion zur Immunisierung verwandt wurde, die zur Abtötung der Bakterien statt mit 1proz. nur mit  $\frac{1}{2}$ proz. Carbolsäure versetzt worden war, lieferte ein Serum, das mit Tuberkulin Komplementablenkung gab. Laub hält es jedoch für möglich, daß in der bei dem Pferde verwandten Emulsion vielleicht noch lebende Bacillen enthalten waren und die Antikörperbildung möglicherweise infolge einer durch diese verursachten Infektion erfolgte. A. Sata dagegen vermochte angeblich bei normalen Pferden, Kühen und Ziegen bereits durch einmalige Injektion von Alttuberkulin oder abgetöteten Tuberkelbacillen Antituberkulinbildung hervorzurufen; das Serum unbehandelter gesunder Pferde enthielt kein Antituberkulin. Auch B. Möllers (1 u. 2) konnte durch Injektionen großer Mengen abgetöteter Tuberkelbacillen von normalen Kaninchen Serum gewinnen, in welchem er mit Tuberkulin als Antigen komplementbindende Antikörper nachwies. Desgleichen gelang es ihm (2), wenn auch in schwächerem Maße, mittels Injektionen von Neu- und Alttuberkulin beim Menschen und bei Tieren Antituberkulinbildung zu erzielen. Möllers (1) folgert daraus, daß das Vorhandensein von Tuberkuloseantikörpern lediglich auf eine einmal stattgefundene Berührung des Organismus mit Tuberkelbacillen und deren Produkten schließen läßt, ohne daß eine eigentliche tuberkulöse Infektion bestanden zu haben braucht. Die gleiche Ansicht vertreten O. Deilmann, E. Altstaedt, Bandelier und Roepke und viele andere. Durch subcutane Impfung von abgetöteten

und avirulenten Tuberkelbacillen konnten O. Bang und C. W. Andersen bei Kaninchen und Pferden reichliche Antikörperbildung erzeugen. Im Gegensatz zum Rinde bilden Kaninchen offenbar Schutzstoffe gegen virulente Bacillen nur in geringen Mengen; diese können abnehmen und mit der Zunahme der tuberkulösen Infektion völlig verschwinden. K. Bundschuh gelang es durch Immunisierung von gesunden Hammeln und Pferden mit Tuberkulol und Bacillenemulsionen den Titer des Serums dieser Tiere gegen Tuberkulol und Neutuberkulin wesentlich zu erhöhen und somit ebenfalls die Möglichkeit einer künstlichen Erzeugung von Tuberkuloseantikörpern im gesunden Organismus nachzuweisen.

#### **Spontanes Vorhandensein von Antituberkulin im gesunden Organismus.**

A. Weber und Dieterlen konnten bei gesunden Rindern, Pferden, Schweinen und Meerschweinchen keine normal vorgebildeten komplementbindenden Antistoffe feststellen, dagegen enthielt das Serum eines Esels, eines Hundes und, analog den Christian und Rosenblatschen Versuchsergebnissen, auch das Serum normaler Kaninchen Antituberkulin. Bei tuberkulösen Kaninchen schwanden mit dem Fortschreiten der Erkrankung die Antistoffe, bei tuberkulösen Meerschweinchen fehlten sie meist ganz, bei spontan und künstlich infizierten Rindern ließen sie sich in mehr oder weniger erheblicher Menge nachweisen. Normal vorgebildete Tuberkuloseantikörper bei Pferden und Hammeln fanden auch A. Borrel und L. Boër.

#### **Unspezifische Faktoren bei der Komplementbindung gegen Alttuberkulin.**

Schon frühzeitig wurde die Frage erörtert, inwieweit unspezifische Faktoren bei der Komplementbindung mit Alttuberkulin eine Rolle spielen. Bereits L. Krehl und M. Matthes konnten feststellen, daß Deuteroalbumosen allein eine fast ebenso starke Fieber- und tödlichen Kollaps erzeugende Wirkung wie Tuberkulin auf den tuberkulös infizierten Organismus von Kaninchen auszuüben imstande sind. Die Versuche von Matthes zeigten, daß Injektionen von Deuteroalbumosen und Peptonen sowie deren durch Pepsinverdauung entstehenden Hydrationsprodukten bereits bei gesunden Kaninchen Temperatursteigerungen hervorriefen. L. Krehl baute die Bouillonversuche von Matthes weiter aus und fand, daß Pepton und Fleischsäure, in geringerem Grade auch Milch, eine ähnliche Wirkung wie das Tuberkulin auf den tuberkulös infizierten Organismus ausüben. O. Gengo (1) zeigte, daß gelöste Eiweißstoffe, die in ihrem biologischen Verhalten denjenigen Albumosen entsprechen, die durch morphologisch unveränderte Zellelemente gebildet werden, komplementbindende Antikörper hervorrufen können. A. Wassermann und J. Citron (1) fanden, daß normales Kaninchenserum bereits komplementbindende Eigenschaften gegen Albumosen und Pepton besitzt. H. Lüdke (2) vertrat die Ansicht, daß die Albumosen, welche imstande sind, Antikörper zu erzeugen, sich vom Antituberkulin differenzieren lassen. H. Koch glaubte, daß nach Injektion von Tuberkulin die Antikörperbildung gegen Bouillon die gegen Tuberkelbacillenbestandteile gerichtete sogar überwiegt. Sera tuberkulöser Meerschweinchen, welche mit großen Dosen Alt- und Neutuberkulin sowie auch mit Glycerinbouillon allein behandelt worden waren, gaben sämtlich mehr oder weniger starke Komplementbindung mit Tuberkulinen. Beranek konnte auch bei Verwendung seines peptonarmen Tuberkulins als Antigen Antikörper im Serum eines tuberkulösen und mit

Tuberkulin behandelten Pferdes nachweisen. R. Müller und E. Süß wiederum halten die Komplementbindung mit Tuberkulin für eine Reaktion auf Bouillon und Peptonlösungen und daher Alttuberkulin als Antigen für unbrauchbar, zumal sie auch bei Lues im Komplementbindungsversuch mit Alttuberkulin positive Reaktion erhielten. A. Calmette und L. Massol (8) sind der Ansicht, daß das Pepton die Extraktion der aktiven Substanzen aus den Tuberkelbacillen bewirke, und daher wäßrige Extrakte am wenigsten, Alttuberkulin besser, Vollbacillen sich am besten als Antigen eignen. Da durch Digerieren von Tuberkulin mit einem Serum, in dem durch den Komplementbindungsversuch tuberkulöse Antikörper nachgewiesen wurden, in vitro die Toxizität des Tuberkulins nicht beeinflußt wird, dürfte den Tuberkuloseantikörpern auch in vivo kaum eine Tuberkulin neutralisierende Wirkung zukommen.

D. Daniépolu, A. Leber (2), A. v. Wassermann und J. Citron (1), H. Much und H. Hössli und viele andere unterscheiden eine spezifische und unspezifische Komponente im Tuberkulin. Durch Komplementbindungsversuche mit 3 Antigenen: durch Alkohol ausgefälltes Tuberkulin, Proto- und Deuteroalbumosen stellte Daniépolu fest, daß im Serum mit Tuberkulin subcutan und intravenös immunisierter Tiere zweierlei Antikörper entstehen. Die gegen Albumosen gerichteten Antikörper verschwinden wieder nach kurzer Zeit, während die gegen die spezifische „aktive Substanz“ des Tuberkulins gebildeten Stoffe sich bis zum 48. Tage nach der Injektion nachweisen lassen. Zu ähnlichen Resultaten kommt Y. Fukuhara, der Tuberkulin für ein brauchbares Antigen ansieht, wenn es gelingt, den Summationseffekt durch die unspezifische Komponente zu vermeiden. Unspezifische thermolabile sog. „Peptonamboceptoren“ finden sich angeblich zuweilen in normalen Tierseris, besonders im Pferdeserum, sowie im Serum von Kranken, die an Streptokokkeninfektionen oder Typhus leiden.

### **Wirkung der Lipide und Fette des Tuberkelbacillus im Komplementbindungsversuch.**

Während A. Wassermann und J. Citron (1) zunächst lediglich mit den im Tuberkulin enthaltenen Bakterienproteinen spezifische, bzw. mit Albumosen und Pepton unspezifische Komplementbindung, bei Verwendung von Fetten und Lipiden extrahierter Tuberkelbacillen dagegen niemals Komplementablenkung erhielten, trat H. Much (2) mit der Anschauung hervor, daß auch die Fett- und Wachskörper der säurefesten Bakterien antigene Eigenschaften besitzen. Much glaubte, daß das von G. Deycke dargestellte, aus Leprabacillen gewonnene Nastin ebenso wie Chaulmugraöl im leprösen Organismus Antikörper erzeuge, die durch den Komplementbindungsversuch sich nachweisen lassen. Mit Fettwachs aus Tuberkelbacillen (Tuberkulonastin) als Antigen erzielte Kleinschmidt zuweilen Komplementbindung mit Seris Tuberkulöser. Ebenso erhielten Belonowski sowie Bogolomez durch Vorbehandlung von Tieren mit Lecithin sowohl wie mit Fetten, angeblich Bildung von sog. Fettantikörpern. Citron und Klinkert teilen die bei der Tuberkulose auftretenden Antikörper ein in die echten, welche sich gegen das Bakterieneiweiß richten, und unspezifische, gegen Bakterienlipide gerichtete (s. auch A. Leber), und endlich in solche Antikörper, welche bei der Wassermannschen Reaktion wirksam sind

und sich vermutlich gegen eine autolytische Substanz des erkrankten Organismus richten. Bei der Komplementbindung im Harn spiele vielleicht auch das Lecithin eine gewisse Rolle.

**Fettantikörper.** H. Much und H. Hössli suchten durch ausgedehnte Versuche die Muchsche Anschauung von der Spezifität der Fettantikörper bei der Lepra auch für die Tuberkulose zu beweisen. Sie verwandten als Antigene im Komplementbindungsversuch Bacillenemulsionen, in 25%igem Neurin angeblich aufgelöste Tuberkelbacillen, Bacillenrückstand, gewonnen durch 14tägige Maceration von Tuberkelbacillen in schwach alkalischer Kochsalzlösung bei 40 bis 50°, wäßrige und alkoholische Extrakte aus tuberkulösen Kaninchenabscessen, Alttuberkulin, endlich Emulsionen von Harn- und Blindschleiehtuberkelbacillen. In den Absceßextrakten sowie den Neurinlösungen von Tuberkelbacillen ließen sich, wie auch F. Dittborn feststellen konnte, im Komplementbindungsversuch keine spezifischen Stoffe mehr nachweisen, jedoch enthielten die Sera mit Tuberkelbazillen-Neurinlösungen vorbehandelter Menschen und Ziegen komplementbindende Antikörper gegen Tuberkulin und Bacillenemulsionen von Tuberkelbacillen, sowie Harn- und Blindschleiehtuberkelbacillen, nie jedoch gegen Bouillon und Pepton. Bei Meerschweinchen fanden G. Deycke und H. Much auch bei Anwendung lipoidhaltiger Auszüge von Tuberkelbacillen als Antigen spezifische Komplementbindung mit Tuberkuloseris. H. Much und E. Leschke sowie O. Deilmann stellten ferner fest, daß die Summe der Leibesbestandteile des Tuberkelbacillus das beste Antigen darstelle. Von den Partialantigenen wirke quantitativ am stärksten Tuberkulonastin, schwächer Fettsäurelipide, am schwächsten Tuberkelbacilleneiweiß. Auf Grund dieser Versuche bauten H. Much sowie G. Deycke ihre Lehre von den Partialantigenen für die Behandlung der Tuberkulose und Lepra praktisch aus, auf welche bei der Besprechung der klinischen Anwendung des Komplementbindungsverfahrens näher eingegangen wird.

Durch Injektionen von Tuberkelbacillenwachssubstanz, in 0,5proz. Sodalösung emulgiert, sowie von entfetteten Tuberkelbacillenleibern und von Lecithin, einzeln und im Gemisch, gelang es angeblich A. M. Borrissjak, N. O. Sieber und G. J. Metalnikow, Antikörperbildung gegen Tuberkelbacillenwachs sowohl wie gegen lebende und tote Tuberkelbacillen zu erzeugen. Lecithin verursachte keine Antikörperbildung gegenüber Lecithin, wohl aber gegenüber Tuberkelbacillenwachs, entfetteten und lebenden Tuberkelbacillen. Selbst bei Verfütterung von Tuberkulosewachs, sowie entfetteten Tuberkelbacillen fanden diese Autoren spezifische Antikörperbildung; Injektionen von Tuberkulin dagegen hemmten eher die Antikörperbildung, als daß sie fördernd wirkten. A. H. Caulfeild (2) glaubt ebenfalls, daß die Immunitätserscheinungen bei der Tuberkulose nicht lediglich an das Eiweiß gebunden seien, da nach Vorbehandlung von Kaninchen mit Ätheralkoholextrakten aus Tuberkelbacillen das Serum dieser Tiere komplementbindende Eigenschaften gegen das gleiche Antigen zeigte. K. Meyer (2) nimmt an, daß das spezifische Komplementbindungsvermögen der Tuberkelbacillen hauptsächlich in seinen in Benzol, Petroläther und Äther löslichen, in Aceton unlöslichen Fraktionen zu suchen sei. Bei Immunisierung von Kaninchen mit abgetöteten Tuberkelbacillen wurden komplementbindende Antikörper in großer Menge gebildet, während bei Verwendung von einerseits lipoidfreien

Tuberkelbacillen, andererseits von Tuberkelbacillenlipoiden (Kephalin) viel schwächere Komplementbindung gegen Vollbacillen, keine Reaktion gegen das heterologe Teilprodukt auftrat. K. Meyer (3) zieht daraus den Schluß, daß die antigene Wirkung der Lipide nicht durch ihnen beigemengte Eiweißspuren bedingt sein könne. Mit dem Hoechst Tuberkuloseserum reagierten Fette, Fettsäuren und Wachs im Vitroversuch nur äußerst schwach, Muchs Fettsäure- und Nastinpräparate gaben keine Reaktion. In seiner neuesten Publikation stellt K. Meyer (3) fest, daß Tuberkelbacillenlipide (Kephale) sich durch Komplementbindung streng spezifisch von den Lipiden, welche aus Pferdenieren und Bandwürmern gewonnen wurden, trennen lassen. K. Mose fand im Serum tuberkulöser Menschen Antikörperbildung sowohl gegen die von ihm durch Natronlauge und Chloroform aus Tuberkelbacillen extrahierten Lipide, wie auch gegen die dabei übriggebliebenen Restkörper der Tuberkelbacillen. Eine unspezifische Komplementbindung durch Sera Tuberkulöser, Luetiker wie auch Gesunder bei Verwendung von Tuberkelbacillenwachs als Antigen stellte B. Lucke fest, während M. Bürger und B. Möllers (1) den antigenen Charakter der durch Extraktion bei verschiedenen hohen Temperaturen gewonnenen Fett- und Lipidstoffe des Tuberkelbacillus völlig bestreiten und ihre Auffassung in einer Polemik (2) gegen einen der Anhänger der Muchschen Lehre, M. Müller, aufrechterhalten. Ebenso negativ fielen die Versuche H. Beumers (1) über die antigene Wirkung von Bakterienfetten aus. Auch M. Leibkind konnte durch Behandlung von Kaninchen mit Tuberkelbacillenwachs, welches er durch Extraktion nicht durch Säure aufgeschlossener Tuberkelbacillen mit Chloroform, Äther und Aceton gewann, keine komplementbindenden Antikörper gegen Tuberkelbacillenfette erzeugen. Von der Voraussetzung ausgehend, daß die antigene Wirkung der Fette und Lipide bereits eine erwiesene Tatsache sei, hat H. Schmidt alles Material, welches für die Muchschen Hypothesen spricht, neuerdings gesammelt und besprochen.

Neueste Versuche mit Tuberkelbacillenextrakten. In neuester Zeit haben sich A. Boquet und L. Nègre mit der Frage der antigenen Wirkung von Tuberkelbacillenextrakten beschäftigt. A. Boquet und L. Nègre (3 u. 4) stellten sich ein haltbares Antigen durch sukzessive Extraktion von abgetöteten Tuberkelbacillen ( $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $120^{\circ}$ ), mit Aceton und 99 proz. Methylalkohol her. Über die klinischen Erfahrungen mit diesem Antigen soll in einem späteren Teil dieser Abhandlung berichtet werden. Um das Antigen in vivo zu prüfen, ersetzten Boquet und Nègre (7) den Methylalkohol durch das gleiche Quantum physiologischer Kochsalzlösung und erhitzten die Flüssigkeit auf  $85-90^{\circ}$  bis zum völligen Entweichen des Methylalkohols. Nach Einverleibung des so behandelten Antigens zeigte sich bei tuberkulösen und gesunden Kaninchen eine erhebliche Antikörpersteigerung. Dennoch besaßen die nicht mit Aceton und Methylalkohol vorbehandelten, sondern lediglich erhitzten Tuberkelbacillen in vivo die stärkste antigene Kraft; durch diese gebildete Antikörper ließen sich sowohl durch Methylalkoholextrakt als Antigen wie durch Tuberkulin im Komplementbindungsversuch nachweisen. Der Methylalkoholextrakt bildete nach Injektion an Versuchstiere lediglich komplementbindende Antikörper gegen die im Methylalkoholextrakt enthaltenen Stoffe, nicht aber gegen Tuberkulin. Dagegen reagierten die mit anderen Antigenen (Tuber-

kulin usw.) hergestellten Sera im Komplementbindungsversuch stets auch mit dem Methylalkoholextrakt. Nègre und Boquet (1) glauben, daß in den Tuberkelbacillen eine im Aceton unlösliche, im Methylalkohol aber lösliche Substanz lipoiden Charakters enthalten sein müsse, welche jedoch auch andere Bakterienarten (z. B. Diphtheriebacillen) besitzen, und die nach ihrer Ansicht in vivo in ähnlicher Weise wie Eierlecithin Antikörper zu erzeugen imstande sei. Im Komplementbindungsversuch sollen angeblich die im Extrakt enthaltenen rein spezifischen Substanzen im Verein mit diesen methylalkohollöslichen Lipoiden ein sehr empfindliches Antigen darstellen. In ihrer neuesten Publikation stellen Nègre und Boquet (2) fest, daß sich durch Injektionen von Methylalkohol-extrakten bei tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen Lebensverlängerung erzielen läßt.

Ob der von Much in die Wissenschaft eingeführte Begriff der Fettantikörper völlig gelehnet werden kann, wie es von seiten der meisten Forscher geschieht (Wassermann und seine Mitarbeiter, Seligmann und Pinkus, v. Dungern und Coca und viele andere), läßt sich heute noch nicht entscheiden.

**Serumlipase und Tuberkulose.** An dieser Stelle mögen noch die Versuche eine kurze Erwähnung finden, welche sich mit der Feststellung des Lipasegehaltes im Serum Tuberkulöser beschäftigen. Eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur über dieses Thema findet sich bei Kollert und Frisch, welche fanden, daß der Lipasegehalt des Serums bei aktiven, proliferativen, gutartigen tuberkulösen Prozessen hoch, bei exsudativen, schweren, mit Kachexie verbundenen Fällen dagegen niedrig sei. Im Laufe einer Tuberkulinbehandlung geht mit der allgemeinen Zustandsbesserung eine Erhöhung der Serumlipasewerte parallel. Bei ausbleibender Besserung tritt dagegen keine Änderung im Verhalten der lipolytischen Kraft des Serums auf. Bei starker allergischer Reaktion der Haut auf das Muchsche Partialfettantigen konnte Frisch fast ausnahmslos hohe Lipasewerte im Serum nachweisen. C. Falkenheim und P. György stellten durch Reagensglasversuche fest, daß Tuberkulin vergiftend auf die Serumlipase wirkt. Ein Unterschied zwischen normalem Serum und dem Serum Tuberkulöser konnte in bezug auf Inaktivierung der Serumlipase durch Tuberkulin nicht nachgewiesen werden. Die Beziehungen der Tuberkulose zur Serumlipase seien vom differenten Verhalten des Tuberkulins auf die lipolytische Funktion des Serums abzuleiten. C. Falkenheim und K. Gottlieb glauben, daß der Lipasegehalt im Serum Tuberkulöser ein Gradmesser für die Abwehrfähigkeit des infizierten Organismus sei, indem hohe Werte gute Prognose, niedere Werte oder Fehlen der Serumlipase Allergie bedeuten. Ektebin verursachte Steigerung des Lipasetiters bei Tuberkulösen. Falkenheim und György empfehlen die Feststellung des Serumlipasegehaltes nach der Rona-Michaelischen Tributyrinmethode in die klinischen Untersuchungsmethoden bei der Tuberkulose einzureihen.

### **Wassermannsche Reaktion und Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen.**

Im Anschluß an die Frage der antigenen Wirkung der Lipide sollen im folgenden die Veröffentlichungen, welche sich mit den Beziehungen der Wassermannschen Reaktion zu der Komplementbindungsreaktion mit Tuberkuloseantigen beschäftigen, erörtert werden.

Die wirksamen Faktoren der Komplementbindung bei Lues und Tuberkulose (Erklärungsversuche). H. Much (1) hält in seiner ersten hier zitierten Publikation ursprünglich die Komplementbindung für eine unspezifische kolloidale Fällungsreaktion zwischen gewissen lecithin-



artigen Kolloiden des als Antigen dienenden Extraktes und den Globulinen des Serums, welche letztere bei Lues, Tuberkulose und einigen anderen Infektionskrankheiten eine größere Labilität besitzen und dadurch eine breitere Fällungszone veranlassen. E. Rominger nimmt ebenfalls an, daß die Komplementbindung bei Syphilis, Krebs und Tuberkulose nicht auf Antikörperwirkung zu beruhen brauche, sondern schon dadurch bedingt sein könne, daß ungewöhnliche Stoffe aus dem krankhaft veränderten Gewebe in die Blutbahn gelangen. Durch Zusatz von Ameisen-, Palmitin-, Stearin- oder Apfelsäure zu normalem Serum ließ sich eine positive Wassermannsche Reaktion, durch Hinzufügen von Fettsäuren, Essig-, Propion- oder Borsäure, sowie ebenfalls von Apfelsäure eine positive Reaktion gegen ein Tuberkuloseantigen, bestehend aus einem Gemenge von Tuberkulin und Extrakt aus tuberkulösem Gewebe, erzeugen.

Leichensera im Komplementbindungsversuch. Leichensera erwiesen sich für Komplementbindungszwecke, wie R. Krefting und andere zeigen konnten, als völlig unbrauchbar. Von 96 Leichensera gaben 24 Sera, die von Kranken stammten, welche an Tuberkulose, Geschwülsten, Lepra, Lungen- und Nierentzündung, Diphtherie, Sepsis oder Arteriosklerose gestorben waren, wahllos positive Wassermannsche Reaktion.

Umstimmung des Tuberkuloseantigens zum Luesantigen. R. I. McIntosh und P. Fildes stellten fest, daß Alkoholzusatz zu dem von ihnen bei Komplementbindungsversuchen benutzten Tuberkelbacillenantigen die Wirkung des Antigens zwar verstärkt, dieses jedoch derart unspezifisch macht, daß es wie ein Wassermann-Antigen wirken kann. Bei den weiteren Besprechungen der verschiedenen Antigene werden wir sehen, daß die Beobachtung von McIntosh und Fildes von großer Bedeutung für die weitere Klärung der Frage der Spezifität der Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose war. Diejenigen Antigene, bei welchen eine Auflockerung des Bacillenleibes unter teilweiser Trennung des Bakterienlipoides vom Bakterienprotein stattfand, ohne daß die Lipoidsubstanzen entfernt wurden, gaben auch bei Lues einen hohen Prozentsatz positiver Reaktionen. J. Oga wa (2), welcher für seine Komplementbindungsversuche das in einem späteren Teil dieser Abhandlung beschriebene Petroffsche Tuberkuloseantigen verwandte, gibt neuerdings an, daß sich die Syphilisreagine durch Entfernung der Lipide aus dem Antigen ausschalten lassen.

Positive Wassermannsche Reaktion bei Tuberkulose. In seltenen Fällen, meist bei Tuberkulose, welche mit starkem Gewebszerfall einherging, wurde positive Wassermannsche Reaktion bei zweifellosem Fehlen einer Lues beobachtet. So fand R. Müller die Wassermannsche Reaktion bei schwerer Kehlkopftuberkulose zuweilen positiv. C. Snow und A. Cooper konnten bei 31% nichtsyphilitischer Tuberkulöser bei Verwendung von Cholesterinextrakten positive Wassermannsche Reaktion feststellen. Es ist bekannt, daß bei der Wassermannschen Reaktion Cholesterinzusatz zum Antigen die Komplementbindungsreaktion verstärkt, andererseits jedoch unter Umständen die Zahl der unspezifischen Reaktionen erhöht. Bei 100 nichtsyphilitischen Tuberkulosesera konnte A. D. Dulaney bei Verwendung von cholesteriniertem Antigen 8mal positive Wassermannsche Reaktion

erzielen. Bei aktiver Tuberkulose müsse daher nach ihrer Ansicht der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion mit Vorsicht beurteilt werden. Auch J. B. Rogers fand die Wassermannsche Reaktion bei Seris, die mit Tuberkuloseantigen positiv reagierten, zuweilen positiv, ohne daß irgendwelche Zeichen einer Lues vorlagen. R. Massini, E. Rüscher und viele andere beobachteten überwiegend negativen Ausfall der Wassermannschen Reaktion wie auch der Flockungsreaktionen von Sachs - Georgi, Meinicke, Dold und anderen bei allen Formen der Tuberkulose.

**Komplementbindung mit Tuberkulose-Antigenen bei Lues.** Umgekehrt ist der positive Ausfall der Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen bei Lues gar nicht selten. Wir werden am Schluß dieser Zusammenfassung sehen, daß im Durchschnitt bei etwa 20% der Luesfälle die Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen positiv auszufallen pflegt. B. Lucke beobachtete bei 76 Luetikern 59 mal Komplementbindung bei Verwendung von Tuberkelbacillenwachs als Antigen. Die Sera von 104 Gesunden reagierten im Gegensatz hierzu nur 17 mal positiv mit dem gleichen Antigen. F. H. Burns, H. Slack, Ph. Castleman und K. Bailey untersuchten die Beziehungen der Wassermannschen Reaktion und der Tuberkulosekomplementbindung an größerem Krankenmaterial und fanden bei 121 Luesfällen mit positiver Wassermannscher Reaktion 21 stark, 29 schwach positive und 171 negative Ausfälle der Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen. Dagegen fiel bei negativer Wassermannscher Reaktion die Tuberkulosekomplementbindung 55 mal stark, 35 mal schwach positiv, 601 mal negativ aus. Die stark positiv reagierenden Sera stammten von Tuberkulosefällen mit meist günstigem Verlauf. An ein nennenswertes Übergreifen beider Reaktionen in einander glauben diese Autoren auf Grund ihrer Statistiken nicht. Ebenso fand C. F. Craig (2) bei anderen Krankheiten nur in 4,4%, bei Syphilis in 5,4% aller untersuchten Fälle Komplementablenkung gegen Tuberkelbacillenantigene. H. J. Corper und H. C. Sweany dagegen halten die Tuberkulosekomplementbindungsreaktion bei positiver Wassermannscher Reaktion für nicht anwendbar, da sie mit 92 Seris, in denen die Wassermannsche Reaktion positiv ausgefallen war, 65 mal auch Komplementbindung mit Tuberkelbacillenantigenen erhielten. H. V. Moon, S. A. Petroff, F. Bezançon und A. Bergeron, M. Moser und B. Fried, L. Rabinowitsch-Kempner und andere halten es für notwendig, neben der Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen zur Vermeidung von Trugschlüssen stets auch die Wassermannsche Reaktion anzustellen. Moon fand bei 100 Seris mit positiver Wassermannscher Reaktion in 38 Fällen Komplementbindung auch mit Tuberkuloseantigen. C. C. Warden will sogar eine solche selbst mit Antigenen, bestehend aus Milzbrandbacillen sowie Mikroorganismen, welche er bei Scharlachfieber isolierte, beobachtet haben.

**Komplementbindung mit Diphtherieantigen bei Tuberkulose.** L. Massol und V. Grysez — ebenso Urbain und Fried — fanden Komplementbindung bei Verwendung von Diphtheriebacillenantigen und Seris Tuberkulöser, sowie von Tuberkelbacillenantigen und Seris Diphtheriekranker. J. Valtis (1) stellte sich Methylalkoholextraktantigene aus Tuberkel- und Diphtheriebacillen nach dem von Boquet und Nègre angegebenen Verfahren her und prüfte mit diesem sowie mit dem Besredka - Antigen die Sera

47 Tuberkulöser im Komplementbindungsversuch. Es ergaben sich dabei drei Gruppen. Von 22 mit Tuberkelbacillenantigen positiv reagierenden Seris gab nur eines negative Komplementbindung mit Diphtherieantigen. Bei 12 Seris von Patienten mit negativer Schickreaktion und mit schwach positiver Tuberkelbacillenkompimentbindung fiel die Reaktion mit Diphtherieantigen stärker positiv aus. Ein Fall mit positiver Schickreaktion reagierte im Komplementbindungsversuch mit Diphtherieantigen negativ. Von 13 tuberkulosenegativen Fällen gaben 10 positive Komplementbindungsreaktion mit Diphtherieantigen, ebenso gaben von 27 Seris Nichttuberkulöser 10 schwach positive Diphtheriekompimentbindung. Die Komplementbindung mit Diphtheriebacillenantigen dürfte also unspezifischer Natur sein. In einer weiteren Publikation gibt J. Valtis (3) an, daß normales Kaninchenserum mit dem oben beschriebenen Diphtheriebacillenantigen, nicht jedoch mit Tuberkelbacillenantigenen Komplementablenkung gab. Injektionen starker Dosen Antidiphtherieserums an die Tiere führte zu keiner Änderung dieses Ausfalls der Komplementbindungsreaktionen. F. Murray fand, daß die Tuberkulosekomplementbindung bei Kindern in 5% der untersuchten Fälle unspezifische Reaktionen ergab; diese traten sowohl bei hereditärer Lues als auch nach überstandener Diphtherie — und zwar oft noch monatelang nach der Heilung — auf.

**Tuberkulosekomplementbindung bei Hautkrankheiten.** Schumann betont die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen Syphilitiden und Tuberkuliden bei positiver Wassermannscher Reaktion. Den häufig positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei Lupus erythematoses führt W. Gennerich auf das Vorhandensein von Lymphdrüsenfermenten im Blutkreislauf zurück. Statt Patientenserum verwandte Gennerich für seine Komplementbindungsversuche Extrakte aus syphilitischen und tuberkulösen Drüsen. Je stärker fortgeschritten der Zerfall der zur Extraktion benutzten Drüsen gewesen war, desto stärker fiel die Wassermannsche Reaktion im Drüsenextrakt aus. Bei sehr starkem Zerfall erfolgte Eigenhemmung. A. Pissavy, Grumbach und Giberton beobachteten bei Erythema nodosum ohne Zeichen einer gleichzeitig bestehenden Tuberkulose stark positive Komplementbindung mit Besredka-Antigen, welche beim Zurückgehen des Erythems schwächer wurde.

**Tuberkulosekomplementbindung bei Malaria.** J. Rieux und Ch. Zoeller und viele andere fanden nicht nur bei Lues, sondern auch bei Malaria positiven Ausfall der Komplementbindung mit Besredka-Antigen. Ebenso konnte H. Heinemann bei der Prüfung von 1200 inaktivierten Seris hauptsächlich Malariakranker mit Hoehster Alttuberkulin als Antigen im Komplementbindungsversuch, sowie mit der Wassermannschen Reaktion und der Flockung nach Sachs-Georgi und Meinicke bei fehlender Tuberkulose häufig positiven Ausfall sowohl der Tuberkulose- wie der Luesreaktionen erzielen. L. Conti, welcher ein von Jzar beschriebenes alkoholisches Antigen benutzte, fand mit diesem ebenfalls unspezifische Komplementbindung bei Malaria, Syphilis und Ankylostomiasis, während die Reaktion bei 32 Fällen von Tuberkulose nur 4 mal positiv ausfiel.

**Experimentelle Differenzierung der Tuberkulose- und Luesreaktionskörper.** E. Renaux (1) suchte durch eine Modifikation des Besredka-Antigens das positive Ausfallen der Tuberkulosekomplementbindung bei positiver Wasser-

mannscher Reaktion auszuschalten. Neuerdings hat Renaux (2) versucht, die Wassermannreagine aus dem Serum durch Globulinausfällung zu isolieren. Er versetzte zu diesem Zweck 1 ccm inaktivierten Serums mit 8 ccm destillierten Wassers, sowie mit einer wäßrigen Lipoidaufschwemmung und zentrifugierte, nachdem er Kohlensäure hindurchgeleitet hatte. Es ergab sich bei der Prüfung im Komplementbindungsversuch gegen das Besredka-Antigen, daß normale Sera (Vollsera), sowie der durch die Ausfällung gewonnene, in physiologischer Kochsalzlösung gelöste Globulinlipoidbodensatz normaler Sera und die mit NaCl isotonisch gemachte überstehende Restflüssigkeit sämtlich negativ reagierten. Bei Tuberkuloseseris fand sich positive Reaktion mit Vollserum, sowie mit der Restflüssigkeit, bei Luesseris mit Vollserum und dem Globulin, nicht aber mit der Restflüssigkeit. Bei gleichzeitig bestehender Lues und Tuberkulose war die Besredka-Reaktion sowohl mit Vollserum, Globulin und Restflüssigkeit positiv. Renaux (2) schließt daraus, daß die Wassermann-Reagine an das Globulin gebunden seien, durch dessen Ausfällung sie von den Tuberkulose reaginen getrennt werden können. Dagegen sind S. A. Petroff und G. G. Ornstein der Ansicht, daß die Tuberkuloseantikörper ebenfalls an der Globulinfraktion des Serums hängen. Auch W. R. Hodge erzielte mit dem Euglobulinsediment aus Tuberkuloseserum Komplementbindung bei Benutzung eines Methylalkoholextraktes aus Tuberkelbacillen als Antigen. Hodge glaubt, daß die für die menschliche Tuberkulose in Betracht kommenden Antikörper lipoiden Charakter besitzen. Die Renauxschen Versuche betreffend Lues wurden von Hodge bestätigt. Durch Extraktion der getrockneten Patientenserä mit Alkohol, Chloroform oder Äther (W. R. Hodge und M. F. MacLennan) sowie durch Einwirkung von Sonnenlicht auf die Sera (S. A. Petroff und G. G. Ornstein, E. Leschke) werden die Tuberkulose-Antikörper zerstört. Nach P. M. Andous sind die Tuberkulose-Antikörper sogar weniger hydrolabil als die Luesantikörper. Teyschl gibt an, daß durch die Besredka-Reaktion die Luesreaktionskörper nicht absorbiert werden. Gleichzeitige positive Besredka- und Wassermannsche Reaktion deute daher auf Bestehen von Tuberkulose und Lues.

An dieser Stelle mögen noch kurz die refraktrometrischen und viskosimetrischen Serumuntersuchungen A. Alders Erwähnung finden, welcher feststellte, daß im Verlauf der Tuberkulose das Mischungsverhältnis der im Serum enthaltenen Albumine und Globuline, welches normalerweise etwa 2:1 ist, sich vollständig umkehren kann. Die Globulinvermehrung steht nach Alder im Zusammenhang mit der Aktivität des tuberkulösen Prozesses und kann als Gradmesser für den Zustand der Allgemeinintoxikation des Kranken dienen. Die Verschiebung des Mischungsverhältnisses der Albumine und Globuline ist jedoch für die Tuberkulose nicht spezifisch und hat daher keinen diagnostischen Wert. Alder beobachtete ferner, daß sich der Gesamteiweißgehalt im Verlaufe der Tuberkulose im allgemeinen erhöht, um im Endstadium wieder abzusinken und subnormale Werte zu erreichen.

**Verhinderung des Komplementbindungsvorgangs durch gewisse Sera.** Gewisse Tuberkuloseimmunsera, insbesondere die Sera hochimmunisierter Tiere, scheinen die Eigenschaft zu besitzen, den positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion verhindern zu können. A. Calmette und L. Massol (4) fanden diese Erscheinung bei Verwendung des Serums eines gegen Tuberkulose immunisierten Kalbes, welches ohne Zweifel Tuberkuloseantikörper enthielt. Bei näherem Studium dieses Phänomens kamen Calmette

und Massol (13) zu folgenden Ergebnissen: Daß sich ein die Hemmung der Hämolyse verbinderndes, als Komplementoid anzusehendes Agens zuweilen in gewissen Seris, besonders von hochimmunisierten Rindern und einigen anderen Tierarten, ausnahmsweise auch beim Menschen vorfindet, wird am besten dadurch augenscheinlich gemacht, daß man ein derartiges Tuberkuloseimmunserum, welches negativ im Komplementbindungsversuch reagiert, zunächst mit dem Antigen (z. B. Calmettescher Bacillenextrakt B. 1) in Kontakt bringt und darauf ein bekanntes antikörperhaltiges, komplementablenkend wirkendes Serum sowie Komplement zufügt. Das Komplement vermag dann das einmal gebundene hemmende Agens (Komplementoid) nicht mehr aus seiner Bindung mit dem Antigen zu befreien, wird also nicht gebunden, und es tritt daher Hämolyse ein. Diese die Komplementbindung hindernde Funktion verschleiert also die in dem Immunserum enthaltenen Antikörper. Sie kann sich bei Verwendung großer Dosen aller gebräuchlicher Tuberkuloseantigene zeigen und ist unabhängig vom Agglutinin- und Anvikörpergehalt, welche wiederum dem Präcipitinhalt des Serums nicht parallelgehen. Das hemmende Agens läßt sich durch kombinierte Einwirkung destillierten Wassers und eines Kohlensäurestromes ausfällen und von den im Serum enthaltenen Antikörpern trennen. Die die Komplementbindung verhindernden Sera enthielten nach der Ausfällung gegenüber Seris gesunder Rinder viel mehr Präcipitat; ein starkes Präcipitat enthielt auch das ausgefällte Hoehster Tuberkuloseimmunserum von Ruppel und Rickmann, welches jedoch niemals Komplementbindung verhindernde Eigenschaften zeigte. Calmette und Massol (13) nehmen an, daß bei intravenöser Einverleibung großer Bacillenmengen zuweilen eine starke Vermehrung der Globuline eintritt, welche eine schützende Rolle gegen die Bildung von Anaphylatoxinen spielen dürfte, deren Bildung und Existenz E. Friedberger und E. Goldschmid, G. Shibajama und andere durch intravenöse Injektion mit frischem Meerschweinchenserum vorbehandelter Tuberkelbacillen, F. Neufeld und H. Dold durch intravenöse Einverleibung mit Hoehster Immunserum sensibilisierter menschlicher und boviner Tuberkelbacillen an tuberkulöse Meerschweinchen nachweisen konnten. Eine diagnostische Bedeutung kommt nach Calmette und Massol (13) der Erscheinung nicht zu. A. H. Caulfeild (1) beobachtete ebenfalls bei seinen Komplementbindungsversuchen mit Ätheralkoholextrakten aus Tuberkelbacillen im Blutserum mancher immunisierter Tiere Komplementablenkung hindernde Stoffe; manchmal wurde außerdem ein natürlicher, auf Hammelblut eingestellter Amboceptor im Immunserum nachgewiesen, der für den negativen Ausfall der Komplementbindungsreaktion verantwortlich zu machen ist. Beim Menschen verhinderten zuweilen Sera von tuberkulinüberempfindlichen Patienten, die keine klinischen Zeichen einer Tuberkulose aufwiesen, jedoch tuberkulose-suspekt waren, die Hemmung der Hämolyse. W. R. Hodge und M. F. MacLennan erachten die von Calmette sowie von Caulfeild nachgewiesenen, die Komplementbindung verhindernden Substanzen für identisch. Diese seien fast ganz in der Euglobulinfraktion des Serums enthalten.

**Komplementgehalt im Serum Tuberkulöser.** An dieser Stelle mögen noch die Arbeiten, welche sich mit den Veränderungen des Komplementgehaltes im Serum Tuberkulöser beschäftigen, kurz besprochen werden. H. Lüdke (3) fand, daß Tuberkulose auf

den Komplementgehalt des Blutes nur einen unwesentlichen Einfluß ausübe. M. Breton, L. Massol und J. Minet messen der Bestimmung des Komplementgehaltes bei verschiedenen pathologischen Zuständen, insbesondere bei der Lungentuberkulose, keinen prognostischen Wert zu, da die Menge des Komplements an sich bei jedem Individuum verschieden groß ist. F. Schenk (2) beobachtete keine Veränderungen des Komplementgehaltes während des ganzen Verlaufs der Meerschweinchentuberkulose. Auch während der Tuberkulinreaktion und bei Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit durch Verimpfen von Organen oder Serum tuberkulöser Tiere auf gesunde Individuen war im Serum der betreffenden Tiere kein Komplementverlust nachzuweisen. Im Serum tuberkulöser Menschen fand G. Romanelli den Komplementgehalt durchschnittlich höher als im Serum Gesunder, nur in ganz schweren Fällen war eine Abnahme und ein Sinken bis unter die Norm zu verzeichnen. Zwischen Erkrankungsform und Komplementmenge ließen sich jedoch keine Beziehungen konstruieren. F. Corvini dagegen stellte fest, daß im Frühstadium der Tuberkulose der Komplementgehalt normal oder leicht erhöht ist. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung pflegte dann aber der Komplementtiter zu sinken. Dieser eintretende Komplementmangel steht nach Corvini allem Anschein nach in ursächlichem Zusammenhang mit der schweren Heilbarkeit der Tuberkulose. F. Schieck, welcher durch Einbringung von Hammelblutkörperchen in die vordere Augenkammer bei Kaninchen, die mit Hammelblutkörperchen hoch immunisiert waren, eine deutliche Hämolyse und schnellere Resorption als bei nicht vorbehandelten Tieren feststellen konnte, fand, daß ein hoher Komplementtiter den Ausbruch einer Iristuberkulose bei Infektion der vorderen Kammer nicht verlangsamte. Schieck glaubt, daß die im Kammerwasser entstehenden komplementbindenden Antikörper weniger durch das von lebenden Tuberkelbacillen gebildete Toxin (also dem bei der Infektion wirksamen Prinzip), sondern durch eine weniger schädliche, im Bacillenleibe enthaltene Substanz hervorgerufen würde, da nach Einführung abgetöteter Tuberkelbacillen das Kammerwasser reich an spezifischen komplementbindenden Antikörpern war und weder vermehrte Reizerscheinungen noch Hypopion auftraten. M. Mandelbaum stellte fest, daß der Komplementgehalt beim Menschen stets gleich groß ist, daß jedoch die Sera an schwerer Tuberkulose, Scharlach, häufig auch an Lues leidender Kranker im Gegensatz zu den Seris Gesunder, welche, falls sie auf Eis gehalten werden, tagelang ihren Komplementtiter behalten, bereits nach 24stündigem Aufenthalt im Eisschrank ihr Komplement einbüßen können. L. Massol und A. Mézie nehmen an, daß die Verbindung von Tuberkuloseantigen mit Tuberkuloseantikörpern das Mittelstück des Komplementsfixiere und nur sehr geringe Affinität zum Endstück besitze.

### Nachweis tuberkulösen Antigens statt Antikörpernachweis.

A. Wassermann und C. Bruck (1) hatten beobachtet, daß Extrakte aus Tuberkelbacillen enthaltenden, spezifisch erkrankten Organen mit Tuberkuloseimmunserum sowohl wie mit Alt tuberkulin Komplementablenkung gaben. Sie schlossen daher auf das gleichzeitig bestehende Vorhandensein von Antigen und Antikörpern (Tuberkulin und Antituberkulin) im tuberkulösen Gewebe. H. Lüdke (2) suchte durch Tuberkuloseimmunserum einen Antigennachweis auch im Serum Tuberkulöser neben dem Antituberkulinnachweis zu ermöglichen. Bei einem Falle von Miliartuberkulose gelang nach seinen Angaben der Antigennachweis bereits am 3. Tage, der Antituberkulinnachweis vom 6. Tage der Erkrankung an. H. Braun jedoch ist wohl mit Recht der Ansicht, daß die Komplementbindungsmethode zum Nachweis tuberkulösen Antigens im infizierten Organismus unbrauchbar sei, da beim Menschen ein Nachweis kleinster Typhusantigenmengen durch ein im Vergleich zu Tuberkuloseimmunserum relativ leicht zu gewinnendes hochwertiges Typhusimmunserum nicht glückte. Auch K. Meyer (1) sowie S. Cohn (2) gelang der Antigennachweis selbst in tuberkulösen Exsudaten nicht; Meyer (1) glaubt, daß die Empfindlichkeitsgrenzen der Komplementbindungsreaktion hierzu nicht ausreichen dürften.

Antigennachweis nach A. Marmorek. Dagegen berichtet A. Marmorek (1—5), daß ihm der Antigennachweis im Blut, in serösen Flüssigkeiten und im Harn Tuberkulöser mit Hilfe seines Antituberkuloseserums im Komplementbindungsversuch gelang. Er unterscheidet das im tuberkulösen Organismus nachweisbare Tuberkuloseantitoxin streng von dem Antituberkulin. Das Tuberkuloseantitoxin wird nach seiner Ansicht nur von lebenden „primitiven“ Bacillen im Anfangsstadium ihres Wachstums gebildet und später durch die Entstehung des Tuberkulins, welches im wesentlichen aus Zerfallsprodukten abgestorbener Tuberkelbacillen entstehe, maskiert. Auch B. Moellers (4), welcher den Antigengehalt der Kulturlösungen von Tuberkelbacillen im Komplementbindungsversuch prüfte, fand, daß der Antigengehalt der Kulturflüssigkeit mit dem Wachstum der Kultur bis zur 6. Woche zunimmt und nach der 8. Woche wieder geringer wird. Moellers glaubt, daß das Auftreten der spezifischen Substanz auf der Stoffwechselfähigkeit der wachsenden Bacillen beruhe, während der folgende Auslaugungsprozeß die Antigenentwicklung beeinträchtigt. Der Verlauf der Gewichtskurve der Tuberkelbacillen auf flüssigem Nährboden zeigte große Ähnlichkeit mit der Kurve des Antigengehalts in der betreffenden Kulturflüssigkeit. Durch Injektionen von Filtraten aus derartigen „toxinhaltigen“ jungen Tuberkelbacillenbouillonkulturen an Pferde gewann A. Marmorek (1) sein antitoxisches Serum, welches ihm zum Nachweis des bei aktiver Tuberkulose von den lebenden Bacillen angeblich abgesonderten Toxins im Komplementbindungsversuch diene. Nach Marmorek entsprach der Ausfall seiner Reaktion stets völlig dem klinischen Befund. Die Nachprüfung der Marmorekschen Versuche konnte jedoch diese Angaben nicht bestätigen. A. Bergeron (2), welcher anfangs (1) gewisse Erfolge mit dem Marmorekschen Antigennachweis erzielt hatte — bei 213 Untersuchungen stimmte der Ausfall der Reaktion nur 8 mal mit dem klinischen Befund nicht überein —, hielt in Fortführung seiner Versuche die Reaktion für unbrauchbar zur Diagnose eines aktiven tuberkulösen Herdes. Pierret betrachtet die Reaktion auch als technisch fehlerhaft. Von der Annahme ausgehend, daß das im Blute kreisende Tuberkelbacillentoxin besonders bei latenter Tuberkulose nur in sehr geringer Menge auftrete, suchte D. Jacobson die Technik der Marmorekschen Methode dadurch zu verbessern, daß er die Komplementmenge auf  $\frac{1}{2}$  Tropfen verminderte. Er erzielte dadurch angeblich günstige Resultate bei Anwendung der Reaktion auch bei latenter Tuberkulose. J. Citron und D. Klinkert fanden, daß Marmorekserum bei Nichttuberkulösen keine positive Komplementbindung gab, bei Tuberkulösen dagegen nur in 47% der Fälle. D. Klinkert ist daher der Ansicht, daß die Marmoreksche Reaktion zwar ein hohes wissenschaftliches Interesse verdiene, jedoch keinen praktischen Wert besitze, da sie nicht spezifisch genug sei. G. Lucibelli fand, daß die Marmorekreaktion mit dem Urin Tuberkulöser stets negativ ausfällt, jedoch enthält nach seinen Befunden der Urin Tuberkulöser im Gegensatz zu dem Urin Gesunder eine thermostabile, hämolytisch wirkende Substanz. Ebenso wenig gelang J. Bauer (2) der Antigennachweis mit Marmorekserum im Blut und Urin Tuberkulöser. Das Marmorekserum gab sogar mit tuberkulösen Antigenen, Tuberkulin und Bacillenpräparaten, keine Komplementbindung, um so unwahrscheinlicher hält Bauer daher die Möglichkeit, die im Verhältnis zum Tuberkulin und den Tuberkelbacillenpräparaten verschwindend kleine Menge Antigen im Serum des

infizierten Organismus mit der Marmorekschen Methode zum Nachweis zu bringen.

**Antigennachweis nach Debré und Paraf.** R. Debré und J. Paraf (1—7), welche ihrerseits einen Antigennachweis durch Verwendung von Tuberkuloseimmunseris zu erbringen suchten, gerieten mit A. Marmorek in Prioritätsstreitigkeiten bezüglich ihrer Reaktion, mit der sie angeblich gute diagnostische Erfolge in tuberkulösen Exsudaten und bei beginnender Nierentuberkulose im Urin erzielt haben. Auch M. Heitz-Boyer gelang der Antigennachweis im Urin bei Verwendung von antikörperhaltigen menschlichen und tierischen Seris bei fast allen Fällen von Nierentuberkulose. M. Hetzer hält jedoch die Debré-Parafsche und Hetz-Boyersche Reaktion für unspezifisch, da auch bei nicht-tuberkulösen Kranken der Urin vielfach positiv reagierte.

**Antigennachweis mittels verschiedener Immunsera.** S. Sivori, D. Caffarena und R. Conradi benutzten das antitoxische Maraglianoserum zum Antigennachweis im Komplementbindungsversuch. Außerdem prüften sie den Antikörpergehalt des Serums mittels Neutuberkulin als Antigen. Antigen- und Antikörpernachweis gelang ihnen angeblich im Serum tuberkulöser und tuberkuloseverdächtiger Menschen, immunisierter Kaninchen und Meerschweinchen, in Cerebrospinalflüssigkeit bei tuberkulösen Meningitiden, im Peritonealexsudat bei tuberkulöser Peritonitis, im Sputum und Lungenextrakten bei Phthise. Portmann verwandte das Valléesche Antituberkuloseserum mit Erfolg zum Antigennachweis in tuberkulösen Pleura- und Peritonealexsudaten, im Urin und der Milch tuberkulöser Menschen. J. Davidovics gelang der Antigennachweis mit Hoehster Tuberkuloseserum bei Kaninchen, die mit Tuberkulin oder Bacillenemulsion vorbehandelt worden waren, während das Serum unbehandelter Kaninchen negativ reagierte. Mercksches Tuberkuloseserum verursachte zuweilen unspezifische Hemmung der Hämolyse. A. Grumbach will neuerdings in serösen Flüssigkeiten mittels hochwertigen, von Pferden gewonnenen Tuberkuloseimmunserums den Antigennachweis häufiger als den Antikörpernachweis durch Besredka-Antigen erbracht haben. Im Blutserum liefen beide Reaktionen meist parallel.

**Beziehungen der Tuberkuloseantikörper und Antigene zueinander.** F. Arloing und R. Biot (1) glauben, daß die Antigene gleichzeitig mit den Antikörpern im Serum Tuberkulöser auftreten und bei günstigem Verlauf die Antikörper die Antigene allmählich überwiegen, bis letztere schließlich ganz verschwinden. Der Antigen- und Antikörpernachweis im Serum und Urin zeigt keinen Parallelismus, dennoch sind F. Arloing und R. Biot (2) der Ansicht, daß ein positiver Ausfall der Urinreaktion nicht auf Nierentuberkulose allein, sondern auf eine allgemeine tuberkulöse Erkrankung schließen lasse. A. Calmette und L. Massol (12) glauben, daß die komplementablenkende Wirkung eines Serums nicht auf dem vermuteten isolierten Vorhandensein von Antigen oder Antikörpern beruhe, da diese sich bei der natürlich vorhandenen Menge an Komplement gegenseitig absättigen müßten, daß vielmehr durch den Komplementbindungsversuch lediglich ein Überschuß an Antigen bzw. Antikörpern angezeigt werden könne. Von einer ähnlichen Voraussetzung ausgehend, suchte A. Martelli durch Feststellung des quantitativen Verhältnisses zwischen Antigen und Antikörpern den Zustand des erkrankten Organismus in seiner Abwehr gegen den Erreger zu präzi-



sieren. Bei Verwendung von Tuberkuloseimmunseris als Testantikörper und Extrakt aus Bacillenleibern als Testantigen fand Martelli bei Tieren, denen abgetötete Tuberkelbacillen einverleibt wurden, nach 2—3 Monaten ein Überwiegen der Antikörperreaktion über die Antigenreaktion, welche letztere immer mehr an Intensität abnahm. Bei erneuter Einspritzung (14 Tage nach der ersten Injektion) mit abgetötetem Tuberkulosematerial wurde das Ansteigen der Antikörperkurve unterbrochen, so daß in diesem Falle noch nach etwa 3 Monaten der Antigengehalt die Antikörpermenge überwog. Das Versagen von Tuberkuloseimmunseris mit hohem Antikörpergehalt bei der Therapie der Tuberkulose führte eine Reihe von Forschern zu dem Schlusse, daß die Heilsera von Maragliano, Marmorek, Vallée, Ruppel und Rickmann, Bruschetini, Jousset und anderen lediglich zu diagnostischen Zwecken verwendbar seien. Einzelne Autoren, Oyuéla, M. Herman, A. Calmette, L. Nègre und A. Bquet, fanden sogar, daß die Infektion durch Einverleibung derartiger Antisera zuweilen begünstigt wurde. G. Jochmann und B. Moellers glaubten den Antigennachweis mittels Komplementbindungsverfahren zur Wertigkeitsbestimmung verschiedener Tuberkulinarten verwenden zu können.

**Übergang der Tuberkuloseantikörper von Mutter auf Kind.** Der Übergang von Agglutininen von der Mutter auf das Kind wurde bereits in dem Kapitel über Agglutination besprochen. Eine intrauterine Übertragung komplementbindender Antikörper stellte F. Schenk (1) bei den Jungen eines tuberkulös infizierten Meerschweinchens fest. A. Fedeli (2) dagegen fand lediglich einen Übergang geringfügiger Agglutinin- und Präcipitinnengen, nicht jedoch von komplementbindenden Antikörpern bei den Jungen mit Maraglianoimpfstoff (Bacillenmasse auf 120° erhitzter, entfetteter Tuberkelbacillen) vorbehandelter trächtiger Meerschweinchen. J. Parisot und Hanns konnten im Serum eines in einer an Lungentuberkulose verstorbenen Frau bei der Obduktion noch lebend gefundenen Foetus mit Tuberkuloseantigenen komplementbindende Antikörper feststellen. Die Organe des Foetus erwiesen sich jedoch als nicht tuberkulös, Organverimpfungen an Meerschweinchen blieben negativ. E. Rosenkrantz prüfte unter Verwendung einer im Wasserbad bei 100° abgetöteten Tuberkelbacillenemulsion vom Typus bovinus als Antigen das Nabelvenenblut bei 100 Neugeborenen im Komplementbindungsversuch und fand in 31 Fällen positive Reaktion. A. Calmette (4) glaubt, daß beim Menschen ein Übergang von Tuberkuloseantikörpern von der Mutter auf das Kind stattfindet. In neuerer Zeit geben A. Strubell und Th. Strubell an, den Übergang von Tuberkuloseantigenen und Antikörpern durch den Placentarkreislauf nachgewiesen zu haben; auch ein Übergang von Tuberkuloseantikörpern in die Milch nach der Mutschschen Methode mit Partialantigenen aktiv immunisierter Frauen und Kühe finde statt. Die Resorption solcher durch Säugen aufgenommener Milch erzeugt angeblich bei Kälbern lang andauernde Immunität gegen Tuberkulose. Ribadeau-Dumas, Cuel und Prieux fanden bei 3 Neugeborenen von 6 tuberkuloseverdächtigen Frauen mit negativer Komplementbindung ebenfalls negativen Ausfall der Komplementbindungsreaktion mittels Besredka-Antigen. Dagegen zeigten 7 Neugeborene von 8 tuberkulösen Frauen, deren Serum positiv reagiert hatte, ebenfalls positive Besredka-Reaktion. Wassermannsche und Pirquetreaktion waren bei diesen Neugeborenen negativ. Die Tuberkuloseantikörper

der Säuglinge verschwanden innerhalb von 1—3 Monaten wieder aus dem Blute. Die gleiche Beobachtung machte neuerdings J. V. Cooke (2): Die durch den Placentarkreislauf übertragenen komplementbindenden Antikörper verschwanden spätestens Ende des 3. Monats. Tuberkulinüberempfindlichkeit der Haut bestand bei Vorhandensein übertragener komplementbindender Antikörper nicht. Diese besitzen bei Neugeborenen also keinerlei diagnostischen Wert.

### **Praktische Anwendung der Komplementbindungsmethode in der Klinik der Tuberkulose.**

Zur praktischen Verwendung der Komplementbindungsmethode, welche bis zum heutigen Tage bei der Tuberkulose in vielen Ländern außerhalb Deutschlands ihre Anwendung findet, wurde eine große Reihe von verschiedenen Antigenen und differenten Versuchsanordnungen empfohlen. Über die Art der Technik dieser Methoden und ihre klinische Verwertung wird im folgenden die Rede sein.

**Alttuberkulin als Antigen.** Trotz der recht problematischen Ergebnisse, welche, wie bereits in den mehr theoretischen Erörterungen über das „Antituberkulin“ eingehend besprochen wurde, die Anwendung von Alttuberkulin im Komplementbindungsversuch zeitigte, findet diese Methode bis zum heutigen Tage in der Klinik der Tuberkulose noch vereinzelt Anwendung. Engel und Bauer glaubten durch Bestimmung der kleinsten in einem Vorversuch austitrierten reagierenden Menge Antigen (Tuberkulin) eine Modifikation der Reaktion erhalten zu haben, welche eine therapeutisch verwertbare Bestimmung des Antikörpergehaltes in einem Tuberkuloseserum zuließe. P. Bermbach (1), welcher die Mischung Serum + Tuberkulin + Komplement 6 Stunden und nach Zusatz des hämolytischen Systems weitere 24 Stunden bei 37° stehen ließ, ehe die Ablesung erfolgte, fand, daß die Reaktion sich im allgemeinen zur Untersuchung von Blutseris auf Tuberkuloseimmunkörper eigne, häufig jedoch auch Fehlschläge gäbe. Eine Kongruenz der Cutanreaktion mit dem positiven Antituberkulinnachweis konnte P. Bermbach (2) nur in 31% der Fälle feststellen. M. Wolff und H. Mühsam fanden positive Komplementbindungsreaktion mit Tuberkulin nur bei etwa der Hälfte der Fälle aller Stadien der Tuberkulose, und zwar bei nichtspezifisch behandelten sowohl wie bei spezifisch behandelten Patienten. Eine Übereinstimmung zwischen dem Antikörpergehalt des Blutes und der Schwere der Erkrankung sowie der Bacillenmenge im Auswurf und der Pirquetreaktion fanden sie nicht. F. Köhler und R. Lenzmann sind ebenfalls der Ansicht, daß ein hoher Gehalt an komplementbindenden Antikörpern (Antituberkulin) im Blutserum ebenso wie die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin nicht gleichbedeutend mit einer Immunität gegen das tuberkulöse Virus sein könne. M. Laub und J. Novotny fanden positive Komplementbindungsreaktion mit Tuberkulin bei Tuberkulösen wie bei Nichttuberkulösen in gleicher Weise. Das gleiche ergab sich bei der Untersuchung der Sera tuberkulöser und nichttuberkulöser Leichen. Laub und Novotny lehnen daher die Reaktion wegen Unspezifität ab. J. v. Skaboky (1) fand die Komplementbindung mit Tuberkulin im ersten Stadium der Tuberkulose in 42,8%, im zweiten Stadium in 100%, im dritten Stadium in 87,9% der untersuchten Sera positiv. Er hält daher die Reaktion für diagnostisch verwertbar, jedoch wegen ihrer zahlreichen Fehlerquellen lediglich als Hilfsmittel neben den

anderen sichereren diagnostischen Methoden. Wenn eine genaue Bestimmung des Komplementtiters vorgenommen wird, halten Si mon und Han ns die Methode ebenfalls für anwendbar. M. Slatineanu und D. Daniélopolu (1—10) benutzten analog den ersten Komplementbindungsversuchen mit Tuberkulin von Cam us und Pagniez, welche anfangs bereits besprochen wurden, das in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Präcipitat eines durch Alkohol ausgefallten Tuberkulins als Antigen, mit dem sie besonders in serösen Flüssigkeiten, aber auch im Blutserum Tuberkulöser Antikörper nachweisen konnten. A. Calmette (4) ist jedoch der Ansicht, daß derartige Präcipitate von Tuberkulinen noch ungeeigneter als Antigene sind, als das Tuberkulin selbst. E. Eitner und A. Stoerk fanden mit Alttuberkulin als Antigen bei 40 Phthisikern nur 17 mehr oder weniger positive Reaktionen, während bei 35 Fällen von Hauttuberkulose die Reaktion stets negativ blieb. F. Bezançon und H. de Serbonnes (1) wiesen darauf hin, daß es nicht gleichgültig ist, wann das Patientenserum entnommen wird. Nach Mahlzeiten entnommenes Serum gab häufiger Komplementablenkung mit Alttuberkulin und Bacillenemulsion als solches von nüchternen Patienten. Bezançon und de Serbonnes empfehlen daher, die Blutentnahme vormittags vor dem Essen vorzunehmen. F. Rolly (1 u. 2) glaubte, daß man auf die Komplementbindung mit Tuberkulin in der Klinik der Tuberkulose verzichten könne, da sie bei bestehender Tuberkulose nicht immer positiv ausfalle und häufig unspezifisch sei. Ebenso ablehnend äußern sich H. Sahli, A. Calmette (4), M. Klimmer, Bandelier und Roepke und viele andere. Sp. Livierato und E. Crossonini gelang der Antikörpernachweis in 20 tuberkulösen Exsudaten nur 5mal. P. Paraskevopoulos fand in Pleuraexsudaten, welche sich, wie er annimmt, nach sorgfältiger Entfernung der darin enthaltenen Bacillen zu Immunisierungszwecken eignen sollen, reichlicher Antikörper als im Serum derselben Patienten. H. Salin und J. Reilly fanden, daß komplementbindende Antikörper in der Lumbalflüssigkeit erst dann auftreten, wenn diese eiweißreich wird. B. Möllers (1) mißt der Komplementbindung mit Tuberkulin weder diagnostische noch prognostische Bedeutung zu und läßt es unentschieden, inwieweit die spezifische durch den Komplementbindungsversuch nachweisbare Umstimmung bei der Tuberkulinbehandlung den Heilprozeß beeinflussen kann. H. M. Kinghorn und D. C. Twichell (2) untersuchten mittels der Komplementbindungsreaktion mit Tuberkulin 37 Sera und 1 Pleuraexsudat und fanden, daß die Reaktion für die Frühdiagnose der Tuberkulose keine praktische Bedeutung habe. Ebenso hält Brickert den Wert der Komplementbindung mit Alttuberkulin zur Diagnose der Rindertuberkulose für gering.

J. Hekman (2), welcher in einer früheren Publikation (1) eine Modifikation des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens zum serologischen Nachweis der Tuberkulose empfohlen hatte, stellte fest, daß inaktiviertes menschliches Serum spezifische Hammelblutamboceptoren enthalte, die er durch Versetzen konstanter Mengen Hammelblut mit Caseinlösung und fallenden Serumdosen austitrierte. In einem Parallelversuch versetzte er die Serum-Hammelblutkörperchengemische noch mit 1 proz. Alttuberkulin. Bei Tuberkuloseseris wird, wie Hekman annimmt, durch eine Antigenantikörperreaktion die hämolytische Kraft des Serums herabgesetzt. Hekman fand, daß der positive Ausfall dieser Reaktion, d. h. eine Verminderung der Blutauflösung durch Tuberkulinzusatz, bei Erwachsenen

parallel geht mit der Pirquet'schen Reaktion und daher bei Kindern, welche keine Cutanprobe geben, zur Feststellung der Tuberkulose verwertbar sei. Die Reaktion fiel bei menschlicher Tuberkulose in 40% der Fälle positiv, bei tuberkulöser Meningitis, bei akuten und kachektischen Formen der Tuberkulose jedoch negativ aus. Hekman vermutet, wie gesagt, daß die Reaktion durch Antikörper ausgelöst wird, diese sollen sich nach seiner Annahme im Organismus gegen einen giftigen, aus dem an sich unschädlichen Tuberkulin sich abspaltenden, fermentartigen Körper, welcher antigene Wirkung besitzen und dem von Sahli angenommenen Tuberkulopyrin entsprechen soll, bilden können. Der positive Ausfall dieser Reaktion bei beginnender Tuberkulose kontraindiziert daher Tuberkulinbehandlung. Das holländische Zentrallaboratorium für Volksgesundheit warnt jedoch, aus der Hekman'schen Komplementbindungsreaktion zu weitgehende Schlüsse auf ihre Spezifität zu ziehen, da die Mittelwerte, welche sich aus der Prüfung von Seris tuberkulöser und Nichttuberkulöser ergaben, gleich groß erschienen.

Neueste Komplementbindungsversuche mit Tuberkulin als Antigen. In neuester Zeit haben sich E. Wetzel, H. Adler sowie H. Heine mann wieder mit der Frage der antigenen Wirkung von Tuberkulin im Komplementbindungsversuch beschäftigt. Wetzel benutzte albumosefreies Tuberkulin als Antigen. Er fand bei nicht spezifisch behandelten Tuberkulösen die Komplementbindungsreaktion in 46% der Fälle positiv. Von diesen gaben 16% eine starke Reaktion. Bei spezifisch Behandelten war der Titer im allgemeinen höher, wurde jedoch durch die Intensität und Dauer der Behandlung nicht mehr beeinflußt. Der nachweisbare Antikörpergehalt verursachte keine Abschwächung oder Aufhebung der Reaktionsfähigkeit des Organismus auf Tuberkulininjektionen. Ein hoher Antikörpergehalt ist nach Ansicht Wetzels prognostisch nicht verwertbar, obwohl sich ein solcher meist bei aussichtsreicheren Fällen fand. H. Adler gebrauchte in erster Linie Hoechstertuberkulin als Antigen, Neutuberkulin erwies sich bei seinen Versuchen als weniger brauchbar. Er fand, daß es beim Menschen weder durch Injektionen unspezifischer Proteinkörper (Milch) noch durch Tuberkulininjektionen gelingt, den komplementbindenden Titer tuberkulöser Sera gegen Tuberkulin zu erhöhen, obwohl während der Tuberkulin- und auch der Milchtherapie häufig Herdreaktionen auftraten. Beim Meerschweinchen dagegen ließ sich durch intravenöse Einverleibung von relativ viel massiveren Dosen Tuberkulin stets Erhöhung des komplementbindenden Titers erzielen. Adler hält das Tuberkulin für ein brauchbares Antigen. Wiederholte Untersuchungen der Sera einzelner Tuberkulosepatienten lieferten stets die gleichen Resultate. Stark positive Sera vermochten die Hämolyse in Verdünnungen bis 0,025—0,01 zu hemmen. Jedoch trat positive Komplementbindung nur etwa bei der Hälfte der untersuchten Tuberkulosefälle auf. Die stark positiv reagierenden Fälle litten sämtlich an ausgedehnten tuberkulösen Lungenprozessen. Da Adler keine festen Beziehungen zwischen der Tuberkulinreaktion und dem Antikörpergehalt bei seinen Patienten fand und sowohl spezifische wie nichtspezifische Behandlung beim Menschen den komplementbindenden Titer nicht veränderte, lehnt er die Wassermann'sche Anschauung ab, daß es durch Tuberkulininjektionen gelinge, die im tuberkulösen Herde befindlichen Antikörper zur Abstoßung in die Blutbahn zu bringen. H. Heine mann stellte sich

eine Achtel- und eine Zehntelverdünnung von Alttuberkulin in der Weise her, daß er das Tuberkulin fraktioniert unter Schütteln langsam der Kochsalzlösung zufügte. Als Volumen für die einzelnen Reagenzien wählte er für die Serum- und Tuberkulinverdünnungen 0,2 ccm, für das Komplement 0,4 ccm. Geprüft wurden 1200 inaktivierte Sera von eingeborenen Javanern, welche meist an Malaria litten. Trotz der relativen Seltenheit der Tuberkulose auf Java fiel die Reaktion bei Malariakranken ebenso wie die Wassermannreaktion während des Anfalles häufig positiv aus.

**Tuberkelbacillen-Antigene.** Da im Alttuberkulin nur Ausscheidungs- bzw. Zerfallsprodukte der Tuberkelbacillen enthalten sind, deren antigene Wirkung sich als zum mindesten unsicher erwies, bevorzugte die Mehrzahl aller Autoren, welche über Komplementbindung bei Tuberkulose arbeiteten, als Antigene die Bacillen selbst oder Extrakte aus ihnen. L. Michaelis und G. Eisner hielten die Komplementbindung mit Neutuberkulin als Antigen für streng spezifisch und zum Nachweis von Antituberkulin geeignet. Sie benutzten 0,1 ccm Serum, 0,5 ccm  $\frac{1}{10}$  Neutuberkulin und 0,5 ccm  $\frac{1}{10}$  Komplement im Komplementbindungsversuche und fanden, daß das Antituberkulin bei Gesunden fehlt, spontan nur bei fortgeschrittenen Tuberkulosefällen auftritt und künstlich durch Behandlung mit hohen Dosen Tuberkulin erzeugt werden kann. Das Vorhandensein von Antituberkulin ging nicht parallel mit der Tuberkulinempfindlichkeit der Patienten. Michaelis und Eisner messen der Reaktion daher keinen großen diagnostischen Wert bei. Sie glauben jedoch, daß prognostisch das Auftreten von Antituberkulin während der Tuberkulinbehandlung einen Maßstab für die Umstimmung des Organismus geben könne, während es bei unbehandelten Fällen ein Zeichen für ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung sei. V. Zweig und D. Gerson modifizierten das Verfahren von Michaelis und Eisner dahin, daß sie statt des inaktivierten Patientenserums mit aktivem Serum arbeiteten und das Eigenkomplement statt Meerschweinchenserum wirken ließen. Sie benutzen fallende Mengen  $\frac{1}{10}$  verdünnten aktiven Patientenserums, welches sie gegenüber 0,5 ccm  $\frac{1}{40}$  Neutuberkulin prüften. Durch diese quantitative Methode erhielten Zweig und Gerson in 72% von Tuberkulose auch bei Frühfällen positive Komplementbindung. Unspezifische Reaktionen traten jedoch auch bei Scharlach und größeren Eiterungen auf. V. Bach verwandte Aufschwemmungen von Rindertuberkelbacillen als Antigen, statt Hammelblut Kaninchenblut, statt hämolytisches Immuserum (Ha. K) das Rinderserum als natürliches Hämolyisin, als Komplement statt Meerschweinchenserum Schweineserum. Systematische Untersuchungen über die Brauchbarkeit dieser Komplementbindungsmethode für die Serumdiagnose der Tuberkulose der Rinder ergaben, daß sich die Sera tuberkulöser und nicht tuberkulöser Rinder gleich verhielten. Die vereinzelt auftretenden stärkeren Hemmungen der Hämolyse hält Bach für unspezifisch, da sie in gleicher Weise mit Seris von tuberkulösen und tuberkulosefreien Rindern erfolgten. Der Schluß, daß sich die Komplementbindungsmethode für die Diagnose der Rindertuberkulose nicht eigne, läßt sich jedoch aus der Bachschen Arbeit nicht ziehen, da Bach nicht nach der üblichen Methode arbeitete. W. Aßmann benutzte als Antigen „Phymatin“ (ein von M. Klimmer angegebene Vaccin, welches aus einer Mischung durch Erhitzen auf 52—53° und infolge wiederholter Passagen durch Salamander abgeschwächter menschlicher Tuberkelbacillen besteht) zur Fest-

stellung des Antikörpergehalts im Rinderserum. Außer der Amboceptoreinstellung ließ Aßmann als zweiten Vorversuch noch eine Komplementeinstellung dem Hauptversuch vorausgehen. Starke Komplementbindung trat nur auf im Serum von Rindern mit fortgeschrittener Tuberkulose, während sich schwach positive Reaktion bei gesunden und leicht tuberkulös erkrankten Rindern in gleicher Weise fand. Das gleiche Antigen verwandte S. Wyschelessky und erhielt bei 42,9% der Sera von stark tuberkulösen Rindern sowie bei 9,7% der Sera anscheinend tuberkulosefreier Tiere Komplementablenkung. Dagegen fiel die Ophthalmoreaktion mit Phymatin im Gegensatz zur Komplementbindung gerade bei hochgradig tuberkulösen Rindern negativ aus, so daß Wyschelessky glaubt, daß eine positive Ophthalmoreaktion mit Phymatin eher für eine gutartige Form der Tuberkulose spreche. W. D. Schröders benutzte als Antigene außer Tuberkulin lebende und tote Tuberkelbacillen in Emulsion, wässrige und alkoholische Auszüge aus Tuberkelbacillen und Leberextrakte von an Miliartuberkulose Verstorbenen. Diese Antigene bildeten zwar nach Schröders Angaben eine Gruppe, lieferten jedoch keine übereinstimmenden Resultate. Bei nicht spezifisch behandelten Phthisikern konnte Schröders mit keinem seiner Antigene Antikörper feststellen. Diese traten jedoch auf, nachdem die Patienten mit Tuberkelbacillenpräparaten behandelt worden waren. A. H. Caulfeild und J. C. Beatty fanden positive Komplementbindung mit Neutuberkulin als Antigen im Anfangsstadium der Tuberkulose in 33%, bei mäßig fortgeschrittenen Fällen in 70%, bei stark fortgeschrittener Tuberkulose in 62% der Fälle, während bei Verwendung von Alttuberkulin die korrespondierenden Prozentzahlen wesentlich niedriger waren (10, 48, 40%). J. H. Schultz erhielt Komplementbindung bei Benutzung von Neutuberkulin als Antigen nur im Serum Tuberkulöser, während Alttuberkulin auch bei klinisch nicht Tuberkulösen positive Reaktionen gab. Diagnostische Schlüsse ließen sich aus dem Ausfall der Reaktionen nicht ziehen. O. Bang und C. W. Andersen halten leicht emulgierbare Tuberkelbacillen für ein wesentlich besseres Antigen als Alttuberkulin. Die Menge der im Serum tuberkulöser Rinder enthaltenen komplementbindenden Antikörper ist nach ihrer Ansicht abhängig von dem Grad der tuberkulösen Erkrankung. K. K. Wwedensky empfiehlt zur Komplementbindung die gleichzeitige Verwendung von mehreren Antigenen, am besten der Extrakte und Aufschwemmungen von Tuberkelbacillen verschiedener Provenienz; Alttuberkulin eigne sich nicht als Antigen. Wwedensky stellte den größten Prozentsatz an positiven Komplementbindungsreaktionen bei menschlicher chirurgischer Tuberkulose und bei Tieren, die an ausgedehnten tuberkulösen Prozessen litten, fest. Im Anfangsstadium und bei sehr fortgeschrittener Erkrankung fand er die Reaktion häufig negativ. E. T. Fraser verglich die Wirkung verschiedener Antigene miteinander und fand, daß Extrakte aus Lymphdrüsen und Milz tuberkulöser Meerschweinchen ganz unwirksam seien, besser geeignet erwiesen sich Neutuberkulin, albumosefreies Tuberkulin und Alttuberkulin, welches in etwa 50% der Fälle positive Resultate gab, am besten Aufschwemmungen lebender Tuberkelbacillen, welche auf Glycerineiernährboden, Glyceringlucoseagar oder Glycerinkartoffeln gezüchtet worden waren. Durch vorherige Absättigung des Patientenserums mit Hammelblut zur Absorption der Normalhämolyse gelang es, die Zahl der positiven Resultate zu erhöhen. Sera nicht Tuberkulöser reagierten fast stets negativ,

Luessera jedoch öfters positiv. Bei spezifisch behandelten Patienten fiel die Reaktion häufiger positiv aus als bei nicht spezifisch behandelten. F. Arloing und R. Biot (1) halten es für zweckmäßig, statt alle bekannten Antigene durchzuprüfen, lediglich ein „exobacilläres“ Antigen (Tuberkulin) und ein „endobacilläres“ Antigen (z. B. die aus erhitzten, entfetteten Tuberkelbacillen bestehende von E. Maragliano als „Tuberkelbacillenprotein“ bezeichnete Bacillenmasse) getrennt zu verwenden. R. Biot (1) empfiehlt als Modifikation der bisherigen Komplementbindungstechnik bei der Tuberkulose den Tropfen als Maßeinheit und als hämolytisches System Rinderblutkörperchen + Kaninchenantirinderblutserum zu verwenden. Antigene, bestehend aus Tuberkelbacillen, verwandten ferner J. Mc Intosh und P. Fildes sowie J. A. D. Radcliffe (1). Zur Komplementbindung benutzten sie 0,05 ccm einer Aufschwemmung von 1 g feucht gewogener, auf Dorse tschem Eiernährboden gezüchteter Tuberkelbacillen, emulgiert in 50 ccm Kochsalzlösung. Zusatz von Alkohol verstärkte das Antigen, führte aber zu unspezifischen Reaktionen, vor allem bei Lues, so daß das alkoholische Antigen wie ein Wassermannantigen wirkte. Mit frischem, wässrigem Tuberkelbacillenantigen erhielten Mc Intosh und Fildes bei Lungentuberkulose in 76,7%, bei chirurgischer Tuberkulose in 80,7%, bei Drüsentuberkulose in 37,5% der Fälle Komplementbindung. Die Sera von 87 Nichttuberkulösen reagierten bis auf drei negativ. Von diesen drei positiv reagierenden Seris stammten zwei von Leprakranken, eins von einem Fall von Addisonischer Krankheit. Luetiker gaben stets negative Reaktion. Mc Intosh und Fildes sind der Ansicht, daß die Cutanprobe nur Überempfindlichkeit anzeigt, die Komplementbindung dagegen das Vorhandensein eines aktiven tuberkulösen Prozesses. Bei der Durchseuchung der zivilisierten Menschheit mit Tuberkulose komme der Reaktion nicht die diagnostische Bedeutung zu, wie sie die Wassermannsche Reaktion für jeden Einzelfall von Lues besitzt. J. A. B. Radcliffe (1) fand in der Sanatoriumpraxis mit dem gleichen Antigen im Anfangsstadium der Tuberkulose in 88,6%, bei mäßig fortgeschrittener Tuberkulose in 89,6%, bei weit fortgeschrittener Tuberkulose in 79,3% der Fälle Komplementbindung. Die Sera von 204 nichttuberkulösen Kontrollen reagierten sämtlich negativ.

Millers Antigen. R. H. Miller (1) teilt die Tuberkuloseantigene in 4 Gruppen: 1. Antigene aus intakten Tuberkelbacillen und anderen Säurefesten. Mit ihnen ist die Konstanz und der Prozentsatz der positiven Reaktionen wechselnd. 2. Antigene aus verschiedenen Tuberkulinen. Diese geben im allgemeinen günstige Resultate, jedoch unspezifische Reaktionen bei nichttuberkulösen Syphilitikern. 3. Partialantigene und Extrakte aus Tuberkelbacillen, welche unzuverlässige Resultate geben. 4. Antigene aus normalem und tuberkulösem Gewebe. Diese erwiesen sich als völlig unbrauchbar. Miller stellte sich ein Antigen in folgender Weise her: Zur Erzielung einer Polyvalenz wurden verschiedene Stämme menschlicher Tuberkelbacillen miteinander vermischt und 20 mg der feuchten Bacillenmasse unter Zusatz von 90 mg Tafelsalz mit einem rauen Glasstab verrieben und mit 10 ccm destillierten Wassers zu einer isotonischen Lösung aufgeschwemmt. Im Eisschrank aufbewahrt, ist ein solches Antigen für Wochen haltbar. Bei aktiver Tuberkulose erzielte Miller (2) im Komplementbindungsversuch mit diesem Antigen in 96,8% der Fälle positive Resultate. Bei nichttuberkulös Erkrankten und bei Gesunden war die Reaktion in 100%, bei völlig inaktiver

Tuberkulose in 90% der Fälle negativ. H. R. Miller und H. Zinsser (1) halten das beschriebene Antigen für streng spezifisch bei Tuberkulose. Von 45 Luesseris reagierten nur 2, bei denen eine Mischinfektion mit Tuberkulose nicht auszuschließen war, positiv. In einer weiteren Veröffentlichung berichten Miller und Zinsser (2) über 98,5% positiver Resultate bei aktiver Tuberkulose. Von 140 Seris klinisch nicht als Tuberkulose diagnostizierter Fälle reagierten 32 im Komplementbindungsversuch positiv; bei allen diesen Fällen entwickelte sich später eine Tuberkulose. V. H. Mohn erzielte mit Millers Antigen im Anfangsstadium der Tuberkulose in 87,5%, in leicht fortgeschrittenem Stadium in 85,7%, in stark fortgeschrittenem Stadium in 84,3%, bei anderen Krankheiten in 26,0%, bei Syphilis in 38,0%, bei anscheinend Gesunden in 12% der Fälle positive Reaktion. Den hohen Prozentsatz positiver Reaktionen bei Syphilis führt Moon auf Mischinfektion mit Tuberkulose, die positiven Reaktionen bei anscheinend Gesunden auf eine verborgen gebliebene Tuberkuloseinfektion zurück. Extraktion der Tuberkelbacillenmasse durch absoluten Alkohol und Äther und Benutzung des unlöslichen Rückstandes als Antigen bewirkte angeblich keine Änderung im Ausfall der Reaktion bei Lues und bei Tuberkulose. Meyer (zit. bei Moon) hält die Komplementbindungsreaktion bei der Tuberkulose für ebenso brauchbar wie die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis. Mit Seris Tuberkulöser erzielte er in 96% der Fälle positive Resultate. B. Stivelman konnte mit Millers Antigen nur bei 50% der von ihm geprüften tuberkulösen Sera positive Reaktion beobachten. Ganz ablehnend äußert sich L. B. Lange über die Reaktion.

Weitere Komplementbindungsversuche mit bacillärem Antigen. H. J. Corper und H. C. Sweany benutzten einen tagelang in Kochsalzlösung macerierten Tuberkelbacillenstamm als Antigen. Auch sie lehnen die klinische Bedeutung der Komplementbindungsreaktion ab, da sie bei aktiver und inaktiver Tuberkulose nur in 30% der Fälle sowie auch bei Syphilis häufig positiven Ausfall beobachteten. F. Burns, H. Slack, Ph. Castleman und K. Bailey suchten die Beziehungen der Wassermannschen Reaktion zur Komplementbindungsreaktion bei der Tuberkulose zu studieren. Sie fanden, daß von 221 wassermannpositiven Seris im Komplementbindungsversuch mit Tuberkelbacillen als Antigen 21 positiv, 29 zweifelhaft und 171 negativ reagierten, während bei 691 Seris mit negativer Wassermannscher Reaktion die Komplementbindung 55 mal positiv, 35 mal zweifelhaft und 601 mal negativ ausfiel. Obgleich Nachforschungen über die Beziehungen des Ausfalls der Reaktion zur klinischen Diagnose bei den einzelnen Seris nicht erhoben wurden, glauben Burns, Slack, Castleman und Bailey an Hand der ermittelten Zahlen gezeigt zu haben, daß ein Übergreifen beider Reaktionen im allgemeinen nicht stattfindet. Außerdem sind sie der Ansicht, daß die Tuberkulosereaktion insofern einen prognostischen Wert besitzt, als sie bei günstigen Fällen meist stark positiv ausfiel, während sie bei ungünstigen schwächere Werte lieferte. McCaskey hält die Komplementbindungsreaktion für einen guten Ersatz der Tuberkulinprobe, welche für den Patienten immer eine gewisse Gefahr in sich birgt. Er glaubt, daß positiver Ausfall der Reaktion auf Vorhandensein eines aktiven tuberkulösen Herdes hinweise, während negativer Ausfall das Bestehen einer Tuberkulose nicht ausschließt. J. V. Cooke (1) stellte sich ein Antigen aus getrockneten, pulverisierten menschlichen Tuberkelbacillen her. Hiervon emulgierte er 1 mg in 1 ccm Kochsalzlösung und be-



nutzte davon 0,1 ccm als Antigen gegen fallende Mengen Patientenserum (0,2; 0,1; 0,05 ccm). Mit Seris tuberkulöser Kinder erhielt er derart in 87% der Fälle positive Reaktion, jedoch reagierten auch Sera von diphtherie- und lueskranken Kindern gelegentlich positiv. H. F. Stoll und L. Neumann sind der Ansicht, daß bei Verdacht auf Tuberkulose wiederholte negative Komplementbindung auf Nichtvorhandensein einer Infektion, wiederholte positive Reaktion dagegen auf Bestehen eines aktiven tuberkulösen Herdes schließen lassen. Positiver Ausfall der Komplementbindung bei Tuberkulose mit nicht klinisch nachweisbaren Symptomen lasse einen kürzlich abgeklungenen aktiven Prozeß wahrscheinlich erscheinen und gebe die Indikation für Röntgenuntersuchung und monatelange Beobachtung des Patienten. Auch J. St. Pritchard und C. E. Roderick halten die Komplementbindungsmethode für eine große Hilfe bei der Diagnose der Tuberkulose. Sie fanden bei aktiver, mäßig fortgeschrittener Erkrankung die Reaktion in 69%, bei klinisch nicht diagnostizierter Tuberkulose in 16% der Fälle positiv. P. A. Lewis dagegen lehnt den Wert der Komplementbindungsmethode bei der Tuberkulose wegen ihrer auf mannigfachen Fehlerquellen beruhenden Unsicherheit ab. Sie könne lediglich herangezogen werden, wenn es sich um einen therapeutischen Entschluß handle. Vielleicht lasse sich die Reaktion durch Vermehrung von Komplement und Antigen und längere Einwirkung der Reagentien aufeinander verbessern und die Möglichkeit irreführender vorübergehender unspezifischer Reaktionen ausschalten. W. H. Moursund kommt ebenso zu einer Ablehnung der Bedeutung des Komplementbindungsverfahrens für die Diagnose und Prognose der Tuberkulose.

Tuberkulosekomplementbindungsversuche mit bacillärem Antigen an großem Krankenmaterial. Watkins W. Warner und Clarence N. Boynton benutzten als Antigen Emulsionen fein verriebener Tuberkelbacillen und erzielten im Komplementbindungsversuch unter 6500 serologischen Untersuchungen bei klinisch sicher diagnostizierter Tuberkulose in 78%, bei klinisch wahrscheinlicher Tuberkulose in 64%, bei Tuberkuloseverdacht in 37%, bei nicht auf Tuberkulose Untersuchten in 33%, bei klinisch Nichttuberkulösen in 4,2% der Fälle positive Reaktion. Luessera mit positiver Wassermannscher Reaktion reagierten in 40% der Fälle negativ. Warner und Boynton sind der Ansicht, daß positive Reaktion auf aktive Tuberkulose schließen lasse; negative Reaktion dagegen entweder Freisein von Tuberkulose oder Stillstand der Erkrankung — wobei keine Antikörper mehr gebildet werden —, aber auch Erschöpfung der Antikörperbildung durch stark progrediente Tuberkulose bedeuten könne. Über ein fast ebenso großes Untersuchungsmaterial (von 6000 Reaktionen) berichtet H. O. v. Wedel, welcher als Antigen Emulsionen durch Alkohol abgetöteter Tuberkelbacillen benutzte, welche in Flaschen abgefüllt und fraktioniert sterilisiert worden waren (1 Stunde bei 100° an 2—3 Tagen). v. Wedel fand, daß die Stärke und Ausbeute an spezifischen positiven Komplementbindungsreaktionen zunimmt, wenn die Sera 8 Tage lang vor der Untersuchung im Eisschrank aufbewahrt werden. Luessera gaben dann keine positive Komplementbindung mit Tuberkelbacillenantigen. Durch wiederholte Untersuchungen zahlreicher Sera ergab sich, daß die positive Reaktion bei Tuberkulose, obwohl sie nicht in 100%, sondern nur in 70% positive Resultate zeitigte, durchaus für die Diagnose und Prognose der Tuberkulose zu

verwerten war. Im dritten Stadium der Tuberkulose fiel die Komplementbindung sogar in 85,2 % der Fälle positiv aus. Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion. Gesunde gaben nie Komplementbindung. Zweimal positiver Ausfall der Reaktion beim gleichen Patienten läßt nach Ansicht v. Wedels auf einen aktiven Prozeß schließen. Abschwächung der Reaktion im Laufe der Behandlung, ausgenommen bei weit fortgeschrittenen Fällen, deutet auf günstige Prognose hin. Die Stärke der Reaktion nahm mit der Stärke der klinischen Erscheinungen zu, abgesehen vom kachektischen Endstadium, wo meist eine Abnahme festzustellen war. Die Pirquetsche Reaktion ging nicht parallel mit der Komplementbindung. Durch Absorption der normalen Antihammelblutamboceptoren durch Hammelerythrocyten sowie durch Verwendung ganz frischer nicht inaktivierter Sera wird zwar die Zahl der positiven, damit aber auch der unspezifischen Reaktionen vermehrt. Die Komplementbindung mit aktivem Serum sei daher nur als Kontrolle verwendbar. Ähnliche Resultate erzielte White (zit. bei v. Wedel) bei 1167 vergleichenden Komplementbindungsversuchen mit 20 verschiedenen hergestellten Tuberkelbacillen-antigenen. Hitze vermochte die antigenen Eigenschaften der Tuberkelbacillen nicht zu zerstören, jedoch gaben nicht erhitzte Bacillen ein besseres Antigen als durch Hitze abgetötete. Auswaschen der Filtrerrückstände erhitzter Bouillonkulturen mit Kochsalzlösung verminderte ebenfalls die antigene Wirkung der Bacillen.

Neueste Komplementbindungsversuche mit Tuberkelbacillenenulsionen als Antigen. A. L. Punch (1 u. 2) verwandte Aufschwemmungen von lebenden Tuberkelbacillen in physiologischer Kochsalzlösung als Antigen. Er benutzte im Hauptversuch die in einem Vorversuch austitrierte kleinste, mit 10 Tropfen Antigen komplett lösende Dosis Komplement („M. H. D.“ = minimum haemolytic dose). Für die übrigen Reagenzien gebrauchte er ebenfalls als Maßeinheit den Tropfen. Als positiv sieht Punch die Komplementbindung an, wenn bereits mit einer „M. H. D.“ Komplement Hemmung der Hämolyse eintritt. Die Sera von 92 tuberkulosefreien Patienten gaben sämtlich keine Komplementbindung. Bei 50 Tuberkulosekranken mit Bacillenbefund war die Reaktion stets positiv. Bei 21 weiteren Kranken, deren Serum Komplementbindung gab, wurden Bacillen später gefunden, 39 weitere positive Fälle ohne Bacillenbefund erwiesen sich als Träger eines aktiven tuberkulösen Herdes. Punch ist der Ansicht, daß der positive Ausfall der Reaktion das Vorhandensein einer aktiven oder wenigstens bis vor kurzem aktiven Tuberkulose anzeige, während negative Reaktion ein Beweis dafür sei, daß zur Zeit kein aktiver tuberkulöser Prozeß bestehe. In Gemeinschaft mit H. A. Gosse verfolgte A. L. Punch (1, 2) das weitere Schicksal seiner mittels Komplementbindungsreaktion geprüften Kranken. Es ergab sich, daß 50 Patienten, deren Serum stets negativ reagiert hatte, trotz anfänglich höchst tuberkuloseverdächtiger Symptome, wie Husten, Auswurf, Mattigkeit, Gewichtsverlust, Temperatursteigerungen, sogar Hämoptöe, Brustschmerzen usw., nach 10—20 Monaten, mit Ausnahme eines Falles, der sich durch nachträgliche Kontaktinfektion eine frische Tuberkulose zugezogen hatte, sämtlich keine klinischen Symptome einer Tuberkulose zeigten; die wiederholte Prüfung mittels Komplementbindungsreaktion fiel mit dem Serum dieser Fälle wiederum negativ aus. Die meisten dieser Patienten erwiesen sich als völlig geheilt. Bei

einigen hatten sich die Symptome gebessert, bei anderen nicht, 2 der Patienten, welche starben, zeigten bei der Obduktion Geschwulstbildungen in der Lunge bzw. der Pleura. In einer weiteren Veröffentlichung kommen Punch und Gosse (2) zu dem Schluß, daß positive Komplementbindungsreaktion auf das Bestehen eines aktiven tuberkulösen Herdes hindeute. Kommt dieser zum Stillstand oder wird der Tuberkelbacillen enthaltende Herd bindegewebig vom Säftekreislauf abgekapselt, so wird die Reaktion in der Regel negativ. Die Reaktionskörper werden nach Ansicht von Punch und Gosse (2) von den Körperzellen gebildet. Die Komplementbindungsreaktion sei demnach ein Indicator für aktive Tuberkulose. Piéry, Merieux und Gliksman dagegen messen der Komplementbindungsreaktion bei der Tuberkulose keinen prognostischen, sondern lediglich diagnostischen Wert zu, da sie ihrerseits keinen Parallelismus zwischen der Aktivität der Tuberkulose und dem positiven Ausfall der Reaktion fanden. Neuerdings hat in Anlehnung an den Millerschen Überblick über Komplementbindungsreaktionen bei Tuberkulose A. N. Smith die diesbezüglichen klinischen Erfahrungen dahin zusammengefaßt, daß positive Komplementbindung weder für das Bestehen einer tuberkulösen Infektion beweisend sei noch negative Reaktion eine solche ausschliesse. Tuberkulose-Komplementbindung bei negativer Wassermannscher Reaktion mache jedoch das Vorhandensein einer Tuberkulose wahrscheinlich und zeige bei klinisch sicherer Tuberkulose einen aktiven Herd an. Negative Reaktion sei im Einzelfall für die Diagnose völlig wertlos, gewinne jedoch, falls sie bei wiederholter Untersuchung dauernd negativ bleibt, an Bedeutung, da in diesem Falle auf Fehlen oder Stillstand eines tuberkulösen Prozesses geschlossen werden könne. Jedoch treten auch bei fortgeschrittenen Stadien gelegentlich negative Reaktionen auf. Diejenigen Fälle geben am häufigsten positive Komplementbindung, bei denen die Diagnose auf Tuberkulose durch Bacillenbefund an sich bereits sichergestellt sei. P. M. Andrus glaubt, daß nur wiederholte Prüfungen des Serums eines Patienten Aufschluß über dessen Immunitätszustand erhalten können. Je stärker positiv die Tuberkulose-Komplementbindung ausfällt und je länger die positiven Reaktionen bei wiederholter Untersuchung bestehen bleiben, desto wahrscheinlicher sei die Diagnose auf Tuberkulose.

**Komplementbindung mit Extrakten aus tuberkulösem Gewebe als Antigen.** C. Hammer (1 u. 2) benutzte Extrakte aus tuberkulösem Gewebe, welche er nach dem für die Bereitung von Tumorextrakten von v. Dungern angegebenen Verfahren gewann, vermischt mit Tuberkulin, als Antigen und konnte angeblich bei fast 100% der Sera tuberkulöser Rinder Komplementablenkung feststellen. Von 48 normalen Rinderseris reagierten nur 2 positiv. Das häufige Versagen dieser Methode bei menschlichem Serum glaubt Hammer dadurch zu erklären, daß der Mensch an sich widerstandsfähiger gegen die Infektion sei als das Rind. K. Bierbaum und G. Berdel prüften die Hammerschen Versuche nach. Sie konnten die Angaben Hammers nicht voll bestätigen, da sie bei der Untersuchung von 120 Rinderseris in 33% der Fälle Fehlresultate erhielten. Neuerdings gibt Sp. Livierato (3) wiederum an, mit den Extrakten aus skrofulösen sowie tuberkulösen Lymphdrüsen und Tuberkelbacillenemulsionen Komplementbindung erzielt zu haben. Derartige Drüsenextrakte erwiesen sich angeblich wegen ihres Antikörpergehaltes im Tierversuch als therapeutisch wirksam.

**Komplementbindungsversuche mit Extrakten aus Tuberkelbacillen als Antigen.**

Extrakte aus Tuberkelbacillen hatten schon F. Micheli und L. Borelli als Antigene verwandt, jedoch mit negativem Erfolg, da sich kein Unterschied zwischen den Seris von chronisch Tuberkulösen und den Kontrollen mit Normalseris im Komplementbindungsversuch zeigte. V. Babes und Vl. Busila (3) benutzten Ätherextrakte aus säurefesten Bacillen als Antigene zur Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra und fanden, daß diese bessere Resultate als Tuberkulin und gewöhnliche Bacillenemulsionen gaben. Tuberkulose- und Leprasera zeigten nämlich mit Ätherextrakten aus Tuberkelbacillen sowie auch aus Timotheegrasbacillen fast stets, mit Tuberkulin und gewöhnlichen Aufschwemmungen derselben Bacillen dagegen nur ausnahmsweise Komplementbindung. A. T. Laird verwandte einen wässrigen Extrakt aus Tuberkelbacillen als Antigen zu seinen Versuchen, welche er wiederholt an 34 Krankenseris vornahm. Die Sera von 4 Fällen mit guter Prognose reagierten jedesmal positiv. Einen diagnostischen Wert mißt Laird jedoch der Reaktion nicht zu, solange es nicht gelingt, ein wirklich spezifisches brauchbares Antigen ausfindig zu machen. L. D. Dudgeon, W. O. Meek und H. B. Weir (1 u. 2) prüften folgende Antigene im Komplementbindungsversuch: Tuberkulöses Sputum mit reichlichem Bacillengehalt; Gewebsextrakte aus Milz- und Lymphdrüsen tuberkulöser Meerschweinchen; Alttuberkulin, albumosefreies Tuberkulin, Emulsionen auf Dorsetschem Eiernährboden gezüchteter Tuberkelbacillen; endlich alkoholische Extrakte dieser Tuberkelbacillen. Dieses letzte Antigen bewährte sich am besten. Unter 131 Seris von Lungentuberkulosefällen reagierten mit diesem Antigen 109 positiv, von diesen gaben 56 stark positiven Ausfall der Reaktion. Von 4 Patienten mit tuberkulösen Exsudaten zeigten 2 im Exsudat und Blutserum, 2 nur im Exsudat Komplementbindung; Kontrollen mit Seris Gesunder fielen stets negativ aus. Lupus, Knochen- und sog. chirurgische Tuberkulose ergaben in 57% der Fälle positives Resultat. Nach Ansicht von Dudgeon, Meek und Weir ist die Komplementbindung bei der Tuberkulose, abgesehen von ihrer diagnostischen Bedeutung, wertvoll zur Beurteilung der therapeutischen Fortschritte, welche die Kranken im Laufe der Behandlung machen.

**Calmettesche Bacillenextraktantigene B. 1 und B. 2.** Auch A. Calmette (4) fand, daß sich Extrakte aus Tuberkelbacillen sehr gut als Antigene für die Komplementbindung eignen, während Tuberkuline inkonstante und ungenaue Resultate liefern. Das von Calmette mit „B. 1“ bezeichnete Antigen gewann er in der Weise, daß er eine Emulsion von 5 g trocken gewogener, gut gewaschener Tuberkelbacillen im Wasserbad bei 65° 48 Stunden lang in 1 l destillierten Wassers macerieren ließ, dann filtrierte und die Flüssigkeit im Vakuum auf 100 ccm einengte. Dieses Antigen eignete sich nicht immer zur Feststellung von Antikörpern in allen Seris. Sera hochimmunisierter Tiere zeigten mit ihm zuweilen die bereits beschriebene Verhinderung der Komplementablenkung. Ein zweites, mit „B. 2“ bezeichnetes Antigen stellte Calmette in der gleichen Weise her wie B. 1, nur daß er die Maceration, statt in destilliertem Wasser, in 100 ccm einer 10 proz. Lösung von Wittes Pepton in destilliertem Wasser vornahm. Dieses peptonisierte Antigen erwies sich für Komplementbindungszwecke als besonders geeignet. Da der nachträgliche Zusatz von 10 proz. Pepton zu dem fertigen Extrakt B. 1 dessen komplementablenkende Fähigkeit nicht verbesserte, nehmen Cal-

mette und Massol (8) an, daß eine solche Peptonverdünnung, wie sie bei der Herstellung von B. 2 benutzt wurde, im Komplementbindungsversuch an sich unwirksam sei, und daß im Tuberkelbacillus zwei verschiedene endobacilläre Antigene (abgesehen von den exobacillären, d. h. in der Nährflüssigkeit enthaltenen Antigenen) zu unterscheiden sind, nämlich ein wasserlösliches und ein wasserunlösliches, welches nur durch Peptonisierung zu gewinnen ist. Mit dem wasserunlöslichen Antigen B. 2 ließen sich beim Menschen Antikörper bereits in den ersten Stadien der Tuberkulose, mit dem wasserlöslichen B. 1 dagegen erst bei fortgeschrittener Tuberkulose nachweisen.

**Technik der Calmetteschen Komplementbindungsmethode.** Die Technik der von Calmette angegebenen Komplementbindungsmethode ist folgende: 2 Vorversuche: erstens Komplement-, zweitens Amboceptoreinstellung. Hauptversuch: 5 Röhrchen. Diese erhalten inaktiviertes Patientenserum 0,3 ccm, 1 ccm Antigenverdünnung 1:20, Komplementverdünnung 1:15 (ausgehend von der in der ersten Voreinstellung kleinsten komplett lösenden Dosis) in steigenden Mengen 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 ccm; Kochsalzlösung ad Gesamtvolumen 2,5 ccm. 3 Kontrollen (mit 0,1, 0,2, 0,3 ccm  $\frac{1}{15}$  Komplement) ohne Antigen, desgleichen drei weitere ohne Patientenserum. 2 Stunden bei 37°, dann hämolytisches System: 1 Tropfen Hammelblut + der 20fachen Menge der in der zweiten Voreinstellung festgestellten kleinsten, eben noch komplett lösenden Dosis Amboceptor im Volumen 0,1 ccm. Etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 37°; Ablesung, sobald die Kontrollen gelöst sind.

Erfolge mit der Calmetteschen Komplementbindungsmethode bei Benutzung von B. 2 als Antigen. Mit dem Antigen B. 2 fanden Calmette und Massol (10) bei 134 Seris die Komplementbindungsreaktion in 92,49% der Fälle positiv. Calmette (3) hält die Feststellung des Antikörpergehaltes im Serum mit verschiedenen Tuberkulinen behandelter Kranker für wichtig und dasjenige Tuberkulin für das therapeutisch wirksamste, welches bei geringster Toxizität für das Individuum die größte im Komplementbindungsversuch nachweisbare Antikörperbildung veranlaßt. Das Optimum der Komplementbindung fand L. Massol (2) nach 2 Stunden bei 37–40°. Einen Parallelismus zwischen einem im Komplementbindungsversuch nachweisbaren hohen Antikörpergehalt und der Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die tuberkulöse Infektion konnte A. Calmette (4) im Laufe seiner ausgedehnten Versuche über Tuberkulose nicht feststellen. Mit dem Antigen B. 2, welches sich als viel wirksamer wie Alttuberkulin und B. 1 erwies, konnten weiterhin P.-F. Armand-Delille, Rist und Vaucher bei Tuberkuloseseris in 92% der Fälle Komplementbindung erzielen. In neuerer Zeit haben M. Breton und E. Duhot mit den Antigenen B. 1 und B. 2 sowie mit einem wässerigen Tuberkelbacillenextrakt, welchen sie durch schwachen Sodazusatz gewannen, Komplementbindungsversuche angestellt. Sie fanden, daß die Kurve des Antikörpergehaltes während des ersten und zweiten Stadiums der Tuberkulose steigt und sich erst im dritten Stadium wieder senkt, um bei eintretender Kachexie plötzlich auf Null zu gehen. Auch Breton und Duhot nehmen an, daß der Gehalt an Antikörpern den Krankheitsverlauf nicht wesentlich beeinflusse. Mit der Cutanreaktion ging die Komplementbindung nicht notwendigerweise parallel. Unspezifische Reaktionen fanden sich nur gelegentlich bei Syphilis, schwangeren Frauen und Neugeborenen. Die Kom-

plementbindungsreaktion mit B. 2 halten Breton und Duhot ebenso wie A. M. Stimson, I. O. Hirschfelder und andere für eine erstklassige Methode zur Diagnose der Tuberkulose und das Antigen B. 2 als durchaus nicht dem an späterer Stelle beschriebenen Besredka-Antigen unterlegen. Auch L. Boëz und E. Duhot kamen zu den gleichen Resultaten und erzielten mit B. 2 als Antigen bei Lungentuberkulose in 77,9%, bei klinisch Nichttuberkulösen oder Syphilitikern in 8,7% der Fälle Komplementbindung. Die Sera von 7 Gesunden mit positiver Pirquetscher Reaktion gaben negative Komplementbindung. Boëz und Duhot geben an, daß die Menge der gebildeten Antikörper durch die Anzahl Mindestdosen abgelenkten Komplements zahlenmäßig ausgedrückt werden könne. Sie berechneten, daß der Antikörpergehalt im Tuberkuloseserum, am Komplement gemessen, im Mittel 16 Komplementeinheiten beträgt. Dieser Gehalt steigt in der ersten und zweiten Phase der Erkrankung an und fällt kurz vor dem Tode rapide ab. Da kein Parallelismus zwischen Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die Infektion und Antikörpergehalt besteht, so besitze die Reaktion nur im letzten Stadium der Tuberkulose, wo sie kurz vor dem Tode vollkommen negativ werden kann, einen gewissen prognostischen Wert. R. Letulle (2) hält die Calmettesche Komplementbindungsmethode allen anderen mit inaktiviertem Patientenserum arbeitenden Methoden für überlegen, da sie die geringsten Spuren spezifisch bindender Substanz im Serum nachzuweisen imstande sei. E. Bergeron und R. Letulle befürworten ebenfalls die Benutzung von B. 2 als Antigen, da es allen Anforderungen bei der Tuberkulosekomplementbindung entspreche. Ebenso empfehlen L. Rénon, A. Caro, A. Vasaturo und andere die Calmettesche Komplementbindungsmethode. P. Crampon zieht das Calmettesche Antigen B. 2 dem Besredka-Antigen vor.

**Cobragiftaktivierungsreaktion nach Calmette.** Eine andere von A. Calmette ausgearbeitete serodiagnostische Methode bei der Tuberkulose ist die Cobragiftaktivierungsreaktion, welche der Vollständigkeit halber an dieser Stelle kurz besprochen werden soll. A. Calmette und L. Massol hatten in Gemeinschaft mit M. Breton und C. Guérin feststellen können, daß die Sera tuberkulöser Menschen, Rinder und Schweine, welche reichlich Lecithin bzw. dem Lecithin analoge lipide Substanzen enthalten, im Gegensatz zu den Seris Gesunder imstande sind, Cobragift derart zu aktivieren, daß es hämolsierende Fähigkeiten erhält. Bei Fieber und Kachexie verschwand diese Eigenschaft der Tuberkulosesera der genannten Spezies. Die an sich lecithinreichen Sera von Pferden, Hunden, Ratten, Hammeln und Kaninchen aktivierten bereits normalerweise Cobragift zur Hämolyse. Da jedoch auch die Sera Nichttuberkulöser, welche an Erkrankungen des Nervensystems oder der Nebenniere sowie Syphilis litten, imstande waren, Cobragift zu aktivieren, so gibt Calmette (4) selbst zu, daß der Reaktion keine eigentliche Spezifität zukommt. St. Pekaovitsch, Roepke und Sturm, M. Klimmer und viele andere lehnen die Reaktion für die Diagnose der Tuberkulose als unzuverlässig ab.

Weitere Verwendung von Extrakten aus Tuberkelbacillen zu Komplementbindungszwecken. Von sonstigen zur Serodiagnose der Tuberkulose mittels der Komplementbindung empfohlenen, aus Tuberkelbacillen hergestellten Antigenen wäre weiterhin das Verfahren von C. F. Craig (1) zu erwähnen. Dieser Autor stellte sich ein Antigen her, indem er gut gewachsene, auf Besredkaschem Eiernährboden gezüchtete Tuberkelbacillenkulturen mit der gleichen Menge Alkohol versetzte, schüttelte und 24 Stunden bei 37° digerierte. Der erhaltene Bacillenextrakt stellte dann ein Antigen dar, mit welchem Craig bei aktiver Tuberkulose in 96,2%, bei klinisch inaktiver Tuberkulose in

66,1% positive Reaktionen im Komplementbindungsversuch erzielen konnte, während die Sera Nichttuberkulöser mit Ausnahme von einem, bei dem die Wassermannsche Reaktion positiv ausgefallen war, stets negativ reagierten. In einer späteren Veröffentlichung gibt Craig (2) noch günstiger lautende Prozentzahlen an. Bei nachgewiesener Tuberkulose fand er die Reaktion im Anfangsstadium in 97,7%, in mäßig fortgeschrittenem Stadium in 98,3%, in stark fortgeschrittenem Stadium in 96,3% der Fälle positiv. Bei anderen Krankheiten erhielt er nur in 4,4%, bei Syphilis in 5,4% der Fälle positive Reaktionen. Von Gesunden reagierte nur 1 Fall, bei welchem sich später eine Tuberkulose entwickelte, positiv. Craig (2) äußert sich sehr optimistisch über die Bedeutung der Komplementbindungsmethode bei der Tuberkulose, von welcher er glaubt, daß sich mit ihr bald ähnliche Erfolge erzielen lassen werden, wie mit der Wassermannschen Reaktion bei Syphilis. A. M. Stimson benutzte außer dem Calmetteschen und dem Besredka-Antigen Kochsalzaufschwemmungen lebender und abgetöteter menschlicher Tuberkelbacillen sowie Alkoholpräcipitate aus lebenden Tuberkelbacillen, welche er nach Trocknung im Vakuum in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmte. Er fand, daß sich alle 4 Antigene zum Antikörpernachweis im Serum Tuberkulöser eigneten. Das Calmettesche Antigen reagierte oft schwach, gab jedoch die meisten positiven Resultate. Im zweiten Stadium der Tuberkulose bewährte sich außer dem Calmette-Antigen auch das Präcipitangentigen gut. Nach Ansicht von A. M. Stimson zeigt eine positive Reaktion das Vorhandensein tuberkulöser Herde, nicht jedoch die Intensität der Erkrankung an. Spezifische Behandlung verschleiert das Bild der Reaktion. Bei zweifelhaften Fällen deute eine positive Komplementbindung auf gute Prognose hin. Bei mäßig fortgeschrittener Tuberkulose könne ein Negativwerden der Reaktion beginnende Heilung, bei stark fortgeschrittener Tuberkulose dagegen nahen Tod bedeuten. Stimson glaubt, daß die Komplementbindungsmethode eine noch größere Bedeutung erlangen könne, wenn es gelänge, durch sie statt des bisherigen Antikörpernachweises auch einen sicheren Antigennachweis zu erbringen.

**Tuberkelbacillenextraktantigen nach Petroff.** Ein anderes Tuberkelbacillenextraktantigen wurde von A. S. Petroff (1—4) angegeben. Es wird in der Weise gewonnen, daß zunächst in destilliertem Wasser gewaschene und getrocknete Bouillonkulturen von Tuberkelbacillen einige Wochen lang in einem mit Porzellankugeln armierten Schrotapparat pulverisiert werden. 1 g dieser pulverisierten Bacillen wird in 100 ccm einer 25 proz. wässerigen Glycerinlösung emulgiert und vorsichtig 1 Stunde lang ausgekocht. Nachdem sich die festen Bestandteile der Lösung durch mehrstündiges Stehenlassen abgesetzt haben, wird der überstehende klare Extrakt steril abpipettiert und als Antigen verwandt.

**Petroffsche Komplementbindungstechnik.** Die Komplementbindungstechnik von Petroff arbeitet mit einer festen Dosis Komplement. Vorversuch: 5 Röhrchen. Diese erhalten 5proz. Hammelblut 0,25 ccm, Amboceptor (Dosis  $\frac{1}{250}$ ) 0,2 ccm,  $\frac{1}{10}$  Komplement in fallenden Mengen 0,25, 0,2, 0,15, 0,10, 0,05 ccm, leicht alkalische physiologische Kochsalzlösung 1 ccm.  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 37°. Zum Hauptversuch verwendet Petroff 2 Einheiten der kleinsten komplett lösenden Dosis Komplement; 4 Röhrchen: 3 mit inaktiviertem Patientenserum, 1 mit normalem Serum je 0,1 ccm, leicht alkalische Kochsalzlösung je 0,5 ccm. Als Antigene:

1. Tuberkelbacillenglycerinextrakt 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 10 mit leicht alkalischer Kochsalzlösung; außerdem zur Differentialdiagnose von Lues:

2. alkoholischer Luesleberextrakt 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 3 mit leicht alkalischer Kochsalzlösung;

3. (Meerschweinchenherz)-Cholesterinextrakt 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 25 mit leicht alkalischer Kochsalzlösung. Außerdem drei doppelte Antigenkontrollen ohne Serum. Nach  $1\frac{1}{2}$  (Antigen 1) bzw.  $\frac{1}{2}$  (Antigen 2 u. 3) stündigem Stehen bei  $37^\circ$ , Zusatz von 0,25 ccm 5proz. Hammelbluts. Nach 15 Minuten Ablesung für den Fall, daß das Serum hämolytisch wirkt; wenn nicht, Zufügen von 0,2 ccm Amboceptor, 15—30 Min. Stehenlassen bei  $37^\circ$ , dann 24 Stunden im Eisschrank. Beurteilung nach der Stärke des Sediments bzw. der Färbung der überstehenden Flüssigkeit. Nach L. Brown und S. A. Petroff fiel im Komplementbindungsversuch bei der Untersuchung von 540 Fällen die Reaktion im Anfangsstadium klinisch nachgewiesener Tuberkulose in 81,2%, bei mäßig fortgeschrittener Tuberkulose in 91,0%, bei weit fortgeschrittener Tuberkulose in 100%, bei Tuberkuloseverdacht in 67% der Fälle positiv aus. 14 Kontrollsera gesunder Menschen und 7 Sera zum Stillstand gekommener Tuberkulosefälle reagierten negativ. Die Cutanreaktion ging nicht parallel mit der Komplementbindung. Brown und Petroff sind der Ansicht, daß die Komplementbindung bei Tuberkulose von größerem Werte sei für die Bestimmung der zu treffenden therapeutischen Maßnahmen als zur Diagnose, welche sich auch durch die Tuberkulinprobe ermitteln ließe. S. A. Petroff und G. G. Ornstein stellten fest, daß die Wirksamkeit der Tuberkuloseantigene und Antikörper von der im Gemisch vorhandenen H- und OH-Ionenkonzentration abhängig ist, da beide an sich nur eine sehr geringe elektrische Ladung besitzen. Die Tuberkuloseantikörper, welche allem Anschein nach an die Globulinfraktion des Serums gebunden sind, können durch Sonnenlicht, nicht jedoch durch ultraviolettes oder Röntgenlicht zerstört werden. J. Ogawa (2) erzielte mit der Komplementbindungsmethode nach Petroff bei der Untersuchung von 12 tuberkulösen Pleuraexsudaten in 92% der Fälle positive Reaktion. Übergreifen der Lues-Reagine lasse sich angeblich durch Entfernung der Lipide aus dem Antigen verhindern. Armand-Delille und Nègre halten das Petroffsche Antigen für weniger geeignet als das Calmettesche Antigen B. 2, das Besredkasche Antigen sowie den im folgenden Abschnitt beschriebenen, von A. Boquet und L. Nègre angegebenen Methylalkohol-extrakt.

#### **Methylalkohol-extraktantigen aus Tuberkelbacillen nach Boquet und Nègre.**

Boquet und Nègre (1) fanden ebenso wie J. B. Rogers, daß Äthylalkohol-extrakte aus Tuberkelbacillen als Antigene im Komplementbindungsversuch häufig unspezifische Reaktionen geben, dagegen Methylalkohol-extrakte stets spezifisch reagierten. Das von Boquet und Nègre (3) angegebene Antigen wird in folgender Weise gewonnen: 6 Wochen alte Bouillonkulturen von Menschen- und Rindertuberkelbacillen werden durch  $\frac{1}{2}$  stündiges Erhitzen auf  $120^\circ$  sterilisiert, die Kulturflüssigkeit wird abfiltriert, die beiden Typen zu gleichen Teilen miteinander gemischt, mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Dann erfolgt 24stündige Extraktion mittels Aceton und erneute Trocknung. Die so behandelten Bacillenleiber werden dann in 99proz. Methylalkohol für 10—12 Tage unter häufigem Aufschütteln bei  $37-38^\circ$  der Maceration über-



lassen. Der überstehende klare Extrakt bildet das Antigen. Zum Gebrauch werden zu 1 ccm des Antigens (zuerst tropfenweise) im ganzen 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugefügt, so daß eine trübe opalescente Flüssigkeit entsteht. Mit 0,3 ccm Patientenserum gab dieses 20fach verdünnte Antigen im Komplementbindungsversuch nach der Technik von Calmette und Massol bei Lungen- und Nierentuberkulose, tuberkulöser Pleuritis und Peritonitis in etwa 85%, bei 400 Tuberkuloseverdächtigen in 48% der Fälle positive Komplementbindung [Boquet und Nègre (6)]. Das Serum von Syphilitikern reagierte zuweilen auch positiv, ohne daß jedoch eine Mischinfektion mit Tuberkulose ausgeschlossen werden konnte. Sera Gesunder gaben stets negative Reaktion. Die Stärke der Reaktion ging nicht parallel mit dem klinischen Bild der Tuberkulose. Bei antikörperarmen Seris verwandten Boquet und Nègre auch aktives Patientenserum im Komplementbindungsversuch nach der von Debains angegebenen Technik: 9 Röhrechen erhalten je 0,1 ccm nicht inaktivierten Patientenserums, 4 davon dienen als Kontrolle und werden mit 0,1, 0,2, 0,3 bzw. 0 ccm  $\frac{1}{25}$  Komplement beschickt und mit 1 proz. Kochsalzlösung ad Volumen 1,5 ccm aufgefüllt. Die übrigen 5 Röhrechen erhalten je 0,5 ccm 10fach verdünnten Methylalkoholextrakt-Antigens, steigende Dosen  $\frac{1}{25}$  Komplement (0,1—0,5 ccm), 1 proz. Kochsalzlösung ad Volumen 1,5 ccm. 1 Stunde bei 37°, dann Zusatz des hämolytischen Systems. Diese Methode erwies sich auch als durchaus brauchbar, lieferte jedoch einen noch höheren Prozentsatz an positiven Reaktionen in Luesseris.

P.-F. Armand-Delille, Hillemand und Lestocquoy (1—7) prüften den diagnostischen Wert des von Boquet und Nègre angegebenen Antigens. Nach subcutanen Sauerstoffinjektionen (2) und künstlichem Pneumothorax (3) konnten sie eine Abnahme des Antikörpergehaltes in Tuberkuloseseris feststellen. Armand-Delille, Hillemand und Lestocquoy (5 u 6) erhielten bei Patienten mit Tuberkelbacillenbefund im Sputum in 85% der Fälle positive Komplementbindungsreaktion. Da jedoch 15% sicher Tuberkulöse negativ reagierten und der Antikörpergehalt im Serum Tuberkulöser starken Schwankungen unterworfen ist, warnen sie (3), aus dem Ausfall der Tuberkulosekomplementbindung zu weitgehende dia- und prognostische Schlüsse zu ziehen, insbesondere da allem Anschein nach die sog. Tuberkuloseantikörper keine Rolle im Abwehrkampfe des infizierten Organismus gegen die Tuberkuloseinfektion spielen, sondern lediglich Zeugen einer Zellreaktion auf Bakterientoxine zu sein scheinen. In einer weiteren Publikation (7) wird von Armand-Delille, Hillemand und Lestocquoy die Frage, ob es tatsächlich möglich sei, eine in Entwicklung befindliche Tuberkulose mittels der Komplementbindungsmethode einwandfrei zu diagnostizieren, negiert; denn im Verlaufe weiterer Untersuchungen ergab sich, daß von 147 Tuberkulösen mit Bacillenbefund nur 135, von 27 Fällen bakteriologisch nachweisbarer Tuberkulose lediglich 14 positive Komplementbindungsreaktion zeigten. — F. Bezançon und A. Bergeron geben dem Antigen von Boquet und Nègre wegen seiner größeren Empfindlichkeit und Haltbarkeit den Vorzug vor dem Besredka-Antigen. Bezançon und Bergeron fanden schwach positive Reaktion auch bei Nichttuberkulösen. Bei stark positiver Komplementbindung empfiehlt es sich gleichzeitig, die Wassermannsche Reaktion anzustellen, bei deren negativem Ausfall dann meist fortgeschrittene oder stark ausge-

breitete Tuberkulose angenommen werden kann. Wegen ihrer Einfachheit sei die Cutanprobe der Komplementbindungsreaktion immer noch vorzuziehen. E. Richters stellte sich, ähnlich wie Craig, neuerdings hochwertige Extraktantigene aus auf Besredka-Nährböden gezüchteten Tuberkelbacillen und anderen Säurefesten nach dem Verfahren von Boquet und Nègre her. Außerdem benutzte er statt des Methylalkohols chemisch reines Trichloräthylen zur Extraktion der Bacillen nach dem Uhlenhutschen Verfahren (3 g trockene Bacillenmasse werden im sterilen Porzellanmörser verrieben und 100 ccm Trichloräthylen allmählich zugesetzt, darauf das Ganze in gut verschlossenem Glaskolben 2 Tage lang bei 37° geschüttelt). Mit diesem Antigen vermochte Richters im Komplementbindungsversuch angeblich eine sichere Diagnose der Rindertuberkulose zu stellen. Von 162 tuberkulösen Seris reagierten 94%, von 105 Seris gesunder Tiere nur 3 positiv. S. Rapisardi fand den nach der Vorschrift von Boquet und Nègre bereiteten Methylalkoholextrakt aus Tuberkelbacillen im Komplementbindungsversuch nicht so wirksam als folgenden von ihm angegebenen Glycerinextrakt: Zur Antigenbereitung werden zunächst 2 g Tuberkelbacillen mit 30 g Glycerin verrieben, die entstandene Emulsion wird dann 4 Tage lang bei 50° gehalten, darauf bei 50° durch eine dünne Watteschicht filtriert, das Filtrat mit der 5fachen Menge Aceton versetzt, stark geschüttelt und zentrifugiert, das Aceton abpipettiert, der Rest desselben verdunstet und der Glycerinrückstand mit der 9fachen Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Positiver Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit diesem Antigen läßt nach Rapisardi — bei Ausschluß von Lues mit stark positiver Wassermannscher Reaktion und Malaria, welche beide unspezifische Reaktionen verursachen — mit Sicherheit auf Tuberkulose schließen; während negative Reaktion nur beschränkte Bedeutung habe und lediglich bei manifester Tuberkulose auf eine ungünstige Prognose hindeute.

Neueste Komplementbindungsversuche mit Extraktantigenen aus Tuberkelbacillen. A. B. Wadsworth und F. Maltaner stellten sich wässrige Extrakte aus Tuberkelbacillen her. Die unspezifische Komponente dieser Extrakte beseitigten sie durch Absorptionsverfahren mit der zehnfachen Verdünnung normalen Pferdeserums ( $\frac{1}{2}$  Stunde bei 37°). Die Globuline des so angereicherten Serums fällten sie durch Durchleiten eines Kohlensäurestroms aus, extrahierten den Niederschlag mit Alkohol und engten den Extrakt im Vakuum ein, welcher dann nach ihren Angaben ein hochwertiges Antigen darstellte. L. Conti benutzte einen von G. Izar angegebenen Alkoholätherextrakt aus Tuberkelbacillen als Antigen für Komplementbindungszwecke. Dieser erwies sich jedoch als unbrauchbar, da von 32 Fällen von Tuberkulose nur 4 positiv reagierten, während bei Syphilis, Malaria, Ankylostomiasis unspezifische Reaktionen auftraten.

**Partialantigene nach Much.** Von der Anschauung ausgehend, daß nicht nur Bakterienproteine, sondern auch das Neutralfett und die Fettsäurelipide des Tuberkelbacillus einzeln und im Verein antigene Eigenschaften besitzen, bemüht sich die Muchsche Schule bis zum heutigen Tage, durch Komplementbindungsversuche, insbesondere aber auch durch Cutanproben festzustellen, gegen welche Leibesbestandteile des Tuberkelbacillus das Serum der einzelnen Tuberkulosekranken keine Antikörper gebildet hat. Much (6 u. 7)

nimmt an, daß bei der Tuberkulose häufiger als bei der Lepra spontan Fettantikörper von den Zellen des erkrankten Organismus gebildet werden, eine natürliche Immunität gegen Tuberkelbacillenproteine jedoch meist fehle. Ebenso zeigten gegen Tuberkulose hoch immunisierte Tiere angeblich die stärkste Antikörperbildung gegen das Neutralfett, schwächere gegen die Fettsäurelipide, die schwächste gegen das Eiweiß des Tuberkelbacillus. Nach Feststellung der fehlenden Partialantikörper sucht Much durch quantitative Einverleibung der entsprechenden Partialantigene (Partigene) den Organismus zur Bildung der zum Abwehrkampfe gegen das tuberkulöse Virus notwendigen bisher mangelnden Partialantikörper anzuregen. Much unterscheidet 4-Partialantigene im Tuberkelbacillus: Tb A = Albumine; Tb F = Lipide und Fettsäuren; Tb N = Neutralfette und Wachsalkohol; Tb L = wasserlösliche Substanzen, die sich nach der bei 57° erfolgenden Aufschließung der Tuberkelbacillen mit 1proz. Milchsäure differenzieren lassen. Kleinschmidt, E. Leschke, G. Deycke, E. Altstaedt, D. Rotschild, Adam, F. Salomon, A. C. Woods, E. Bushnell und E. Maddux und andere empfehlen die Muchsche Methode. V. Cepulic (2) rät, falls die Prüfung mit den einzelnen Partialantigenen negativ ausfällt, die Komplementbindung mit einem Gemisch aller Partigene zu wiederholen, da dieses häufig durch Summationswirkung spärlich vorhandene Partialantikörper noch zur Reaktion bringt. Die experimentellen Grundlagen der Partialantigenforschung im Sinne Muchs finden sich zusammengestellt in einer Publikation von M. Pinner, in welcher gleichzeitig H. Grau und H. Schultegges speziell über die praktischen Ergebnisse der Partigentherapie referieren. Much (8) bezeichnet die bakteriellen Lipide und die von ihm angenommenen Fettantikörper als „die Hauptträger des Tuberkulosekampfes“. Calmette (4) hatte dagegen bei seinen ausgedehnten Versuchen gerade gefunden, daß sich zur Erzeugung von Antikörpern in vivo am besten lebende oder tote Tuberkelbacillen eignen, in vitro jedoch erwiesen sich diejenigen Tuberkelbacillenantigene als die brauchbarsten für Komplementbindungsversuche, die möglichst wenig freie Lipide besaßen, da diese den Verlauf der Komplementbindung beeinträchtigten. In Gemeinschaft mit C. Guérin (2) stellte Calmette fest, daß die durch Extraktion mit kochendem Aceton und Benzin gewonnenen Lipide von Tuberkelbacillen jeder antigenen Eigenschaft entbehren. Die Anschauung Calmettes, daß die Lipide des Tuberkelbacillus im Komplementbindungsversuch störend wirken, steht in schroffem Gegensatz zu der Lehre Muchs. Es ist hier nicht der Ort zu entscheiden, inwieweit das auf immerhin recht hypothetischen, experimentell offenbar nicht genügend gefestigten Grundlagen beruhende komplizierte Programm Muchs in der Klinik der Tuberkulose von Wert ist.

**Komplementbindungsversuche mit entfetteten Tuberkelbacillen.** Eine Reihe von Forschern suchte im Gegensatz zu Much durch Befreiung des Tuberkelbacillus von einem Teil seiner Fett- und Lipidstoffe ein für Komplementbindungszwecke brauchbares Antigen zu gewinnen. K. Momose stellte ein Antigen her, indem er Tuberkelbacillen von 6—8 Wochen alten Bouillonkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung und destilliertem Wasser wusch, dann im Achatmörser unter tropfenweisem Zusatz von 10proz. Natronlauge verrieb, die Emulsion 48 Stunden lang schüttelte, dann zentrifugierte, die abgegossene Natronlauge durch Chloroform ersetzte, weitere 48 Stunden schüttelte und wieder zentri-

fugierte. Nach nochmaligem Schütteln unter neuem Chloroformzusatz, Zentrifugieren und Verdampfen des Chloroforms, schwammte Mo mose den Bacillennrückstand in physiologischer Kochsalzlösung auf und erhielt auf diese Weise ein Antigen, welches er „T. A. C.“ nannte und zu Komplementbindungszwecken benutzte. Eine klinische Verwendung fand „T. A. C.“ jedoch bisher nicht. R. Richters bezeichnet das Mo mosesche Antigen als völlig unzuverlässig. A. Eichhorn und A. Blumberg verwandten außer konzentriertem Tuberkulin entfettete Tuberkelbacillen als Antigen zu Komplementbindungsversuchen. Die Sera tuberkulöser Menschen und Rinder zeigten keinen Unterschied in ihrem Verhalten gegenüber diesem Antigen. Eichhorn und Blumberg halten jedoch die Komplementbindungsmethode für weniger verlässlich als die subcutane Tuberkulinprobe und raten, erstere lediglich als Ergänzungsprobe zu gebrauchen. M. A. Wilson benutzte mit gutem Erfolg Glycerinbouillonkulturen menschlicher Tuberkelbacillen, welche er im Arnoldschen Sterilisationsapparat abtötete, filtrierte und ihre in 96proz. Alkohol und Äther löslichen Bestandteile entfernte. Für Komplementbindungsversuche wurde dieses Antigen 10 000fach verdünnt. Es ergab sich, daß sich nicht alle Meerschweinchensera als Komplement für Tuberkulosekomplementbindungsversuche eignen. Außerdem zeigten sich Unterschiede im Ausfall der Reaktion bei Tuberkulösen, je nachdem der Versuch gleich nach der Blutentnahme oder erst nach Ständigem Stehen des Serums auf Eis angestellt wurde. Im letzteren Falle zeigten auch die häufig unmittelbar nach der Blutentnahme negativ reagierenden Sera Tuberkulöser Komplementablenkung während die Sera Nichttuberkulöser stets negativ reagierten. Wilson bestätigt damit eine Beobachtung, die bereits v. Wedel (s. o.) machte. Ch. Yik Wang und I. Crocket erzielten mit entfetteten Tuberkelbacillen als Antigen bei 104 Tuberkulösen in 85% der Fälle positive, bei 200 Nichttuberkulösen stets negative Komplementbindungsreaktion. Wang und Crocket halten die Reaktion für spezifisch und führen die unspezifischen Komplementbindungen, welche andere Autoren beobachteten, auf das Vorhandensein von Lipoiden in den benutzten Antigenflüssigkeiten zurück. A. Sellers und G. N. Ramsbottom (1), welche eine Reihe von Antigenen prüften, fanden das von Wang und Crocket angegebene Antigen aus entfetteten Tuberkelbacillen am verlässlichsten. In 85 Fällen aktiver Tuberkulose erhielten sie 69 mal positive Komplementbindungsreaktionen mit diesem Antigen, während rund 50 Sera Nichttuberkulöser stets negativ reagierten. Bei positiver Wassermannscher Reaktion fiel auch die Komplementbindung mit dem Wangschen Antigen zuweilen positiv aus. In ihrer neuesten Publikation kommen Sellers und Ramsbottom (2) zu dem Schluß, daß die Komplementbindungsmethode kein absolut zuverlässiges Mittel zur Diagnose der Tuberkulose darstelle, da neben Gruppenreaktionen zuweilen auch Komplementablenkung bei Anwendung unspezifischer Antigene mit Seris Tuberkulöser vorkommen könne. A. Borrel und L. Boëz benutzten als Antigen Tuberkelbacillen, welche 8 Jahre lang in 50proz. Glycerin aufbewahrt gewesen waren. Diese wurden filtriert, in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, in absolutem Alkohol aufgeschwemmt und 48 Stunden lang zwischen Glasperlen zerrieben. Die auf diese Weise entstehende amorphe Masse, welche keine säurefeste Substanz mehr enthielt, wurde vom Alkohol befreit und in Glycerinwasser suspensiert. Der langsam ausfallende Bodensatz stellte das Antigen dar. Die

Komplementbindungsreaktion fiel mit diesem Antigen und dem Serum Tuberkulöser in 70—80% der Fälle positiv aus. Die Sera von nichttuberkulösen Lungenkranken gaben in 6,6% der Fälle positive Reaktion, von 10 Luetikern mit positiver Wassermannscher Reaktion zeigten 2 Sera Komplementbindung, Sera tuberkulöser Rinder reagierten in 80%, gesunder Rinder in 6% der Fälle positiv. Auch die Sera gesunder Pferde und Hammel gaben häufig positive Reaktion.

### Komplementbindungsverfahren nach Besredka.

Ein heute in Frankreich vielfach benutztes Komplementbindungsverfahren hat A. Besredka empfohlen. Dieser hatte gefunden, daß Tuberkelbacillen in flüssigen Eiernährböden ein submerses Wachstum zeigen. Durch Schütteln gelang es leicht, die feinen Filamente, welche die Bouillonkulturen in der Tiefe des Nährbodens bilden, zu zerstören und auf diese Weise homogene Emulsionen lebender Tuberkelbacillen zu erhalten. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Tuberkelbacillen in flüssigen Eiernährböden erwies sich als sehr groß; nach Gewöhnung an die Nährflüssigkeit durch häufiges Überimpfen der Bakterien zeigten die Kulturen bereits nach 4 Tagen deutliche Vermehrung. Zunächst verwandte Besredka (1 u. 2) derartige 4tägige, abgetötete Kulturen samt dem Nährboden, auf dem sie wuchsen, als Antigen für Komplementbindungsversuche. Später jedoch stellte er sein Antigen lediglich aus den in Eidotter gewachsenen Bacillen selbst her. Das Besredka-Antigen besteht heutzutage aus einer äußerst fein verteilten Emulsion ganz junger, abgetöteter Tuberkelbacillen in Kochsalzlösung.

Herstellung des Antigens. Der Nährboden, welchen Besredka (3) für sein Antigen verwandte, wird in seiner endgültigen Form auf folgende Weise hergestellt: Das Eigelb von 20 Eiern (etwa 350 ccm) wird in einem großen Standgefäß gesammelt und mit 1 l reinen, neutral reagierenden, destillierten Wassers mittels Glasstab verrührt. Dann wird diese undurchsichtige Flüssigkeit durch Zusatz von steriler 1proz. Natronlauge oder Sodalösung geklärt. Die Klärung geschieht in der Weise, daß zuerst halb soviel Alkali zugesetzt wird, als die Flüssigkeit Eigelb enthält (175 ccm) und dann vorsichtig kleine Mengen Alkali unter ständiger Kontrolle des Klärungsprozesses zugefügt werden, bis die Klärung ihr Optimum gerade eben erreicht hat. Dieses ist der Fall, wenn die Flüssigkeit im Sammelgefäß opak, in der Pipette transparent erscheint. Ein kleiner Überschuß von Alkali macht den Nährboden unbrauchbar. Darauf wird destilliertes Wasser hinzugefügt in einer Menge, daß eine 20fache Verdünnung des Eigelbs entsteht (ad 7 l). Die Flüssigkeit wird dann in kleinere Gefäße abgefüllt und 20 Minuten im Autoklav bei 110° sterilisiert. Ein so hergestellter Nährboden enthält also weder Fleischbrühe noch Pepton, Salz oder Glycerin. Es empfiehlt sich, die Tuberkelbacillen, welche auf diesen Nährboden übertragen werden sollen, in ähnlicher Weise vorzubehandeln, d. h. auf Glycerinkartoffeln zu züchten, wie es Arloing bei der Gewinnung seiner homogenen Kulturen empfahl. Sobald sich auf dem Kondenswasser der zur Beimpfung des eidotterhaltigen Nährbodens bestimmten Glycerinkartoffelkultur ein feines Häutchen gebildet hat, wird dieses vorsichtig aufgeschüttelt und die Prozedur so lange wiederholt, bis das Kondenswasser gleichmäßig getrübt erscheint. Mit diesem Kondenswasser wird der Besredka-Eiernährboden mit steriler Pipette beimpft. In ähnlicher Weise lassen sich auch auf flüssigen Nährböden gewachsene Tuberkelbacillen auf den

Besredka-Nährboden übertragen. — Über das Wachstum von Tuberkelbacillen in eidotterhaltigen flüssigen Nährböden berichtete neuerdings E. Boecker (1 u. 2), welcher ebenfalls den Besredka-Nährboden zur Züchtung von Tuberkelbacillen empfiehlt (vgl. Kapitel über Agglutination homogenisierter Tuberkelbacillen). — Die Originalröhrchen des Antigens, welches Besredka abgibt, enthalten eine fast wasserklare leicht opake Flüssigkeit. Besredka gibt über den letzten Teil seiner Antigenbereitung nichts Näheres an. Jedoch wird dieser von A. Urbain (1) beschrieben. Die in „Roux schen Schalen“ in je 50 ccm Eiernährboden gezüchteten Tuberkelbacillen werden nach 4tägigem Wachstum durch  $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf  $100^{\circ}$  abgetötet. Dann läßt Urbain die Bacillen während 24 Stunden sedimentieren, worauf die überstehende Nährflüssigkeit abpipettiert wird; der Rückstand wird zentrifugiert, das Zentrifugat in 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mindestens 2 Stunden lang mit Glasperlen geschüttelt. Diese „Stammlösung“ ist zum Gebrauch mit der 20—30fachen Menge Kochsalzlösung zu verdünnen. Da sich bei den ganz jungen, 4tägigen Kulturen angeblich der gesamte Antigengehalt noch in den Bacillen befindet, so geht durch das beschriebene Verfahren kein Antigen verloren. Dieses überträgt sich nach Urbain sowie Boquet und Nègre, Teyschl und anderen im Laufe der Zeit fast ganz auf die Kochsalzlösung, in welcher die Tuberkelbacillen suspensiert sind, so daß die NaCl-Lösung schließlich auch nach Abzentrifugieren der Bacillen die volle antigene Wirksamkeit im Komplementbindungsversuch zeigt. Eine Abnahme der Wertigkeit des Besredka-Antigens durch längeres Lagern (15 Monate) wurde nicht beobachtet. — Ältere als 4tägige Kulturen eignen sich nach Urbain (2) nicht so gut zur Antigenbereitung, da bereits vom 10. Wachstumstage an der Antigengehalt der Bacillen — gemessen durch Komplementbindungsversuche mit einem von einem Pferde gewonnenen Tuberkuloseimmenserum, welches in hohem Grade mit dem Besredka-Antigen Komplement ablenkte — abzunehmen und auf die Nährflüssigkeit überzugehen beginnt. — A. Besredka (3) gibt an, daß nach 3wöchigem Wachstum der Tuberkelbacillen in seinem Nährboden die Bildung von Tuberkulin, dem allerdings der charakteristische Geruch fehlt, beginnt, und daß dieselbe nach 2 Monaten die gleiche Stärke wie in Glycerinbouillon erreicht. — In neuester Zeit haben F. v. Gutfeld und E. Weigert sich eine Art Besredka-Antigen hergestellt und zu Komplementbindungsversuchen verwandt. Da das Optimum des Klärungsprozesses bei der Bereitung des Eiernährbodens schwer zu bestimmen ist, alkalisierten v. Gutfeld und Weigert im Gegensatz zu der Originalvorschrift von Besredka die Eidotterlösung mit n-Natronlauge bis zur völligen Klärung und stumpften darauf mit n-Salzsäure wieder ab, bis sich erneut Trübung zeigte. Die hierdurch entstehende Salzbildung soll nach den Angaben von v. Gutfeld und Weigert das Wachstum der Tuberkelbacillen nicht beeinträchtigen. Im Komplementbindungsversuch wurden als Antigene verwandt: 1. 32tägige, 2. 9tägige Eigelbkulturen, 3. unbeeimpfter Eiernährboden als Kontrolle.

Technik der Besredkaschen Komplementbindungsmethode. Die Technik der Komplementbindung nach Besredka und Manoukhine ist folgende: Vorversuch: Amboceptoreinstellung. Hauptversuch: 7 Röhrchen. Diese erhalten  $\frac{1}{15}$  Komplement in steigenden Mengen 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4 ccm; inaktiviertes ( $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $55^{\circ}$ ) Patientenserum je 0,2 ccm; unverdünntes

stark geschütteltes Antigen je 0,3 ccm; physiologische Kochsalzlösung ad Volumen 1,0 ccm. Daneben 7 entsprechende Serumkontrollen (ohne Antigen) und 7 Antigenkontrollen (ohne Patientenserum). 1 Stunde bei 37°, dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur, dann Zufügung des hämolytischen Systems. Erste Ablesung nach 1/2 Stunde bei 37°, zweite Ablesung nach einer weiteren 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur. Falls sich Eigenhemmung des Antigens zeigt, wird die Ablesung nach dem Grad der Hemmung in den Kontrollen berechnet. Stark positiv ist die Reaktion, wenn alle Röhren mit Patientenserum Komplementablenkung zeigen. Der Grad von schwach positiven Reaktionen ist häufig schwer zu entscheiden, da die Unterschiede in der Hämolyse zwischen den einzelnen Röhren oft wenig ausgesprochen sind (Rubinstein). v. Gutfeld und Weigert verwandten — nach Voreinstellung ihrer 3 Antigene sowie einer Komplementeinstellung — im Hauptversuch ebenfalls gleichbleibende Mengen Patientenserum und Antigen gegenüber steigenden Mengen Komplement (je 3 Röhren), ausgehend von derjenigen Komplementdosis, welche im Vorversuch eben noch schwache oder angedeutete Hämolyse gezeigt hatte.

Erfolge mit dem Besredkaschen Komplementbindungsverfahren im Tierversuch und in der Klinik der Tuberkulose. Durch Komplementbindungsversuche mit seinem Antigen konnte Besredka (2) bei Meerschweinchen, welche mit Typus humanus infiziert waren, vom 4. Tage der Infektion an Antikörperbildung feststellen. Die Antikörper verschwanden dann für kurze Zeit, erschienen jedoch wieder, um kurz vor dem Tode der Meerschweinchen zum zweiten Male zu verschwinden. Auch Injektionen von nicht tödlichen Dosen Tuberkulin brachten die Antikörper zum Verschwinden. Bei tuberkulösen Kaninchen spielte der Infektionsweg eine gewisse Rolle; bei intravenöser Infektion mit Typus bovinus traten Antikörper erst nach dem 20. Tage ganz vorübergehend auf, bei intraperitonealer Impfung dagegen gar nicht. Bei intraperitonealer oder subcutaner Infektion von Kaninchen mit Typus humanus zeigte sich vom 16. Tage an Antikörperbildung, diese nahm bis etwa zum 60. Tage zu, dann verschwanden die Antikörper für einen Monat, traten dann wieder auf und blieben bis zum 135. Tage nachweisbar. Die diagnostisch getöteten Kaninchen zeigten nur sehr geringen makroskopischen Befund. Beim Menschen war die Reaktion im ersten Stadium immer, im zweiten meist positiv, im Endstadium partiell oder negativ. Bei Impfung von Kaninchen ins Hirn blieb die Reaktion im Serum ebenso negativ wie bei tuberkulös meningitischen Kindern (M. Netter cit. bei Besredka).

Die klinischen Ergebnisse mit dem Besredka-Antigen scheinen nach den zahlreichen Berichten, welche sich für die Methode aussprechen, recht günstige zu sein. A. C. Inman fand bei 100 Fällen von Lungentuberkulose 95%, bei Tuberkuloseverdächtigen 60%, bei an sich nicht Tuberkuloseverdächtigen 24% positiver Reaktionen. Negativer Ausfall der Komplementbindung bedeutet nach Auffassung Inmans entweder die Abwesenheit oder den Stillstand einer aktiven Tuberkulose; stark positiver Ausfall aktive Tuberkulose. Bei stark positiver Wassermannscher Reaktion zeigte sich zuweilen auch Komplementbindung mit dem Besredka-Antigen. Küß, Leredde und Rubinstein fanden bei 162 Fällen von Tuberkulose, welche sich in voller Entwicklung befand, 89% positiver Reaktionen, während bei leichter Lungentuberkulose, die fieberlos und wenig fortschreitend verlief, die Komplementbindung mit Besredka-Antigen

nur in etwa 75% der Fälle positiv ausfiel. Nichttuberkulöse, ausgenommen solche mit stark positiver Wassermannscher Reaktion, reagierten negativ. E. Renaux (1) suchte durch Extraktion der Lipoide aus dem Besredka-Antigen die mit Luessera reagierende Komponente auszuschalten. Er sterilisierte 4 Wochen alte Besredka-Kulturen menschlicher Tuberkelbacillen durch Erhitzen auf 120°, zentrifugierte und versetzte die überstehende Flüssigkeit mit der 5fachen Menge Äther. Er erhielt dann 3 Schichten, deren unterste er abheberte. Die Restflüssigkeit benutzte er nach Verdampfung des Äthers als Extraktantigen, welches sich nach Angabe von Renaux (1) streng spezifisch für Tuberkulose erwies und noch weniger Eigenhemmung als das ursprüngliche Besredka-Antigen zeigte. I. Bronfenbrenner (1—4) erzielte mit dem Besredka-Antigen bei aktiver Tuberkulose in 93,84% positive, bei klinisch Nichttuberkulösen in 92% der Fälle negative Komplementbindungsreaktion. Bei bestehender Tuberkulose kann nach Ansicht Bronfenbrenners die Reaktion negativ werden, wenn nach eingetretener Heilung keine Antikörperneubildung mehr stattfindet, aber auch, wenn die Antikörperbildung erschöpft ist und sich alle Antikörper bei stark fortschreitender Erkrankung an das Antigen verankert haben. Den häufig positiven Ausfall der Besredkaschen Reaktion bei Syphilis führt Bronfenbrenner (3) auf bestehende Mischinfektionen mit Tuberkulose, für welche Syphilitiker anscheinend besonders empfänglich seien, zurück. Von dieser Voraussetzung ausgehend, glaubt Bronfenbrenner (5) an eine völlige Unabhängigkeit der Lues- und Tuberkulosereaktionskörper; denn mit lipoidfreiem Besredka-Antigen sowie nach Absättigung der lipotropen Reaktionskörper in Luesseri, welche mit dem unbehandelten Besredka-Antigen positiv reagiert hatten, blieb die Reaktion unverändert positiv. In einer späteren Veröffentlichung gemeinsam mit C. Kahn, M. Morris, J. Rockmann und M. Kahn stellte Bronfenbrenner fest, daß Unterschiede im Lipoidgehalt bei verschiedenen Proben des Besredka-Antigens dessen antigene Wirksamkeit im Komplementbindungsversuch erheblich beeinflussen können. Durch Essigsäureausfällung gelang es angeblich, die spezifischen Eiweißstoffe von den die Reaktionsfähigkeit vermindernenden Lipoiden zu trennen, wodurch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Kulturröhrchen verringert, jedoch nicht vollkommen aufgehoben wurden. Eine gewisse Differenz dürfte sich auch aus der an und für sich verschiedenen antigenen Stärke der einzelnen Kulturen ergeben. Bronfenbrenner (6) empfiehlt daher polyvalentes Besredka-Antigen aus verschiedenen Kulturen herzustellen. Bei der Vergleichsprüfung der Antigene von Craig, Corper, Calmette und Besredka hält Bronfenbrenner (6) das von Besredka angegebene Antigen für das brauchbarste. Auch er konnte feststellen, daß die Sera tuberkulös infizierter Meerschweinchen im Komplementbindungsversuch mit dem Besredka-Antigen bereits am 5.—7. Tage nach der Infektion Antikörper zeigten, welche kurz vor dem Tode der Tiere in der 4.—6. Woche wieder verschwanden. — J. Such vermochte neuerdings bei 70 tuberkulös infizierten Meerschweinchen im Durchschnitt 10 Tage nach der Infektion das Auftreten komplementbindender Antikörper mittels des Besredka-Antigens nachzuweisen.

E. Debains und F. Jupille fanden, daß das Besredka-Antigen zur Frühdiagnose der Tuberkulose äußerst brauchbar sei, der Ausfall der Reaktion der Entwicklung des Krankheitsprozesses entspreche und einen gewissen Grad von



Aktivität der Tuberkulose im voraus anzeige, ferner daß ihr Negativ- oder Partiiellwerden bei abheilenden Fällen gute, bei fortgeschrittenen schlechte Prognose bedeute. Debains und Jupille erzielten bei der Untersuchung von 580 Fällen im ersten Stadium der Tuberkulose in 90,5%, im zweiten und dritten Stadium in 81,3%, bei an anderen Krankheiten leidenden Patienten in 17,3%, bei Syphilitikern in 24%, bei anscheinend Gesunden in 3,2% der Fälle positive Reaktion. Zu noch besseren Resultaten kam A. Bass, welche bei 130 Phthisikern mit Bacillenbefund stets positive, bei 132 Nichttuberkulösen stets negative, bei Luetikern jedoch in 30% der Fälle positive Reaktion beobachtete. G. Ichok (1 u. 2) hatte mit dem Besredka-Antigen auch bei Greisen im Alter von 64—82 Jahren gute Erfolge. Unter 20 Seris von Greisen, welche an Lungentuberkulose litten, reagierten 17 positiv. P. Gros, welcher ebenfalls bei Verdacht auf Alterstuberkulose die Besredka-Reaktion anwandte, fand häufig negativen Ausfall der Komplementbindung. Gros kommt daher zu dem Schluß, daß es sich bei den negativ reagierenden Fällen um andere Prozesse als tuberkulöse handeln dürfte und daß die Besredka-Reaktion lediglich eine aktive, nicht aber eine abgeklungene Tuberkulose anzeige. Nach subcutaner Injektion des auf den 10. Teil seines Volumens eingedickten Urins von Phthisikern, welche jedoch keine Nierentuberkulose hatten, an Kaninchen gelang es Ichok (3), im Serum dieser Tiere durch Besredka-Antigen im Komplementbindungsversuch nachweisbare Antikörper immunisatorisch zu erzeugen. Bei 170 serologischen Untersuchungen Tuberkulöser erzielte Ichok (4) bei Verwendung des Besredka-Antigens mit der von Calmette und Massol angegebenen Komplementbindungstechnik im ersten Stadium der Tuberkulose in 88,4%, im zweiten in 90,0%, bei torpidem Verlauf in 94,3%, bei evolutiven Formen in 94,0%, bei sehr ausgedehnten destruktiven Prozessen und akutem Verlauf mit schweren Intoxikationserscheinungen nur in 33,3% der Fälle positive Reaktion. Negative Reaktionen bei Tuberkulösen blieben häufig nur ganz vorübergehend negativ. L. Goldenberg (1) behandelte Kaninchen mit 4tägigen sterilisierten Besredka- und mit 6 Wochen alten, abgetöteten Glycerinbouillonkulturen menschlicher Tuberkelbacillen vor und prüfte dann das Serum der Tiere auf Antikörpergehalt im Komplementbindungsversuch gegenüber Besredka-Antigen sowie gegen Emulsionen aus 6 wöchentlichen Glycerinbouillonkulturen. Die Versuche ergaben, daß das Serum der mit Kulturen von Glycerinbouillon vorbehandelten Tiere gegen beide Antigene negativ reagierte, das Serum der mit Besredka-Kulturen vorbehandelten Kaninchen dagegen stark positive Reaktionen mit Besredka-Antigen, negative mit Glycerinbouillonkulturantigen gab.

Technik der Komplementbindung mit Besredka-Antigen bei Verwendung aktiven Patientenserums. L. Goldenberg (2) erzielte allein und in Gemeinschaft mit B. Fried mit aktivem Patientenserum, dessen Titer gegen Hammelblut stets vorher bestimmt wurde, bei zweifelhaften Fällen 2—3% mehr schwach positive Resultate im Komplementbindungsversuch mit dem Besredka-Antigen als bei der von Besredka angegebenen Technik mit inaktiviertem Serum. Nach der Goldenbergschen Komplementbindungsmethode werden das aktive Patientenserum, das Besredka-Antigen und das Hammelblut und auch die Kochsalzlösung zunächst 24 Stunden in den Eischrank gestellt. 10 Röhrechen werden dann mit je 0,1 ccm des aktiven Patienten-

serums beschickt; die ersten 4 Röhrrchen erhalten außerdem 0,1, 0,2, 0,3 bzw. 0 ccm Antigen, die folgenden 6 Röhrrchen 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 ccm 5 proz. Hammelblut, dazu physiologische Kochsalzlösung ad Volumen 0,7 ccm. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $37^\circ$  erfolgt die Ablesung der Hämolyse in den letzten 6 Röhrrchen. Nach 1stündigem Aufenthalt bei  $37^\circ$  wird zu den ersten 4 Röhrrchen die Maximaldosis der in den letzten 6 Röhrrchen ermittelten, eben noch komplett gelösten Menge Hammelblut hinzugefügt. Die Ablesung erfolgt, wenn im Kontrollröhrrchen Nr. 4 (ohne Antigen) komplette Hämolyse eingetreten ist. Beurteilung: 1.—3. Röhrrchen positiv = stark, 2. und 3. Röhrrchen positiv = mittel, nur 3. Röhrrchen positiv = schwach. Goldenberg (3) nahm etwa 1000 Serumuntersuchungen mittels der Komplementbindungsmethode vor und fand, daß diese ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose beginnender Lungentuberkulose mit noch fehlendem Bacillenbefund sowie auch beginnender Knochentuberkulose sei.

Weitere Erfolge mit dem Besredka-Antigen. B. Fried fand bei 150 tuberkulösen Lungenkranken in 94%, bei 22 Fällen von chirurgischer Tuberkulose einschließlich 2 tuberkulöser Peritonitiden in 100% der Fälle positive Reaktion mit dem Besredka-Antigen; 22 klinisch nicht Tuberkulöse und 6 exsudative Pleuritiden reagierten negativ. Fried hält die Methode für sehr geeignet zur Frühdiagnose der Tuberkulose, obwohl negative Reaktion das Vorhandensein einer Tuberkulose nicht völlig ausschließt, dagegen bei sehr fortgeschrittenen Fällen eine ungünstige Prognose gebe. B. Fried und M. Moser schließen bei positiver Reaktion auf einen aktiven Herd. Im Anfangsstadium fanden sie die Reaktion besonders stark, bei Vernarbung wurde sie schwächer. M. Moser und B. Fried empfehlen, neben der Komplementbindung mit Besredka-Antigen die Wassermannsche Reaktion zur Vermeidung von Trugschlüssen auf jeden Fall anzustellen. Bei Rindern erhielten Ch. Hruska und W. Pfenninger bei Untersuchung von 304 Seris tuberkulöser Tiere mit dem Besredka-Antigen in 84,5%, bei Rindern, welche bei der Autopsie keine tuberkulösen Veränderungen zeigten, nur in 2,3% der Fälle positive Reaktion. A. Grumbach (1) fand die meisten positiven Reaktionen mit Besredka-Antigen bei Tuberkulösen mit Bacillenbefund (95%), während bei fehlendem Bacillenbefund die Komplementbindung nur in 66% der Fälle positiv ausfiel. Ch. Massias (1), welcher ebenfalls mit aktivem Patientenserum nach der Methode von Goldenberg arbeitete, erhielt bei 40 Fällen beginnender Lungentuberkulose regelmäßig positive Reaktion mit dem Besredka-Antigen; von 17 fieberhaften stark fortschreitenden Fällen reagierten 4 negativ, Serum Nichttuberkulöser gab stets negative Resultate. Bei Untersuchungen von nichtinaktiviertem Liquor cerebrospinalis im Komplementbindungsversuch verwandte Massias (1) statt der für Blutserum vorgeschriebenen 0,1 ccm 0,8 ccm Liquor. Massias (1) hält das Besredka-Antigen für ein gutes spezifisches Diagnostikum. Er (2) erhielt bei 92% aktiver Tuberkulose, bei 45—75% inaktiver Pleura-, Drüsen- und Knochentuberkulose, bei 6 Fällen tuberkulöser Meningitis positive Komplementbindung mit dem Besredka-Antigen. Lumbalflüssigkeit, in welcher die Wassermannsche Reaktion positiv ausfiel, gab stets negative Tuberkulosekomplementbindung. Durch Vergleichsprüfungen des Besredka-Antigens mit dem von Boquet und Nègre angegebenen Antigen konnte Massias (3) feststellen, daß der Methyl-

alkoholextrakt allem Anscheine nach noch empfindlicher als das Besredka-Antigen ist. J. Maissonnet und A. Bass fanden bei Nierentuberkulose in 71%, bei tuberkulöser Epidymitis in 50%, bei chirurgischer Tuberkulose in 83% der Fälle Komplementbindung mit Besredka-Antigen, 8 nichttuberkulöse Fälle reagierten negativ. I. Rieux und A. Bass erhielten bei offener Lungentuberkulose (mit Ausnahme eines Falles von schwerer käsiger Pneumonie, verbunden mit Lues) in 100%, bei Bauchfelltuberkulose in 66%, bei tuberkulöser Pleuritis in 57%, bei Bronchialdrüsentuberkulose in 44% der Fälle positive Reaktionen mit Besredka-Antigen. Abgesehen davon, daß die Reaktion bei Malaria und Lues zuweilen positiv ausfallen kann, spreche bei Verdacht auf Tuberkulose positive Reaktion für, negative gegen das Bestehen einer Tuberkulose. Auch I. Rieux und Ch. Zoeller halten die Komplementbindungsmethode nach Besredka für die Frühdiagnose tuberkuloseverdächtiger Fälle zum Zwecke prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen von Nutzen. In einer weiteren Publikation berichtet J. Rieux über nahezu 1000 Ablesungen der Besredka-Reaktion mit dem Serum junger Leute im Alter von 18—25 Jahren, welche zum Militärdienst bestimmt waren. 295 Sera gesunder Rekruten gaben nur in 9,5% der Fälle positive Reaktion. 112 Fälle von Lungentuberkulose mit Bacillenbefund reagierten bis auf 3 Initial- und 3 sehr schwere Fälle stets positiv (94,5%). 12 Fälle von Bauchfelltuberkulose gaben 83,3% positiver Reaktionen, während bei Bauchfell- und Nierentuberkulose geringere Werte mit der Besredka-Reaktion zu erzielen waren. P.-F. Armand-Delille (4) fand nur geringfügige Unterschiede zwischen dem Extraktantigen von Boquet und Nègre und dem Besredka-Antigen. Die kleinen Differenzen, welche sich zwischen den beiden Antigenen zeigten, führt Armand-Delille auf Multiplizität der Tuberkuloseantikörper zurück. Er beobachtete, daß die Stärke der Reaktion mit der Schwere der Infektion zunimmt; positive Reaktion bei anscheinend Gesunden deute auf Vorhandensein latenter tuberkulöser Herde hin. Pissavy, Grumbach und Giberton stellten ebenso wie M. Netter fest, daß außer incipienten und moribunden Fällen auch tuberkulöse Meningitiden häufig negative Reaktion geben, dagegen Erythema nodosum ohne Zeichen einer gleichzeitig bestehenden Tuberkulose stark positive Reaktion verursachte, welche beim Zurückgehen des Erythems schwächer wurde. J. Sévi nahm in einem Pensionat bei 54 Kindern im Alter von 7—14 Jahren gleichzeitig die Cutanprobe und die Besredka-Reaktion vor. Es zeigte sich, daß die Cutanprobe bei der Hälfte der Kinder positiv ausfiel, die Komplementbindung dagegen war bis auf die Sera von 4 Kindern, von denen 3 gleichzeitig positive Pirquet-Reaktion zeigten, negativ. Diese 4 Kinder, bei denen die Besredka-Reaktion positiv ausgefallen war, zeigten sämtlich im Röntgenbild tuberkulöse Veränderungen. Alle übrigen Kinder erwiesen sich als gesund. Ebenso verweisen E. C. Aviragnet, L. Goldenberg und J. Peignaux auf die Bedeutung der Besredka-Reaktion beim Kinde. Während diese bei klinisch festgestellter Tuberkulose unnötig ist, kann ihr positiver Ausfall bei gleichzeitig positiver, insbesondere aber bei negativer Cutanprobe von diagnostischem Werte sein. Immerhin wäre es wünschenswert, wenn die Reaktion in der Hinsicht verbessert werden könne, daß sie nicht auch durch Lues hervorgerufen werden kann. J. Belot fand die Pirquet- und die Besredka-Reaktion bei Kindern mit Verdacht auf Bronchialdrüsen-Tuberkulose 32 mal übereinstimmend positiv; 20 mal war

Pirquet allein, 23 mal Besredka allein positiv, 34 mal die Pirquet-Reaktion negativ. Belot schließt daraus, daß die Besredka-Reaktion anscheinend lediglich aktive Tuberkulose anzeige. A. Courcoux glaubt, daß positiver Ausfall der Besredka-Reaktion bei Pleuritis auf gleichzeitige Erkrankung der Lunge hindeute. Des weiteren sprachen sich G. Küß und N. Rubinstein, E. Rist und P. Ameuille, Pr. Merklen, I. L. Lortat, A. Lanzenberg, Dubois-Roquebert und Turpin, A. Lanzenberg und R. Jacquet, E. Sergent und P. Pruvost, Rouslacroix, welcher ebenfalls nach der Goldenbergschen Technik mit aktivem Patientenserum arbeitete, M. Héluin, Teyschl, A. Pognat, N. Takenomata und andere für die Besredka-Reaktion aus. W. Fornet (3) wünscht, daß die Besredka-Komplementbindung zur Vergleichsprüfung bei der Bewertung seines in dem Kapitel über Agglutination besprochenen Tuberkulosedagnostikums herangezogen werde.

Neueste Komplementbindungsversuche mit dem Besredka-Antigen. A. Urbain und B. Fried fanden, daß Tuberkuloseimmunserum von Pferden mit dem Besredka-Antigen sehr starke Komplementbindung gab, während es gegen Streptokokken, Staphylokokken, Colibacillen und andere bacilläre Antigene sich wie ein Normalserum verhielt. Serum diphtherieimmuner Pferde reagierte nur sehr schwach mit Besredka-Antigen; menschliche Sera gaben die gleichen Resultate. Über die Differenzierungsversuche von A. Urbain (2 u. 3) von verschiedenen auf Besredka-Nährboden gezüchteten säurefesten Stämmen ist bereits in der Besprechung über die bei der Komplementbindung auftretende Gruppenreaktion die Rede gewesen. Nicht säurefeste Bakterien (*B. subtilis*, Staphylo- und Streptokokken) erwiesen sich als Antigene völlig unwirksam. Die stärkste antigene Wirkung gegen hochwertiges Tuberkuloseimmun-(Pferde)-Serum zeigten viertägige Besredka-Kulturen menschlicher Tuberkelbacillen. W. Pfenniger fand mittels des Besredka-Antigens, daß Kälber nach Einverleibung menschlicher, auf Eiernährböden gezüchteter Tuberkelbacillen durch den Respirationstraktus reichlich Antikörper im Serum bilden. A. de Brito-Fontes konnte auch bei 19 Leprakranken in 16 Fällen positive Komplementbindung mit dem Besredka-Antigen feststellen. In seiner neuesten Veröffentlichung schlägt A. Grumbach (2) als Verfeinerung der Methode vor, neben dem Antikörpernachweis mit dem Besredka-Antigen (Besredka I) auch einen Antigennachweis mittels eines mit Besredka-Antigen stark positiv reagierenden, von Pferden gewonnenen Tuberkuloseimmunserums (Besredka II) anzustellen. Die Antigenreaktion ist nach Grumbach besonders häufig positiv im Liquor cerebrospinalis, in Pleuraexsudaten, Ascitesflüssigkeit, serösen Ergüssen usw., da wahrscheinlich seröse Häute nicht imstande sind, viele Antikörper zu produzieren. Im Blutserum liefen Antigen- und Antikörperreaktion meist parallel. A. Ranque und Ch. Senez (1) erzielten mit den von Besredka, Calmette und Boquet und Nègre angegebenen Antigenen gleich gute Resultate im Komplementbindungsversuch und fordern Vereinheitlichung der Methoden. Sie (2) schlagen vor, im Vorversuch das Komplement nach 1stündigem Stehen im Brutschrank bei 37° durch steigende Dosen des hämolytischen Systems einzustellen und im Hauptversuch die Ablenkung der derart ermittelten „Komplementeinheit“ mit kleinen fallenden Mengen inaktivierten Patientenserums

(0,3—0,1 ccm) und 0,6 ccm Antigen zu prüfen. Diese Methode hat nach Ranque und Senez (3) bei völliger Zuverlässigkeit besonders den Vorteil, daß die Ablesung ein klares Bild liefert und die verwendete Serummenge derart gering ist, daß für eine gleichzeitige Wassermannsche Reaktion genügend Material übrig bleibt. P.-F. Armand-Delille, P. Hillemand und Ch. Lestocquoy (4) weisen darauf hin, daß der Antikörpergehalt im Serum tuberkulöser Schwankungen unterworfen ist. Einmaliger negativer Ausfall besage gar nichts, da die Komplementbindungsreaktion vorübergehend negativ werden kann, ohne daß Veränderungen im klinischen Bild der Tuberkulose eintreten. L. Bernard und J. Valtis erzielten bei klinisch sicherer Lungentuberkulose mit dem Besredka-Antigen in 82%, mit dem Methylalkoholextrakt von Boquet und Nègre in 84% der Fälle positive Komplementbindungsreaktion, während nichttuberkulöse Kranke in 86,1% bzw. 83,3% der Fälle negativ reagierten. Positive Komplementbindung gaben ferner 3 von 5 Pleuritiden sowie eine Laëncesche Lebercirrhose und ein Erythema nodosum. L. A. Rey prüfte sowohl das Serum als auch den Urin, von nüchternen Patienten morgens entnommen, im Komplementbindungsversuch und kam zu dem Schluß, daß nur positiver Ausfall der Reaktion mit dem Urin auf eine Nierentuberkulose hindeute, während bei positivem Ausfall im Serum und Urin die Niere intakt und die tuberkulöse Infektion in anderen Organen lokalisiert sein könne. L. Panisset und J. Verge kommen in einer ausführlichen Publikation aus neuester Zeit zu folgenden Ergebnissen: Die Sera tuberkulöser Rinder gaben sowohl mit dem Besredka-Antigen wie auch mit dem Methylalkoholextrakt von Boquet und Nègre in 97,5% der Fälle Komplementbindung, während die Sera gesunder, nicht auf Tuberkulin reagierender Tiere in 88,8% der Fälle negativ reagierten. Da sich leicht Eigenhemmung zeigt, empfehle es sich, die Sera zu inaktivieren. Die Antigene von Besredka sowie Boquet und Nègre besitzen auch nach den Angaben von Panisset und Verge fast die gleiche Empfindlichkeit, vielleicht ist das Methylalkoholextraktantigen dem Besredkaschen etwas überlegen. — Die gleiche Ansicht äußert auch Ch. Massias (3) in seiner neuesten Publikation. — Aufenthalt der Sera 2—30 Tage im Eisschrank verändert ihren Gehalt an Antikörpern nicht. Negative Komplementbindung bei positiver Tuberkulinreaktion läßt auf Abwesenheit von Tuberkuloseantikörpern im Blut schließen. Bei gesunden Rindern rufen Tuberkulininjektionen keine Antikörperbildung hervor, während bei tuberkulösen Tieren sich der Komplementbindungstiter nach Tuberkulingaben erheblich erhöht. Diese Erhöhung tritt 12—14 Tage nach der Injektion auf und ist entsprechend der injizierten Dosis verschieden stark. Dagegen scheinen keine Beziehungen zwischen dem Reichtum an Antikörpern und der Stärke der Tuberkulinreaktion zu bestehen. Beide Reaktionen dürften nicht die gleiche Bedeutung bei tuberkulösen Rindern besitzen. Im Gegenteil schein die Stärke der Komplementbindung bis zu einem gewissen Grade parallel mit der Ausbreitung des Krankheitsprozesses zu gehen. Die Komplementbindung stehe daher anscheinend in Beziehung zu der Widerstandsfähigkeit des Organismus. Die Reaktion im Serum einer Kuh wurde in den Tagen kurz vor dem Tode des Tieres negativ. Auch die Sera an chronisch hypertrophierender Enteritis leidender Tiere gaben mit den Antigenen von Besredka und Boquet und Nègre positive Komplementablenkung. Die Komplementbindungsmethode bei Rindern besitze demnach nur eine begrenzte und bedingte Spezi-

fität. Dennoch war sie deutlicher, wenn eine in Entwicklung begriffene oder aktive Tuberkulose vorlag. Die Reaktion lasse sich mit Vorteil bei Milchkühen diagnostisch verwerten. Sie verdiene den Maßnahmen der sanitären Prophylaxe entsprechend der Methode Ostertags angegliedert zu werden. Tiere, deren Sera stark positive Reaktion geben, müßten ausgeschieden werden. Noch bessere Resultate erhielten Brocq-Rousseau, Urbain und Cauchemez mit der Besredka-Komplementbindung bei Rindertuberkulose. Bei 95 von 100 tuberkulösen Rindern stimmte der positive Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit dem Schlachtbefund überein. Sämtliche Tiere beherbergten aktive tuberkulöse Herde. Die 5 Fälle, welche negativ reagiert hatten, zeigten nach der Schlachtung lediglich verkalkte oder käsige, anscheinend abgeklungene Prozesse. 31 nichttuberkulöse Rinder, deren Sera negativ reagierten, erwiesen sich auch nach der Schlachtung als tuberkulosefrei.

F. Arloing und L. Langeron (1—3) lehnen auf Grund der inkonstanten Ergebnisse bei ihren Untersuchungen mit der Besredka-Reaktion deren Brauchbarkeit für die Diagnose der Lungentuberkulose ab. Komplementbindungsversuche mit Liquor cerebrospinalis ergaben, daß der positive Ausfall der Reaktion in ursächlichem Zusammenhang mit dem Globulingehalt zu stehen scheint. Ein Fall tuberkulöser Meningitis mit starkem Albumingehalt im Liquor reagierte negativ. A. Pissavy und S. Bernard fanden im Gegensatz zu fast allen anderen Autoren, daß der Komplementbildungstiter im letzten Stadium der Tuberkulose mit zunehmender Anergie häufiger stärker als schwächer zu werden pflegt, während die Pirquetsche Reaktion stets einige Zeit vor dem Exitus negativ wird. Der Titer der Komplementbindungsreaktion sei daher für die Prognose wertlos. M. P. Isabolinski hält die Besredka-Komplementbildung für eine Lipoidreaktion. Isabolinski erhielt in 50 Tuberkuloseseris 40 mal positive Reaktionen. Von den 10 negativ reagierenden Seris stammten 6 von Patienten mit leichter Lungentuberkulose, 4 von sehr schweren Phthisen, welche rasch ad exitum kamen. Sera Gesunder reagierten stets negativ, jedoch zeigten 60 von 160 Luesseris Hämolysehemmung mit Besredka-Antigen. Im Tierversuch fand Isabolinski bei 4 subcutan infizierten Kaninchen vom 5. bis zum 35. Tage nach der Infektion komplementbindende Antistoffe. Ebenso gaben die Sera von 2 intravenös und von 3 intraperitoneal infizierten Tieren Komplementbindung mit dem Besredka-Antigen. 10 normale Kaninchen reagierten negativ. J. D. Aronson und P. A. Lewis fanden, daß Besredkas, Petroffs, Craigs und Corpers Antigen ungefähr den gleichen Wert besitzen. Da mit diesen Antigenen etwa 10% von Seris Nichttuberkulöser im Komplementbindungsversuch positiv reagierten, so halten Aronson und Lewis den Wert der Reaktion in der Praxis für begrenzt. Jedenfalls sei es notwendig, bei Komplementbindungsversuchen mit Tuberkulose-Antigen statt wie bei der Wassermannschen Reaktion  $\frac{1}{2}$  Stunde die Sensibilisation 2—4 Stunden lang erfolgen zu lassen, um vergleichbare Resultate mit den verschiedenen Bacillenemulsionen zu erhalten.

Von deutscher Seite liegen bisher nur vereinzelte Veröffentlichungen vor, welche sich mit dem Besredka-Antigen beschäftigen. E. George untersuchte 92 Rindersera geschlachteter Tiere im Komplementbindungsversuch mit Besredka-Antigen und kam zu einer Ablehnung der Reaktion. Es reagierten im ganzen 24 Sera stark, 27 schwach, 41 negativ. Im einzelnen hatten unter

28 Seris von Rindern, die bei der Autopsie keine Tuberkulose zeigten, 3 starke, 7 schwache, 18 negative Reaktion gegeben, während bei bestehender Drüsentuberkulose die Reaktion 10 mal stark, 20 mal schwach und 20 mal negativ ausfiel. Die Sera 14 stark tuberkulöser Tiere gaben 11 positive Reaktionen. George schließt aus seinen Versuchen, daß Sera tuberkulöser Rinder zwar häufiger als diejenigen normaler Tiere Hemmungen der Hämolyse mit Besredka-Antigen verursachen, diese jedoch nicht streng spezifisch sei, da auch gesunde Tiere häufig positiv reagierten. Die Besredka-Reaktion vermag daher die Tuberkulinprobe nach Ansicht von George in der Veterinärpraxis nicht zu ersetzen. Demgegenüber hatte E. Richters mit dem Komplementbindungsverfahren nach der Methode von Besredka durchaus befriedigende diagnostische Ergebnisse bei der Rindertuberkulose. Richters zieht jedoch den Methylalkoholextrakt von Boquet und Nègre und den von ihm angegebenen, nach dem Uhlenhuthschen Verfahren gewonnenen Trichloräthylenextrakt wegen ihrer größeren Haltbarkeit dem Besredka-Antigen vor. Gerinnung der Sera, welche George oft nach 24 Stunden beobachtete, trat niemals ein, da Richters im Gegensatz zu George nicht nach, sondern vor der Schlachtung der Tiere entnommenes Blut untersuchte. L. Rabinowitsch-Kempner erzielte unter genauer Innehaltung der von Besredka angegebenen Komplementbindungstechnik bei 131 Fällen von Lungentuberkulose 82%, bei 22 Fällen von chirurgischer Tuberkulose 59%, bei 5 anscheinend Gesunden 3,8%, bei 19 Syphilitikern 16% positiver Komplementbindungsreaktionen mit dem Besredka-Antigen. Wiederholte Untersuchungen der gleichen Patienten ergaben stets dieselben Resultate. Unter den 131 Fällen von Lungentuberkulose befanden sich alle Stadien der Erkrankung. Im Endstadium zeigte sich häufig negative Reaktion. Bei Lues dürfte sich gleichzeitige Untersuchung des Serums mittels der Wassermannschen Reaktion empfehlen. L. Rabinowitsch-Kempner hält die Komplementbindungsreaktion mit Besredka-Antigen für eine spezifische Methode. Ihr positiver Ausfall lasse mit ganz geringen Ausnahmen auf Bestehen eines tuberkulösen Herdes schließen, negative Reaktion schließe jedoch das Vorhandensein eines latenten oder ausgeheilten Herdes nicht aus. Bei tuberkulösen Meerschweinchen reagierten die Sera von Tieren mit ausgesprochener Tuberkulose stark, Sera von Tieren mit nur lokalen Veränderungen dagegen schwach positiv oder negativ im Komplementbindungsversuch mit dem Besredka-Antigen. F. v. Gutfeld und E. Weigert erzielten mit ihrer modifizierten Besredka-Methode im Komplementbindungsversuch in 78% der Fälle Übereinstimmung des Ausfalles der Reaktion mit dem klinischen Befund. Im Frühstadium der Tuberkulose war jedoch die Komplementbindung häufig negativ. Wegen des vielfach positiven Ausfalles der Reaktion bei Lues halten v. Gutfeld und Weigert es ebenfalls für nötig, neben der Tuberkulosekomplementbindung die Wassermannsche Reaktion auszuführen. In allerneuester Zeit berichten Kwasniewski und Ciric über gute Erfolge mit dem Besredka-Antigen. Kwasniewski und Ciric arbeiteten nach der Originalmethode mit dem von Besredka zur Verfügung gestellten Originalantigen. Auf Grund einer etwa 1jährigen Erfahrung kommen sie zu dem Schluß, daß die Besredka-Reaktion für die Diagnose der Tuberkulose wertvolle Dienste leistet, indem stark positive Reaktionen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit aktive Tuberkulose anzeigen. Auch

mittelstarke Reaktionen wurden nur bei Tuberkulösen beobachtet. Schwache und negative Reaktionen dagegen seien diagnostisch nicht verwertbar. Kwasniewski und Ciric fanden bei zur Kachexie neigenden Fällen oft schon 4 Monate vor dem Tode Absinken des Komplementbindungstiters. 3 sehr stürmisch verlaufende Phthisen gaben ebenso wie die meisten Kachektischen negative Reaktionen. Gelegentlich wurde jedoch auch 2—3 Tage vor dem Tode komplette Hemmung der Hämolyse beobachtet.

**Beziehungen der Tuberkulosekomplementbindung zur Agglutination und Präcipitation.** Über die Beziehungen der verschiedenen, zur Serodiagnostik der Tuberkulose angegebenen Reaktionen zueinander herrscht bis jetzt noch keine Klarheit. S. Cohn (2) hält die komplementbindenden Antikörper für nicht identisch mit den Tuberkuloagglutininen. M. Christian und St. Rosenblatt stellten ebenfalls ein häufiges Fehlen der Komplementbindung bei mehr oder weniger starker Agglutinationskraft einzelner Tuberkulosesera fest. Desgleichen fand O. Grüner, daß Agglutination und Komplementbindung häufig nicht parallel laufen. A. Jousset stellte fest, daß präcipitierende Tuberkuloseimmunsere von Eseln, Ziegen oder Kaninchen keine positive Komplementbindungsreaktion gaben. A. Fedeli (1) gibt an, daß bei der Serumbehandlung mit dem Maraglianoschen Immuserum anfangs Agglutinine, Präcipitine und komplementbindende Antikörper, in den späteren Etappen der Behandlung nur noch komplementbindende Antikörper — nach seiner Meinung infolge der angeblichen antigenen Wirkung des injizierten Serums — nachzuweisen seien. F. Bezaçon und H. de Serbonnes (3) sprechen der Agglutination und Präcipitation bei der Tuberkulose überhaupt die Spezifität ab. Da die Zu- und Abnahme der Stärke dieser beiden Reaktionen jedoch nach den Untersuchungen anderer Autoren parallel läuft und bis zu einem gewissen Grade mit der Besserung und Verschlimmerung der Tuberkulose übereinstimmt, dürften Agglutination und Präcipitation vielleicht prognostischen Wert besitzen. Die gleiche Ansicht vertreten auch I. v. Szaboky (3) und P. Courmont (7). — Die Komplementbindungsreaktion dagegen ist nach ihren Angaben streng spezifisch und hat keinen Zusammenhang mit der Agglutination und Präcipitation. Auch sie gestatte jedoch keine genaue Prognose- und Diagnosestellung, da ihr positiver Ausfall auch nicht mehr aktive tuberkulöse Herde im Körper anzeigen könne. Große praktische Bedeutung messen daher F. Bezaçon und H. de Serbonnes (3) keiner der Reaktionen zu. Zu ihren vergleichenden Versuchen verwandten Bezaçon und de Serbonnes zur Agglutination den Arloingschen Stamm, zur Präcipitation Berkefeld-Kerzenfiltrate aus Tuberkelbacillen, zur Komplementbindung Alttuberkulin und Emulsionen sterilisierter menschlicher Tuberkelbacillen. Mit diesen beiden Antigenen erhielten sie bei 150 Tuberkulösen in etwa zwei Drittel der Fälle Komplementbindung. Das Patientenserum wurde stets um 10 Uhr früh entnommen, zum hämolytischen System wurden unverdünnte Blutkörperchen verwandt. G. Finzi fand, daß Antigene aus homogenisierten Menschen-, Rinder- und Vogeltuberkelbacillen sämtlich mit von Pferden gewonnenem Tuberkulose-Immuserum Komplement ablenkten, jedoch fiel die Reaktion verschieden stark aus. Das Agglutinationsvermögen der verschiedenen Arten schwankte dagegen sehr, und zwar erwiesen sich Bacillen, die stark Komplement banden, weniger agglutinabel als solche, die



schwache Komplementbindung bewirkten. Die Filtrate aus allen verschiedenen Typen gaben mit dem Tuberkulose-Immuns Serum durchweg deutliche Präcipitation. In menschlichen tuberkulösen Exsudaten fanden Sp. Livierato und E. Crossonini lediglich die von ihnen sogenannten Antitoxine, während Agglutinations-, Präcipitations-, Komplementbindungs- und Phagocytoseversuche nur sehr wenig markant ausfielen. E. Rothe und K. Bierbaum konnten durch intravenöse Injektionen abgetöteter Tuberkelbacillen an Rinder in Dosen von 30—50 mg einen hohen Gehalt an komplementbindenden Antikörpern und Präcipitinen im Serum dieser Tiere erzeugen. Zu ihren Komplementbindungsversuchen verwandten Rothe und Bierbaum in Alkohol abgetötete Tuberkelbacillen, die sie zu feinen Trümmern zerrieben, als Antigen. Die durch aktive Immunisierung experimentell erzeugten komplementbindenden Antikörper und Präcipitine wurden bei Rindern quantitativ parallel gebildet und erzeugten einen gewissen Grad von Immunität gegenüber der Infektion mit echten Tuberkelbacillen. Rothe und Bierbaum nehmen an, daß bei Pferden ähnliche Verhältnisse bestehen dürften. A. Perutz fand ein gleichartiges parallel gehendes Verhalten der Komplementbindungs- und Präzipitationsreaktion auch bei der Lepra. F. Arloing und R. Biot (4) stellten Parallelversuche mittels Agglutination und Komplementbindung unter Verwendung von Tuberkulin als Antigen an, aus denen sich angeblich das Vorhandensein zweier Typen von Tuberkulose-Immunkörpern ergab, nämlich agglutinierende „antibakterielle“ und komplementbindende „antitoxische“, welche beide im allgemeinen gleichlaufend gebildet wurden. K. Preisch und E. Roman erhielten durch Vorbehandlung von Tieren mit sterilisierten Tuberkelbacillenaufschwemmungen und Emulsionen von tuberkulösen Leichenorganen in erster Linie Agglutininbildung, komplementbindende Antikörper jedoch nur in geringer Menge, dagegen keine Präcipitine. Die Sera derart vorbehandelter Tiere erwiesen sich prophylaktisch und therapeutisch als unwirksam. P. Courmont (7) gibt an, daß die Komplementbindungsreaktion in schweren Fällen von Tuberkulose häufiger positiv ausfällt als die Agglutination, die letztere jedoch größeren prognostischen Wert in bezug auf die Erkenntnis des Ausbreitungsprozesses der Krankheit besitze. Das Zusammentreffen beider Serumreaktionen mit der Cutanreaktion verstärke wechselseitig den Wert der einzelnen Reaktionen, und zwar bei gleichzeitig positivem Ausfall für die Diagnose, bei gleichzeitig negativem Ausfall für die Prognose der Tuberkulose. In ihrer neuesten Publikation kommen P. Courmont und A. Dumas zu dem Schluß, daß bei geringgradigen tuberkulösen Veränderungen, insbesondere während des Rekonvaleszenzstadiums nach Typhus die Agglutinationsmethode empfindlicher sei als die Komplementablenkung. M. Aitoff dagegen, welche die Agglutinationsmethoden von Arloing-Courmont und Fernet mit der Komplementbindung mit Besredka - Antigen verglich, gibt letzterer den Vorzug, da die Arloing - Courmontsche Methode sich als unspezifisch erwies und das Fornetsche Diagnosticum ähnlich den Cutanmethoden auch bei ausgeheilten Tuberkulose positiv reagierte.

In nachstehender Tabelle sind die klinischen Erfolge, welche eine Reihe von Autoren mit der Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose unter Verwendung verschiedener Antigene erzielten, mit Angabe der erhaltenen Prozentzahlen positiver Reaktionen zusammengestellt:

Tabelle der positiven Reaktionen, welche verschiedene Autoren bei der Komplementbindung mit Tuberin in Prozenten

Benutztes Antigen und Name des Autors	Im Serum Gesunder		Bei Tbc.- Verdacht		Im Anfangs- stadium der Tbc.		Bei mäßig fortgeschrittener Tbc.		Bei weit fort- geschrittener Tbc.		Bei anderen Krank- heiten		Bei Syphilis mit positiver WaR.	
	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl
Alt-Tuberkulin														
v. Szaboky						42,8		100,0		87,9				
Wetzel								46,0						
Adler								50,0						
Caulfeild						10,0		48,0		40,0				
Neu-Tuberkulin														
Caulfeild						33,0		70,0		62,0				
Tbc. Bac.														
Emulsionen														
Mc. Intosh								Lungen-Tbc. 76,7				87	3,4	
								Chirurg.-Tbc. 80,5						
								Drüsen-Tbc. 37,5						
Radcliffe						88,6		89,6		79,3	204	0		
Miller	144	0	140	22,8	32	100,0	110	98,0	83	98,0			45	4,4
Mc. Caskey	9	11,1	8	25,0			36	77,7			74	20,2		
Moon	100	12,0	61	60,0	24	87,5	49	85,7	83	84,3	23	26,0		38,0
Meyer								96,0						
Corper			69	43,6	28	35,7	61	70,5	63	61,0	31	19,3		
Burns, Slack,														
Castleman u. Bailey													221	9,5
Cooke								87,0						
Pritchard u.														
Roderich				16,0				69,0						
Warner u. Boynton		4,2		37,0		64,0		Im ganzen 6500				33,0		40,0
								Im ganzen 78,0						
v. Wedel								6000	70,0	85,2				
Punch								110	100,0		92	0		
Extrakt aus														
Tbc. Bac.														
Dudgeon		0						Lungen-Tbc. 131	832					
Calmette B2								Chirurg.-Tbc. 57,0						
Calmette								134	92,5					
Armand-Delille									92,0					
Boéz u. Duhot						Ansteigen der Anti- körpermenge		Lungen-Tbc. 77,9		Abfall der Antikörper- menge im Endstadium				87
Extrakt aus														
Tbc. Bac.														
Craig	200	0,5			30	96,7	61	98,3	54	96,8	450	4,4		5,4
Petroff	14	0	20	67,0	64	81,2	123	91,0	2	100,0	14	7,0		
Methylalkohol- extrakt														
Boquet u. Nègre		0	400	48,0					85,0					
Bernard u. Valtis								50	84,0		36	13,9		
Richters	Bei Kindern						Bei Kindern							
	106	2,9					162	94,0						

kuloseantigenen erhielten. Positiver Ausfall der Reaktion im Verhältnis zur Zahl der untersuchten Fälle ausgedrückt.

Benutztes Antigen und Name des Autors	Im Serum Gesunder		Bei Tbc.- Verdacht		Im Anfangs- stadium der Tbc.		Bei mäßig fortgeschrittener Tbc.		Bei weit fort- geschrittener Tbc.		Bei anderen Krank- heiten		Bei Syphilis mit positiver WaR.	
	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl	Zahl der Fälle	Proz.- Zahl
Entfettete Tbc. Bac.														
Wang u. Crocket Sellers u. Ramsbottom	200	0					104	85,0						
Borrel u. Boër	200	0 6,0					85	81,2 80,0			50	0 6,6	10	20,0
Besredka antigen Inman			50	60,0			100	95,0			100	24,0		
Küß, Leredde, Rubinstein						75,0	162	89,0						
Bronfenbrenner			50	72,0			65	93,8			375	8,0		
Debains u. Jupille Baß		3,2				90,5	580 130	81,3 100,0		81,3		17,3 0		24,0 30,0
Ichok							20	85,0						
Ichok						88,4	170	90,0		94,3				
Fried										Im End- stadium 33,3				
Hruska u. Pfenninger Grumbach						66,0	150	94,0				28	0	
Massias		0				100,0	22	100,0						
Maisonnet u. Bass					40		304	84,5 95,0		17	76,4		2,2	
Rieux u. Bass							Nieren-Tbc. 71,0 Tbc. Epididymitis 50% Chirurg. Tbc. 83,0 Lungen-Tbc. 100,0 Bauchfell-Tbc. 66,0—83,3 Tbc. Pleuritis 57,0 Bronchial- drüsen - Tbc. 44,0 Lungen-Tbc. 112					8	0	
Rieux	295	9,5					Bei Rindern 60	94,5 60,0						
George	28	35,7							14	78,6				
Rabinowitsch- Kempner	5	3,5					Lungen-Tbc. 131 Chirurg. Tbc. 22	82,0 59,0						
Bernard u. Valtis							50	82,0			36	16,7		
Panisset u. Verge Brocq-Rousseu, Urbain u. Cauchemez		Bei Kindern 11,2					Bei Kindern 148	90,5						
	31	0					100	95% %						
<b>Im Durchschnitt etwa</b>		5%		50%		70%		75%		77%		10%		20%

**Beziehungen der Seroreaktionen zum opsonischen Index.** Ebenso unklar und umstritten sind die Beziehungen der genannten Serumreaktionen zum Verhalten des opsonischen Index bei der tuberkulösen Erkrankung des Menschen und der Tiere. A. H. Haentjens fand im Serum mit Tuberkelbacillen immunisierter Hunde phagocytosebefördernde, jedoch keine komplementbindenden Stoffe. Smith - Lloyd und Radcliffe berichten über einen Parallelismus zwischen opsonischem Index und Agglutininbildung bei der Lungentuberkulose des Menschen. C. W. Lieb dagegen beobachtete bei Kaninchen, welche mit lebenden Tuberkelbacillen vom Typus bovinus infiziert wurden, Steigerung des Opsoningehaltes, nicht jedoch des Agglutinationsvermögens. K. Turban und G. Baer, sowie H. Reiter konnten nicht immer einen Parallelismus zwischen der Bildung von Opsoninen, Agglutininen und komplementbindenden Antikörpern feststellen. M. Wolff und H. Reiter halten jedoch die Bestimmung des opsonischen Index und das Komplementbindungsverfahren neben der Pirquetschen Reaktion in der ambulanten Praxis für durchaus wertbar. E. Löwenstein (3) ist dagegen der Ansicht, daß von der Opsoninbestimmungsmethode bei der Tuberkulose überhaupt kein Aufschluß über die Vorgänge im Organismus während der Infektion zu erwarten sei.

### **Komplementbindungsreaktion bei Lepra.**

Im folgenden werden noch die Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion bei der zweiten durch säurefeste Erreger verursachten Krankheit des Menschen, der Lepra, besprochen. Die Agglutinations- und Präcipitationsversuche bei Lepra fanden bereits in den Kapiteln über Agglutination und Präcipitation ihre Berücksichtigung.

Extrakte aus Lepromen als Antigen. Da es bisher nicht einwandfrei gelang, Leprabacillen auf künstlichem Nährboden zu züchten, ist die Anzahl der zu Komplementbindungsversuchen bei der Lepra verwendbaren spezifischen Antigene nur sehr beschränkt. In erster Linie wurden Extrakte aus Lepromen zu diesen Zwecken verwandt. E. Eitner (1) stellte sich zuerst ein Antigen her, indem er reichlich Leprabacillen enthaltende, feingeschnittene Lepraknoten in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmte, schüttelte und bis zur Klarheit zentrifugierte. Im Gegensatz zum Serum von gesunden und syphilitischen Personen gab dieser Extrakt mit dem Serum eines Leprakranken deutliche Komplementablenkung. Das Serum eines zweiten Leprafalles verhielt sich ebenso, gab jedoch auch mit normalem Meerschweinchenherzextrakt, ohne daß Anhaltspunkte für eine überstandene Syphilis vorhanden waren, positive Komplementablenkung. E. Gaucher und P. Abrami, die eine spezifische Agglutination der aus Aufschwemmungen von Lepraknoten gewonnenen Bazillen in Verdünnungen von 1 : 100 bis 1 : 400 mit Lepraserum feststellten, erzielten mit Lepraserum und wässrigen Extrakten aus getrockneten Lepraknoten in den von ihnen beobachteten 8 Fällen stets positive Komplementablenkung. Die Sera von 16 Syphilitikern, 2 Krebskranken, 3 Lupuskranken und 7 Phthisikern dagegen reagierten negativ. Nur 3 Sera an Tuberkulose leidender Patienten gaben eine leichte Hemmung der Hämolyse. Auch de Haan erhielt mit Lepromextrakt und Lepraserum Komplementbindung, er hielt jedoch die Reaktion für unspezifisch. Th. Sugai (1) glaubt dagegen, daß fein zerriebene Leprahautknoten, in

0,5 proz. Phenolkochsalzlösung im Verhältnis 1:4 bis 1:10 aufgeschwemmt, ein brauchbares Antigen zur Komplementbindung bei Lepra für diagnostische Zwecke darstellen. Joltrain empfiehlt Alkohol- und Ätherextrakte aus Lepraknoten, welche haltbarer und ebenso wirksam wie wässrige Lepromextrakte als Antigene seien. K. Nishiura, jedoch zieht wässrige Extrakte den alkoholischen vor; Leberextrakt von Leprakranken erwies sich wegen seiner unspezifischen Wirkung bei Lues als unbrauchbar; die untersuchten Leprasera zeigten oft starke Eigenhemmung. Die Komplementbindung bei *Lepra tuberosa* fiel häufiger positiv aus, als bei *Lepra nervosa*. L. S. Schmidt benutzte wiederum alkoholischen Extrakt aus dem Unterhautzellgewebe einer leprösen Ratte als Antigen. Von 11 Seris Leprakranker reagierten 8 mit diesem Antigen stark, 1 deutlich, 2 schwach positiv im Komplementbindungsversuch, während von den gleichzeitig geprüften Kontrollseren nur drei Luessera eine partielle Hemmung der Hämolyse verursachten. Bei Verwendung eines Extraktes aus normalem Rattengewebe gab eines von zwei mit diesem Kontrollantigen geprüften Leprasera eine schwach positive Reaktion. Die Leprasera gaben jedoch auch mit Luesantigen Komplementbindung. Salvarsanbehandlung hatte, wie auch W. Pokrensky sowie J. Peyri Rocamora feststellen konnten, keinen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion. Wechselmann und G. Meier, J. Jundell, J. Almkvist und F. Sandman, R. Bauer und G. Meier, P. P. Masslakowetz und I. I. Lieberman bestätigten, daß bei der Lepra häufig, ohne daß eine Mischinfektion mit Lues vorlag, die Wassermannsche Reaktion positiv ausfiel. E. Weil und H. Braun (3) glauben, daß durch die Komplementbindungsmethode bei Lues, Lepra, Pneumonie, Tumoren usw. lediglich Antikörper gegen resorbiertes, verändertes Gewebe (Autoantikörper) nachgewiesen werden können. Die Reaktion sei daher nicht spezifisch und gestatte auch keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Erreger.

**Wassermannsche Reaktion und Lepra.** E. Ehlers und G. Bourret (2) konnten feststellen, daß der Ausfall der Wassermannschen Reaktion beim einzelnen Leprafall ohne sichtbaren Grund Schwankungen unterworfen sei. Von 47 Fällen von Lepra gaben nur 2 anästhetische Formen negative Wassermannsche Reaktion. Ehlers, Bourret und With fanden, daß dagegen die Komplementbindungsversuche mit Lepraserum bei Verwendung von leprösem Material als Antigen nicht immer positiv ausfielen. R. Weil stellte fest, daß die Sera von Lepra- und Scharlachkranken in der Regel zwar eine positive Wassermannsche Reaktion gaben, daß sie jedoch keine Aktivierung des Cobragiftes bewirken. A. Fleming, A. Pasini, C. Bruck und E. Gessner, O. Thomsen und S. Bjarnhjedinson fanden ebenfalls, daß nicht nur Lepromextrakte, sondern auch Luesantigene mit Lepraserum Komplementablenkung gaben. Noguchi suchte durch Immunisierung von Kaninchen mit Seris von Syphilitikern oder Leprösen spezifische elektive Antisera zu erhalten. Eine Differenzierung der beiden Krankheiten mit Hilfe dieser Sera gelang jedoch nicht. H. Åkerberg, J. Almkvist und J. Jundell fanden die Komplementbindung bei Lepra mit alkoholischem Menschenherzextrakt sogar häufiger positiv als mit wässrigem Lepromextrakt; mit letzterem zeigten Sera von Syphilitikern und an anderen Krankheiten leidenden Patienten viel häufiger Komplementbindung als Leprasera. Positive Wassermannsche Reaktion

bei Lepra stellten ferner fest: A. Recio, C. Frugoni, A. Serra, I. Eliasberg, de Haan und Grijs, I. de Azua und S. J. Covisa, G. Baermann und E. Wetter, D. Montesanto und J. Sotiriades, Garin und Laurent, Fox, R. Stanziale, H. D. Bloombergh, W. Schüffner, L. B. Bates, W. A. Merkuriew, W. Pokrensky, A. Lewin, I. Peyri Rocamora, G. Phonites und N. Michaelides, Chamberlain, M. T. Clegg, L. Lagane und P. Colombica, Marchoux, H. Boas, H. Bayon, W. Fletcher und viele andere. Allgemein wurde beobachtet, daß besonders häufig Sera an der tuberösen Form der Lepra Leidender positive Wassermannsche Reaktion gaben, während bei der anästhetischen Form die Sera meist negativ reagierten.

Neuere Komplementbindungsversuche mit Organextraktantigenen bei Lepra. M. T. Clegg fand, daß im Gegensatz zur Wassermannschen Reaktion, welche bei 11 Fällen von Lepra positiv ausfiel, die Noguchische Luetinreaktion negativ blieb. H. Bayon dagegen beobachtete keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Komplementbindungsreaktionen, der Eitnerschen, der Wassermannschen und der Noguchischen Reaktion bei Syphilis und Lepra. A. Spindler fand im Gegensatz zu I. Eliasberg, welcher kein freies Komplement im Serum Lepröser sowie an progressiver Paralyse Leidender nachweisen konnte, den Komplementgehalt im Lepraserum oft normal, häufig jedoch war er auch bis zur Hälfte und mehr herabgesetzt. Die Wassermannsche Reaktion nahm an Stärke zu, wenn wenig Lepraserum im Komplementbindungsversuch verwandt wurde. Die Reaktion war bei einer Serummengung von 0,02 ccm am stärksten und wurde erst bei einer Menge von 0,002 ccm wieder negativ. Spindler glaubte dieses Phänomen differentialdiagnostisch gegen Syphilis verwerten zu können. E. Verotti fand auch bei mit Lepromen geimpften Kaninchen im Gegensatz zu den von ihm geprüften normalen Tieren positive Wassermannsche Reaktion. Da jedoch nach den Angaben zahlreicher anderer Autoren die Sera normaler Kaninchen vielfach eine positive Wassermannsche Reaktion geben, ist diesen Untersuchungsergebnissen kein Wert beizumessen. M. Tsumuri konnte mit dem Serum von Patienten mit Lepra tuberosa Präcipitation und meist auch Komplementbindung mit Cuorin, nicht jedoch mit Lecithin erzeugen. A. Perutz fand, daß sich bei Lepra und Syphilis die Komplementbindungsreaktion und die von ihm angegebene Präcipitationsreaktion gleichlaufend verhielten. D. Sotiriades stellte bei zwei Fällen von Lepra und 5 Fällen von Syphilis fest, daß eine Vermehrung des Reststickstoffes im Blut den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion verhindern kann. Nach Schwinden der Azothämie wurde die Wassermannsche Reaktion wieder positiv. Eine umfassende Zusammenstellung der gesamten Lepraliteratur bis zum Jahre 1913 befindet sich bei J. Jadassohn im Kapitel „Lepra“ im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle - Wassermann).

Tuberkulin als Antigen im Komplementbindungsversuch bei Lepra. Wegen der auf Grund gleichen Verhaltens im Färbeversuch vermuteten Verwandtschaft des Leprabacillus mit dem Tuberkelbacillus wurde vielfach neben den Extrakten aus Lepragewebe auch Tuberkulin als Antigen im Komplementbindungsversuch bei Lepra verwandt. A. Slatineanu und D. Daniéopolu (5) hatten gefunden, daß es durch Tuberkulininjektionen bei 13 von 29 Leprösen gelang, eine Allgemeinreaktion auszulösen, ohne daß eine

Herdreaktion in den Lepraknoten nachweisbar war. Das Serum der auf Tuberkulin reagierenden Leprösen gab mit einem durch Alkohol präzipitierten Tuberkulin Komplementbindung. Slatineanu und Daniélopou (5) nahmen an, daß der positive Ausfall der Reaktion eine Komplikation der Lepra mit Tuberkulose anzeige, da Sera nicht tuberkulinempfindlicher Lepröser im Komplementbindungsversuch stets negativ reagierten. Mit präzipitiertem Lecithin und syphilitischem Leberextrakt als Antigenen reagierten von 21 Lepraseris die Hälfte positiv, während sich mit diesen Antigenen und Cerebrospinalflüssigkeit von Leprakranken fast nie Komplementbindung erzeugen ließ. Mit wässrigen Extrakten aus Lepraknoten dagegen gelang es angeblich auch in der Cerebrospinalflüssigkeit Lepröser Komplementablenkung in der Mehrzahl, im Serum sogar in 95% der Fälle nachzuweisen, während 10 Kontrollen mit normalem Serum negativ reagierten. G. Meier fand, daß bei Leprakranken der Ausfall der Komplementbindung mit wässrigem Syphilisleberextrakt oder Tuberkulin als Antigen meist gleichlaufend ausfiel. Tuberöse Formen, soweit sie nicht bereits in Rückbildung begriffen waren, gaben im Gegensatz zu den anästhetischen Formen meist positive Reaktion. V. Babes und Vl. Busila (2) beobachteten, daß die Tuberkulinreaktion bei Leprösen langsamer und schwächer als bei Tuberkulösen verläuft. Den positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit Tuberkulin als Antigen halten sie für keinen Beweis dafür, daß eine gleichzeitige Tuberkuloseerkrankung bestehe, da bei Tuberkulose allein die Komplementbindung mit Tuberkulin durchaus nicht immer positiv ausfalle. Vielmehr ist ihrer Meinung nach anzunehmen, daß die positive Komplementbindungsreaktion mancher Lepräsera mit Tuberkulin als Antigen ebenso wie der bei etwa der Hälfte aller Leprafälle beobachtete positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion auf eine Wirkung der Lepra selbst zurückzuführen ist. Mit Ätherextrakten, nicht jedoch mit wässrigen Emulsionen aus Tuberkelbacillen und Timotheegrassbacillen als Antigen reagierten nach diesen Autoren sowohl Lepra- wie Tuberkulosesera im Komplementbindungsversuch fast stets positiv, Luesserera dagegen negativ. Eine anscheinend spezifische Komplementbindung lieferte ein Ätherextrakt aus Lepromen, die 10 Jahre in Alkohol gelegen hatten. Dieses Antigen gab nur mit Lepra serum, jedoch nicht mit Normal- oder Luesserum Komplementbindung. Normale Haut, die 10 Jahre in Alkohol gelegen hatte, zeigte dagegen keine antigene Wirkung. Wässrige Extrakte aus frischen Lepromen behielten nur drei Monate lang ihre Wirksamkeit. Babes (4) hält ebenso wie E. Jeanselme Tuberkulinproben, wie auch Komplementbindungsversuche mit Tuberkulin oder ätherischen Extrakten aus Tuberkelbacillen oder Lepraknoten bei der Lepra für diagnostisch verwertbar. Bei Verwendung von Tuberkulin sowie Tuberkelbacillenaufschwemmungen und Tumorextrakten als Antigene bekamen ferner C. Frugoni und S. Pisani, Truffi und andere mit Lepraseris Komplementbindung, ohne daß die betreffenden Patienten außer ihrer Lepra Anzeichen einer anderen Erkrankung (Tuberkulose, Tumor) aufwiesen. B. Möllers (3) erhielt bei der tuberösen Form der Lepra in 95–100% der Fälle Komplementbindung mit Alttuberkulin, Hoehster Perlsucht tuberkulin Neutuberkulin und Aufschwemmungen zermahlener humaner und boviner Tuberkelbacillen als Antigen. Bei der anästhetischen, nervösen Form der Lepra fiel die Reaktion mit Tuberkuloseantigenen dagegen nur in 25% der Fälle positiv aus. Die Stärke der

Reaktion nahm mit dem Ausbreitungsgrad der leprösen Erkrankung zu. Die stärkste Komplementbindung ließ sich mit zerriebenen bovinen Tuberkelbacillen erzielen. Möllers (3) hält daher die Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen bei Lepra für den Ausdruck einer Gruppenreaktion. R. Müller und E. Süß glauben im Gegensatz hierzu den häufig positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion bei Lepra mit Tuberkulin als Antigen auf unspezifische Peptonwirkung zurückführen zu können. Diese sei gegenüber Luesseris schwächer, dagegen reagierten Lues- und Leprasera gleich stark gegenüber wässrigen Extrakten aus Lepraknoten. A. Sordelli und G. Fischer fanden bei 81 Leprasera in 67,9% der Fälle positive Wassermannsche Reaktion, dagegen gaben nur 14 Sera positive Gerinnungsreaktion nach Klinger-Hirschfeld; 8 dieser Sera stammten von Leprösen, die gleichzeitig an Lues litten. Die Komplementbindung mit Tuberkulin als Antigen fiel bei 52 Leprasera 40 mal, bei 62 Kontrollseris nur 2 mal positiv aus. Sordelli und Fischer schließen aus ihren Versuchen, daß positive Wassermannsche und Klinger-Hirschfeldsche Reaktion, jedoch negative Komplementbindung mit Tuberkulin auf Lues, positive Wassermannsche Reaktion und Komplementbindung mit Tuberkulin, jedoch negative Gerinnungsreaktion auf Lepra, positiver Ausfall aller drei Reaktionen auf Mischinfektion mit Lues und Lepra hindeute. A. Serra (3) fand bei der Nervenlepra den Ausfall der Agglutination mit einem von ihm gezüchteten sog. Leprabacillus und die Komplementbindung bei Verwendung von Aufschwemmungen desselben Bacillus, sowie von Leprom-, Luesleber- und Meerschweinchenherz-Extrakten als Antigene im Liquor der Kranken stets stärker positiv als im Blutserum. Er glaubt aus diesen Befunden auf eine lokale Antikörperbildung bei der Lepra schließen und damit die Agglutination und Komplementbindung mit Liquor differentialdiagnostisch gegenüber Syringomyelie, Morvanscher Krankheit usw. verwerten zu können.

Verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Leprabacillen und den übrigen säurefesten Bakterien im Komplementbindungsversuch. Ebenso wie B. Möllers (3) suchten eine Reihe anderer Autoren die verwandtschaftlichen Beziehungen von Leprabacillen zu den übrigen säurefesten Bakterien durch Komplementbindungsversuche festzustellen. J. Alexandrescu fand, daß Rattenleprabacillen enthaltendes Gewebe in gleicher Weise mit dem Serum Lepröser Komplement ablenkte wie menschliches Gewebe, das Hansensche Leprabacillen enthielt. Das gleiche konnte D. Mezinescu feststellen, welcher außerdem in einer Anzahl von Fällen von Lepra positive Komplementbindung mit Tuberkelbacillen und Timotheegrasbacillen erhielt. Steffenhagen gelang es, durch Antiforminverfahren Leprabacillen aus Lepraknoten zu isolieren. Im Komplementbindungsversuch erwiesen sich diese Bacillen in Mengen von 0,6 mg abwärts als Antigen brauchbar. Mit den Seris von 5 Leprapatienten, aus deren Lepromen Leprabacillen isoliert worden waren, fiel die Komplementbindung mit Leprabacillen bis auf einen Fall von Lepra tuberosa obsoleta stets positiv aus. Drei Luessera, das Serum eines Kindes syphilitischer Deszendenz, und zwei normale Sera reagierten mit den Leprabacillen im Komplementbindungsversuch negativ. Von den 5 Leprasera reagierten ferner drei mit Luesantigen, drei mit Tuberkelbacillen und Tuberkulin, zwei mit Typhusbacillen positiv, ohne daß klinische Anzeichen für eine Misch-



infektion mit Lues, Tuberkulose bzw. Typhus bestanden. Eine Beziehung der positiven Reaktionen mit den verschiedenen Antigenen untereinander ergab sich nicht. Auch R. O. Stein gelang es nicht, durch Komplementbindungsversuche Lepra- und Tuberkelbacillen zu differenzieren, jedoch zeigten Meerschweinchen, welche mit Leprabacillen intraperitoneal infiziert waren, im Gegensatz zu tuberkulös infizierten Tieren keine Tuberkulinüberempfindlichkeit. I. Kritschewsky und O. Birger fanden, daß sich mit dem von Kedrowsky isolierten und gezüchteten Leprabacillus im Komplementbindungsversuch mit Lepraserum die gleiche positive Reaktion erzielen ließ, wie mit Antigenen aus Hansensche Leprabacillen enthaltende Lepromen. — Jedoch glaubt K. Kohda, welcher auch mit anderen saprophytischen Säurefesten gleich starke Komplementbindung mit Lepraseris erhielt, den Kedrowskyschen Bacillus nicht als spezifischen Leprabacillus annehmen zu müssen. — Zwischen dem von Kedrowsky und dem von Duval gezüchteten Bacillus zeigten sich keine immunserologischen Beziehungen. Mit Tuberkelbacillen und Tuberkulin, nicht jedoch mit dem säurefesten Butterbacillus Korn I gaben nach den Untersuchungen von Kritschewsky und Birger Lepraseris ebenfalls Komplementablenkung. Die Autoren schließen daraus auf eine enge Verwandtschaft des Tuberkel- und Leprabacillus. D. H. Currie und M. T. Clegg konnten weiterhin mit den Seris von Leprakranken und von Tieren, die mit Lepramaterial immunisiert waren, nicht nur bei Verwendung von vier verschiedenen aus Leprakranken herausgezüchteten Stämmen von sog. Leprabazillen sondern auch von säurefesten Margarine- und Butter-, Smegma-, Moellerschen Gras-, sowie Harnbacillen als Antigen Komplementbindung erzielen. Eine Differenzierung der Säurefesten untereinander war also nicht möglich; jedoch gelang es angeblich durch Injektionen von Leprabacillen bei einem Pferde spezifische Agglutinine zu erzeugen. Das Serum dieses Tieres agglutinierte Leprabacillen noch in Verdünnungen von 1:1000, nicht jedoch die anderen Säurefesten. Durch Komplementbindungsversuche mit Lepra- und Tuberkuloseimmunseris gegenüber Tuberkel-, Lepra-, Harn-, Timotheegrasbacillen, sowie Schildkröten- und Blindschleiehtuberkelbacillen, ebenso durch Überempfindlichkeitsreaktionen mittels der aus den verschiedenen säurefesten Bacillen gewonnenen Tuberkuline stellten H. Much und seine Mitarbeiter H. Hössli, E. Leschke, F. F. Wills sowie Vl. Čepulič fest, daß die Lepra- und Harnbacillen den Tuberkelbacillen verwandtschaftlich am nächsten, die Blindschleichen- und Schildkrötentuberkelbacillen, sowie die Timotheegrasbacillen am entferntesten stehen.

Fettantikörper bei der Lepra. H. Much (2) hatte angeblich gefunden, daß sich bei Immunisierungsversuchen mit Fettwachs von Leprabacillen, dem Deyckeschen „Nastin“, durch Komplementbindungsversuch nachweisbare Antikörper gegen Nastin sowohl wie gegen Chaulmugraöl erzeugen ließen. Desgleichen konnte Kleinschmidt mit Seris Tuberkulöser und Fettwachs von Tuberkelbacillen, „Tuberkulonastin“, sowie mit Seris Lepröser und Nastin oder Chaulmugraöl zuweilen Komplementablenkung erzielen, während das Serum gesunder Kaninchen keine Komplementbindung mit Nastin oder Chaulmugraöl gab. R. Biehler und I. Eliasberg stellten fest, daß bei Nastinbehandlung Lepröser der tuberösen Form die Wassermannsche Reaktion negativ wurde, während die Komplementbindung mit leprösem Antigen (2proz.

Antiforminextrakt aus Lepromen neutralisiert durch  $\frac{n}{10}$  Schwefelsäure) bei *Lepra tuberosa* trotz der Nastinbehandlung positiv blieb. Eliasberg glaubt daher, daß Nastinbehandlung die positive Wassermannsche Reaktion zum Schwinden bringen könne. H. Much (6) ist der Ansicht, daß die Fett- und Lipoidantikörper in der ganzen Gruppe der Säurefesten ineinander übergreifen. Sie seien im Serum von Tuberkulösen und Lepräsen nachweisbar. Von den Partialantikörpern werden nach seiner Meinung bei *Lepra Eiweiß-* und Lipoidantikörper selbständig erzeugt, Neutralfettantikörper jedoch selten spontan produziert. Die Antikörperbildung gegen Neutralfett, die, wie er weiter vermutet, durch Nastinbehandlung hervorgerufen wird, soll zur Spontanheilung der *Lepra* führen. Der Lepräse verfügt nach Ansicht Muchs (6) nur über humorale Antikörper, — deren Entstehung G. Deycke jedoch auch auf das Bestehen einer „zellulären Grundimmunität“ zurückführt, — der Tuberkulöse dagegen besitze außer den humoralen auch zelluläre Antikörper. Im Gegensatz zum Lepräsen entstehen nach der Theorie von Much beim Tuberkulösen Fettantikörper häufiger spontan, während natürliche Eiweißantikörper hier meist fehlen. Passive Immunisierung gelingt bei *Lepra* schwer. Meerschweinchen und Ziegen, welche mit durch organische Säuren aufgeschlossenen Tuberkelbacillen vorbehandelt waren, bildeten nach Angaben Muchs nach weiterer Einverleibung von Leprabacillen auch spezifische Antikörper gegen die letzteren. Neuerdings betont jedoch Much (8), daß sich Meerschweinchen für Komplementbindungsversuche nicht eignen, da diese Tiere im Gegensatz zum Menschen kaum fähig seien, Antilipoidstoffe zu bilden.

Die Komplementbindungsversuche bei *Lepra* sind von den meisten Autoren, abgesehen von der Muchschen Schule, in neuerer Zeit wegen der allenthalben zu Tage tretenden unspezifischen Wirkung der verwandten Antigene fast vollkommen fallengelassen worden.

### Schlußwort.

Wer sich mit der Literatur der Tuberkulose befaßt, stößt allenthalben auf eine Fülle von Veröffentlichungen, wie sie kaum ein anderes Gebiet der Bakteriologie aufzuweisen vermag. Um das Teilgebiet, welches hier besprochen wurde, als ein Ganzes zusammenzufassen, wurden in dem vorliegenden Übersichtsreferat zunächst die einzelnen Arbeiten über Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung bei Tuberkulose und *Lepra* kurz referiert. Diejenigen Publikationen, welche gewisse Perspektiven hinsichtlich der praktischen Verwertbarkeit der serologischen Methoden bei den durch säurefesten Bakterien verursachten Erkrankungen des Menschen, — Tuberkulose und *Lepra* — eröffnen, erfuhren dabei eine etwas eingehendere Behandlung. Nunmehr soll in knappen Worten die Summe zusammengefaßt werden, welche sich als positives Gesamtergebnis aus den bisherigen serologischen Versuchen ergibt. Wenn wir auf die ganze Masse der Veröffentlichungen über die hier besprochenen Methoden der Serodiagnostik der Tuberkulose und *Lepra* zurückblicken, so erscheint es uns, als ob alle diese Arbeiten nur am Rande des Immunitätsproblems der durch säurefesten Bakterien verursachten zwei Haupterkrankungen herumtasten, ohne den eigentlichen Kern der Frage zu berühren. Dennoch schließen

die einzelnen Publikationen gewissermaßen einen Ring um das immer noch unerforschte Gebiet.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß es Substanzen gibt, mit deren Hilfe es gelingt, durch geeignete serologische Methoden Reaktionskörper nachzuweisen, welche im infizierten Organismus bei Tuberkulose und Lepra gebildet werden. So hat es sich z. B. gezeigt, daß mittels der Komplementbindungsmethode unter Verwendung geeigneter spezifischer Antigene bei klinisch nachweisbarer Tuberkulose die Zahl der positiven Reaktionen im Durchschnitt etwa 75% beträgt, während bei Gesunden und allem Anschein nach nicht Tuberkulösen nur in etwa 5—10% der Fälle ein positiver Ausfall der Reaktion gefunden wurde. Lediglich die Syphilis lieferte einen höheren Prozentsatz, nämlich etwa 20% positiver Reaktionen mit Tuberkuloseantigenen. Die bisherigen Methoden der Komplementbindungsreaktion bei der Tuberkulose besitzen also keine absolute, sondern nur eine relative Spezifität. In dieser Relativität dürfte wohl der Grund zu suchen sein, warum sich in neuerer Zeit ein so verschwindend kleiner Teil deutscher Autoren mit der Komplementbindungsmethode bei der Tuberkulose befaßt hat. Dennoch sollte gerade das Problem der Relativität in der Serodiagnostik der durch säurefeste Bakterien verursachten Krankheiten einen Anreiz zu Forschungen auf diesem Gebiet bilden.

Über das Wesen der Komplementbindungsreaktion bestehen bis zum heutigen Tage lediglich mehr oder weniger gut begründete Hypothesen. Wenn im folgenden diese Hypothesen benutzt werden, um eine Vorstellung der vermutlichen Vorgänge, welche sich bei den Seroreaktionen bei Tuberkulose und Lepra abspielen, zu gewinnen, so muß vor allem betont werden, daß die hier entwickelten Theorien durchaus nicht die einzige Möglichkeit einer Veranschaulichung darstellen; denn solange wir nicht wissen, welche chemisch-physikalischen Momente den Ausschlag geben bei den Veränderungen im Krankenserum, welche durch die Serumreaktion zum Ausdruck kommen, solange wir speziell bei der Komplementbindungsreaktion mit hypothetischen Begriffen wie Komplement, Amboceptor usw. operieren, ohne zu wissen, welche chemisch-physikalische Struktur diese reaktiv wirksamen Faktoren besitzen, bleibt uns vorläufig nichts anderes übrig, als auf Grund der bestehenden Anschauungen und Erfahrungen wiederum lediglich Vermutungen über die Vorgänge zu äußern, welche in vivo und in vitro für das Zustandekommen von Serumreaktionen bei den durch säurefeste Bakterien verursachten Erkrankungen ausschlaggebend sind. Seit wir wissen, daß die Bordet - Gengousche Komplementbindung in ihrer von Wassermann, A. Neisser und Bruck angegebenen Versuchsanordnung im Luesserum sowohl mit syphilitischen, wie auch mit nichtsyphilitischen Extrakten positiv ausfällt, sind die Begriffe über die Spezifität der Komplementbindung speziell bei Lues stark ins Wanken gekommen. Bereits E. Weil und H. Braun wiesen darauf hin, daß bei der Wassermannschen Reaktion allem Anschein nach Antikörper gegen resorbiertes, verändertes luetisches Gewebe (Autoantikörper) eine Rolle spielen. A. v. Wassermann hat seine Anschauungen über die Spezifität seiner Reaktion dahin modifiziert, daß einerseits die Eiweißmoleküle der Spirochäten als das „ätiologisch körperfremde Agens“, andererseits aber auch die infolge

der Wirkung des Spirochäten auf die Körperzellen auftretenden Zerfallsprodukte lipoider Natur, das „endogene aphysiologische Molekül“ reaktive Wirkung besitzen. Bei der Komplementbindung mit Tuberkuloseantigenen dürften ähnliche Momente wie bei der Wassermannschen Reaktion ausschlaggebend sein. Bei der Tuberkulosekomplementbindung handelt es sich anscheinend nicht um eine Immunitätsreaktion im eigentlichen Sinne, bei welcher die Komplementablenkung durch die rein spezifische Bindung zwischen tuberkulösem Antigen mit den vom infizierten Organismus gegen das infizierende Virus gebildeten Antikörpern hervorgerufen wird. Vielmehr dürften sich die **Reaktionskörper** des infizierten Organismus gegen den ganzen mehr oder weniger spezifischen Komplex von Zerfallsprodukten richten, welche beim Kampfe des tuberkulös infizierten Gewebes mit dem tuberkulösen Virus beiderseits entstehen. Konform mit den Wassermannschen Komplementbindungsversuchen mit syphilitischem Liquor zeigt sich auch bei der tuberkulösen Meningitis im Komplementbindungsversuch mit Tuberkuloseantigenen erst dann eine positive Reaktion, wenn bereits eine Vermehrung der Gesamteiweißkörper stattgefunden hat (H. Salin und J. Reilly und andere). Der Liquor bei tuberkulöser Meningitis reagierte jedoch nach Wassermann mit Luesantigen stets negativ, ebenso konnte Lange lediglich mit den durch Auflösen gewaschenerluetischer Liquorlymphocyten, nicht jedoch mit den Eiweißkörpern, welche aus Lymphocyten aus Liquor bei tuberkulöser Meningitis stammten, eine positive Wassermannsche Reaktion erzielen. Die durch die tuberkulöse Infektion entstehenden Zerfallsprodukte dürften also ähnlich den von J. Citron angenommenen „Toxolipoiden“ in Verbindung mit den Zerfallsprodukten des tuberkulösen Virus imstande sein, die Bildung von mehr oder weniger spezifischen Reaktionskörpern im Organismus zu veranlassen. Wo die Produktion dieser Reaktionskörper stattfindet, wissen wir nicht. Vieles spricht dafür, daß diese im nicht infizierten Gewebe erfolgt. Antibakterielle und antitoxische Wirkung gegenüber dem tuberkulösen Virus selbst scheinen diese Reaktionskörper nicht zu besitzen. Bei der Tuberkulose dürfte die speziell gegen die körperfremden Zerfallsprodukte gerichtete Komponente des Reaktionskörperkomplexes die gegen die „endogenen aphysiologischen“ Zerfallsprodukte gerichtete Komponente überwiegen und in erster Linie den Ausschlag bei den Seroreaktionen bei der Tuberkulose geben.

Wir haben gesehen, daß die Agglutination von Tuberkelbacillen nur dann gelingt, wenn diese durch mechanische oder chemische Einwirkung physikalisch-chemische Veränderungen erlitten haben, welche ihre Agglutinierbarkeit ermöglichen. Nur die Bakterientrümmern (bei der Kochschen und Behringschen Methode) oder die degenerierten, in ihrer Virulenz erheblich abgeschwächten homogen wachsenden Arloingschen Bacillen oder wahrscheinlich auch die durch Ätherdämpfe extrahierten Fornetschen Tuberkelbacillen, bzw. die nach dem Verfahren von Larson, Nelson und Chang durch Kohlensäuredruck zertrümmerten Tuberkelbacillen erwiesen sich als agglutinabel. Daß die Patienten, deren Sera derart veränderte Bacillenleiber und Trümmer in erhöhtem Maße zu agglutinieren imstande sind, wie die meisten Autoren beobachteten, prognostisch günstig zu beurteilende Fälle sind, erklärt sich logischerweise aus einem starken Zerfall von bacillärer Substanz bei diesen Patienten. Dennoch hat die Agglutination

bei der Tuberkulose nur geringe diagnostische Bedeutung, da sie anscheinend ebenso wie die Präzipitation bereits durch geringe Zustandsänderungen im Serum, welche nicht immer durch den tuberkulösen Infekt bedingt zu sein brauchen, positiv ausfallen, andererseits bei klinisch nachweisbarer Tuberkulose ausbleiben kann. Antitoxisch ist die Wirkung von reichlich Reaktionskörper enthaltenden Seris auch nicht, wie die Fehlschläge bei der passiven Immunisierung gegen Tuberkulose beweisen; jedoch besitzen die bei der Tuberkulose nachweisbaren Reaktionskörper allem Anschein nach eine Art von fermentativer Wirkung gegenüber den beim tuberkulösen Prozeß entstehenden beiderseitigen Zerfallsprodukten, durch deren Abbau, Vernichtung oder Beseitigung sie eine zur Kachexie führende Anhäufung dieser unnützen und als Fremdkörper wirkenden Trümmer herbeiführen dürften. Tatsächlich beobachteten fast alle Forscher, die sich mit Seroreaktionen bei Tuberkulose beschäftigten, im letzten kachektischen Stadium der Tuberkulose sehr häufig ein Negativwerden sowohl der Agglutination als auch der Komplementbindung. Die von Much angenommenen Antifette und Antilipoide sind demnach wohl nicht, wie er meint, die „Hauptträger des Tuberkulosekampfes“, sondern sie bilden günstigsten Falles einen fett- und lipidverdauenden Teilfaktor des Reaktionskörperkomplexes, dem die Funktion der Beseitigung der beim tuberkulösen Prozeß übrigbleibenden Fett- und Lipoidsubstanzen bakteriellen und zellulären Ursprungs zukommt. Vielleicht spielen bei diesem Vorgang die sog. Blutlipasen eine gewisse Rolle.

Dagegen deuten der positive Ausfall der Komplementbindung mit Tuberkuloseantigen bei etwa ein Fünftel aller Luetiker mit positiver Wassermannscher Reaktion, die häufig beobachtete Komplementablenkung bei Verwendung der lipidreichen Normalsera von Kaninchen und Pferden, sowie der Parallelismus der Komplementbindungsreaktionen mit Gewebsextrakten und Tuberkelbacillenantigenen bei der tuberösen Form der Lepra darauf hin, daß den Lipoiden der säurefesten Bakterien eine mehr unspezifische reaktive Wirkung, bei der insbesondere im Tertiärstadium unter dem Bilde fortschreitenden Gewebszerfalls einhergehenden Lues sowie auch der Lepra tuberosa zukommt. Diese unspezifische Wirkung der Lipoide drückt sich *in vivo* durch Herdreaktionen aus, welche sich auch durch parenterale Einverleibung anderer Fette und Lipoide, z. B. Milch oder Chaulmugraöl, aber auch durch Chemikalien aller Art, z. B. Calcium und andere Reizmittel hervorrufen lassen, welche imstande sind, eine Protoplasmaaktivierung, vielleicht im Weichardtschen Sinne, herbeizuführen. Injektionen von abgetöteten oder in ihrer Virulenz abgeschwächten Tuberkelbacillen und säurefesten Saprophyten sowie von Tuberkulinen oder lipidhaltigen Teilprodukten säurefester Bakterien dürften also im Organismus lediglich durch Auslösung von Herdreaktionen eine Überproduktion der gegen die vermehrten Zerfallsprodukte infizierter Zellsubstanz gerichteten Reaktionskörper verursachen. Daß ein solcher schlagartiger Gewebsreiz je nach der Stärke der ausgelösten Reaktion zuweilen reinigend, zuweilen aber auch deletär auf den infizierten Gesamtorganismus wirken kann, erklärt sich logischerweise dadurch, daß im einen Falle die Überproduktion der Reaktionskörper den Zellzerfall überwiegt, im anderen der übermäßige Zerfall von infizierter Zellsubstanz die gleichen Vergiftungserscheinungen im Organismus hervorrufft, wie sie uns bei

der Kachexie im letzten infausten Stadium der Tuberkulose entgegentreten. Die sicherste und wirksamste Therapie bei der Tuberkulose besteht ja auch bis heute noch in der Ruhigstellung der tuberkulösen Herde, welche sich selbst überlassen durch bindegewebige Abkapselung ausheilen können, und in der Anregung des Gesamtstoffwechsels durch Höhenklima und zweckmäßige und gute Ernährung. Diese Maßnahmen dürften besser und stetiger als jede mehr oder weniger spezifische Reiztherapie imstande sein, die gegen die beim tuberkulösen Prozeß entstehenden Zerfallsprodukte gerichtete Reaktionskörperproduktion im Organismus anzuregen. — So erklärt sich auch die Verstärkung der Komplementbindungsreaktion, welche beim tuberkulösen Menschen im Höhenklima sowohl wie bei spezifisch Behandelten beobachtet wurde, ebenso auch die Tatsache, daß es bei den für Tuberkulose besonders empfänglichen Meerschweinchen nur dann gelingt, durch Tuberkulininjektionen Reaktionskörperbildung zu erzeugen, wenn die Tiere tuberkulös sind. Einen notwendigen Parallelismus des Ausfalls der Komplementbindungsreaktion und der Cutanprobe dürfen wir bei der Tuberkulose nicht erwarten; denn es ist durchaus unwahrscheinlich, daß bei der chronisch verlaufenden Tuberkulose Reaktionskörper immer gleichzeitig im strömenden Blute und in der als Ablagerungs- und wohl auch Entgiftungsorgan dienenden Haut anwesend sein müssen.

Da Tuberkulose und Lepra in erster Linie das Gewebe befallen, welches bestrebt ist, durch Leukocytenanreicherung und bindegewebige Abkapselung den tuberkulösen oder leprösen Herd zu isolieren und damit das Fortschreiten der Infektion hintanzuhalten, ist es durchaus erklärlich, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle trotz bestehender Infektion der Reaktionskörpernachweis im Serum nicht gelingt. Die am meisten vertretene Ansicht geht daher dahin, daß der positive Ausfall der Komplementbindungsreaktion mit geeigneten Tuberkuloseantigenen auf das Bestehen eines aktiven Kampfes zwischen dem Organismus und dem tuberkulösen Virus, bei welchem es auf beiden Seiten zur Bildung von Zerfallsprodukten kommen muß, hindeutet. Zu wessen Gunsten dieser Kampf, die eigentliche Infektion sich neigt, kann durch die Stärke der Komplementbindungsreaktion nicht entschieden werden. Tatsächlich steht diese auch in keinem Verhältnis zu dem klinischen Verlauf der Tuberkulose. Der Komplementbindungstiter nimmt im allgemeinen mit der Dauer des tuberkulösen Prozesses zu, erreicht eine gewisse Höhe im mäßig fortgeschrittenen Stadium der Tuberkulose und fällt erst wieder ab oder verschwindet ganz, entweder wenn es zu einer völligen Abkapselung der tuberkulösen Herde kommt, oder wenn, wie bereits erwähnt, der allgemeine Gewebszerfall kurz vor dem Tode beginnt. — Leichensera sind daher auch für Komplementbindungsversuche wie R. Krefting und andere zeigen konnten, völlig unbrauchbar. — Einen prognostischen Wert dürfte die Komplementbindungsreaktion bei der Tuberkulose also nicht besitzen, wohl aber einen diagnostischen, wenn es gelingt, durch geeignete Antigene die bei der Tuberkulose sich bildenden, mehr oder weniger spezifischen Reaktionskörper nachzuweisen.

Daß wir es bei der Komplementbindung bei der Tuberkulose also allem Anschein nach nicht mit einer Immunitätsreaktion im eigentlichen Sinne zu tun haben, zeigt sich auch in dem prinzipiellen Unterschied zwischen der Wirkung

des Tuberkuloseantigens *in vivo* und *in vitro*. *In vivo* besitzen ohne Zweifel die lebenden pathogenen Bakterien, welche keinerlei Einbuße ihrer Virulenz durch mechanische, chemische oder physikalische Einflüsse erlitten haben, die stärkste antigene Kraft, ebenso wie auch die schutzverleihende Wirkung der säurefesten Stämme nach den Untersuchungen von W. Kolle und H. Schloßberger sowie W. Pfannenstiel (2) aufs engste mit der Tierpathogenität verknüpft und lediglich der Ausdruck eines Infektes (Infektionsimmunität) ist. *In vitro* dagegen scheint der Grad der Dispersität der fettartigen Substanzen im Tuberkelbacillus bei der physikalischen Verankerung des Komplements eine gewisse Rolle zu spielen. Wir haben gesehen, daß ein positiver Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei nichtsyphilitischen Tuberkulösen nur äußerst selten (z. B. bei Kehlkopftuberkulose mit starkem Gewebszerfall) auftritt, daß andererseits jedoch die Komplementbindung mit Tuberkelbacillenantigen häufig auch bei Lues mit positiver Wassermannscher Reaktion positiv ausfiel, besonders wenn es sich um Antigene handelte, bei denen die Lipide der das Antigen bildenden Tuberkelbacillen nicht durch Extraktion entfernt, sondern noch in der Antigenflüssigkeit enthalten waren, wie es z. B. bei den Antigenen von Besredka, Miller, Warner und Boynton und anderen der Fall ist. Da der Zerfall infizierten Gewebes bei der Tuberkulose im allgemeinen nicht derartig hochgradig zu sein scheint, wie bei der Lepra tuberosa und der Lues, insbesondere im Tertiärstadium, so dürfte der gegen Zellzerfallsprodukte lipoiden Charakters gerichtete Faktor bei der Tuberkulosekomplementbindung eine mehr untergeordnete Rolle spielen. Vielmehr scheint es für die Gewinnung eines *in vitro* brauchbaren Tuberkuloseantigens von Wichtigkeit zu sein, durch künstliche Veränderungen der Dispersität der fettähnlichen Substanzen im Tuberkelbacillenleib die Verankerung des Komplements mit dem Bakterieneiweiß zu erleichtern.

Wer sich mit Extraktionsversuchen von Tuberkelbacillen beschäftigt hat, wird wissen, daß es nur sehr schwer gelingt, den Tuberkelbacillus seines gesamten Gehaltes an lipoider bzw. Fettsubstanz ganz zu berauben. Meine Versuche über die Extrahierbarkeit verschiedener säurefester Bakterien mit Ätheracetongemischen haben gezeigt, daß die Bakterien der säurefesten Gruppe einen wechselnden Gehalt an lipoidlöslichen Substanzen besitzen, die offenbar bei verschiedenen Stämmen in verschiedener Weise im Zellprotoplasma verteilt sind und deren Extrahierbarkeit sich durch Veränderungen in der Lebensweise dieser Bakterien als variabel kennzeichnet. Die echten Tuberkelbacillen vom Typus *humanus*, die Hühnertuberkelbacillen und die durch wiederholte Meerschweinchenpassage aus sog. saprophytischen Säurefesten gewonnenen, in ihrer Virulenz gesteigerten Bakterien konnten bei wechselnder Extrahierbarkeit im Gegensatz zu den saprophytischen und nur wenig tierpathogenen Stämmen durch Fettextraktion viel schwerer, bzw. überhaupt nicht ihrer Säurefestigkeit beraubt werden. Eine Differenzierung der tierpathogenen und saprophytischen Vertreter der säurefesten Bakteriengruppe mit Hilfe von Immunseris im Komplementbindungsversuch gelang jedoch, wie H. Schloßberger und W. Pfannenstiel (2) nachweisen konnten, nicht; die Komplementbindungsmethode zeigte ebenso wie die Agglutination und Präcipitation eine Gruppenspezifität, bei der lediglich der von uns benutzte schleimig wachsende Hühnertuberkelbacillus insofern ein

abweichendes Verhalten zeigte, als er im Vergleich zu den anderen Stämmen noch bei erheblich stärkeren Verdünnungen des homologen Serums positiv reagierte und umgekehrt die Komplementbindung mit heterologen Seris bei Verwendung dieses Hühnertuberkelbacillenstammes viel schwächer ausfiel, als bei Verwendung der anderen Stämme. H. Schloßberger und W. Pfannenstiel (1) hatten aber auch sonst Abweichungen in physikalisch chemischer Hinsicht bei diesem schleimig wachsenden Hühnertuberkelbacillus gegenüber den übrigen Säurefesten feststellen können. Während nämlich sämtliche anderen mehr oder weniger bröcklig wachsenden Stämme nach dem Michaelisschen Verfahren der Säureagglutination bei einer Wasserstoffionenkonzentration von  $2,76 \times 10^{-4}$  bis  $1,1 \times 10^{-3}$  ihre optimale Ausflockbarkeit zeigten, konnte bei dem schleimig wachsenden Hühnertuberkelbacillus in keinem Röhrchen auch nur eine Andeutung von Agglutination festgestellt werden, ebenso zeigte der Ätheracetoneextrakt dieses Stammes im Gegensatz zu allen anderen Stämmen, bei denen es gelang, ein säurefest färbbares Wachs auszuziehen, makroskopisch überhaupt keine, mikroskopisch nur eine ganz minimale Säurefestigkeit. Dafür, daß bei dem anscheinend mehr spezifischen Verhalten des schleimig wachsenden Hühnertuberkelbacillus im Komplementbindungsversuch in erster Linie an physikalisch chemische Momente gedacht werden muß, spricht auch der Umstand, daß es W. Kolle, H. Schloßberger und W. Pfannenstiel (1 u. 2) gelungen war, den schleimig wachsenden Stamm durch mehrfache Meerschweinchenpassage allmählich an ein ebenso bröckliges Wachstum und ebenso wahlloses Verhalten im Komplementbindungsversuch, wie es die übrigen säurefesten Stämme zeigten, zu gewöhnen. Der früher homogene, jetzt etwas trocken wachsende Stamm Arloing nahm im Komplementbindungsversuch zwischen beiden Extremen eine Mittelstellung ein. Wir haben gesehen, daß der Stamm Arloing ebenso wie die auf dem Besredka - Eiernährboden gezüchteten Tuberkelbacillen im Gegensatz zu allen anderen säurefesten Bakterien, welche nur auf der Oberfläche von flüssigen Nährböden Wachstum entwickeln, ein submerses Wachstum zeigt, daß also auch hier künstlich erzeugte chemisch-physikalische Veränderungen im Bakterienleib vor sich gegangen sein dürften, welche die so veränderten Bacillen befähigen, als allem Anschein nach brauchbares Antigen in vitro zu Komplementbindungszwecken zu dienen. Die anscheinend die Spezifität der Komplementbindung bis zu einem gewissen Grade beeinträchtigende Lipoidsubstanz dürfte bei den auf dem Besredka - Nährboden gezüchteten Bakterien derart aufgelockert sein, daß sie zwar noch bei etwa ein Fünftel aller Luessera sowie häufig bei Malaria eine unspezifische Komplementablenkung hervorruft, jedoch gleichzeitig den Herantritt des Komplements an das spezifische Eiweiß des Antigens nicht mehr zu hindern vermag. Dem Besredka - Antigen dürfte daher vor allen anderen Antigenen, welche nur Teilprodukte der Tuberkelbacillen enthalten oder deren antigene Wirkung im Komplementbindungsversuch durch eine für Vitroversuche ungeeignete Dispersität ihrer fettähnlichen Körper im Zellprotoplasma beeinträchtigt wird, bisher rein theoretisch der Vorzug gebühren.

Wir haben hier also die scheinbar paradoxe Erscheinung, daß die in üblicher Weise auf Glycerinagar gezüchteten Krankheitserreger, welche beim Versuchstier eine typische Infektion auslösen, in vitro sich als Antigen nicht eignen, da der



Dispersitätsgrad der Lipide des normalerweise auf künstlichem Nährboden bröcklig wachsenden Tuberkelbacillus bis zu einem gewissen Grade den Ablauf der physikalischen Vereinigung der bei der Komplementbindung wirksamen Reaktivkörper zu verhindern imstande zu sein scheint. Erst nach Auflockerung der Bakterien durch verdauende Fermente, wie bei dem Calmetteschen Antigen B 2 durch Pepsin oder bei dem Besredka - Antigen durch Lecithin und Eigelb, bei dem Stamm Arloing durch die mechanische Einwirkung des Schüttelns, durch Extraktion, mechanische Zertrümmerung der Bakterienleiber usw. usw. gelingt es, das so behandelte Antigen zu einem in vitro wirksamen Reagens umzugestalten. Dabei bleibt jedoch die Gefahr bestehen, daß durch eine Verstärkung der reaktiven Wirkung des Antigens seine eigentliche Spezifität Einbuße erleidet. Das Suchen nach einem für Seroreaktionen brauchbaren Tuberkuloseantigen dürfte nicht so fruchtlos sein, wie man bisher in Deutschland anzunehmen scheint. Nur dürfen wir nicht erwarten, daß wir imstande sein werden, ein Antigen, so spezifisch es im eigentlichen Sinne auch sein möge, zu finden, welches uns durch Seroreaktionen in 100% der Fälle über die Gewebssimmunität des infizierten Organismus richtig orientiert.

### Nachtrag.

Nach Fertigstellung vorstehender Zusammenfassung ist neuerdings eine Publikation A. v. Wassermanns<sup>1)</sup> über Serodiagnostik bei Tuberkulose erschienen, welche noch als Nachtrag gesondert besprochen werden soll. v. Wassermann steht heute auf dem Standpunkt, daß die Serodiagnostik bei der Tuberkulose sich in erster Linie die Aufgabe stellen muß, nicht lediglich das Vorhandensein von Tuberkelbacillen im Organismus, sondern vielmehr deren Aktivität festzustellen. Er suchte durch Verwendung geeigneter Antigene auch „in Tätigkeit“ befindliches, tuberkulös infiziertes Gewebe nachweisen zu können. Nach Ansicht v. Wassermanns spielen ähnlich wie bei der Syphilis, so auch bei der Tuberkulose Lipide für das Zustandekommen der Komplementbindungsreaktion eine hervorragende Rolle. Das Serum tuberkulöser erwies sich ebenso wie Luesserum als ausgesprochen lipophil. Die von E. Weil und H. Braun zuerst geäußerte Ansicht, daß die lipophile Natur des Syphilisserums im Zusammenhange mit dem Zerfall und der Resorption erkrankten Gewebes stehe, findet bei v. Wassermann nunmehr ihre Würdigung. Analog den Luesantigenen zeigte sich nämlich, daß ein Tuberkuloseantigen neben rein spezifischen Leibesbestandteilen des Tuberkelbacillus eine gewisse bestimmte Menge Phosphatide enthalten muß, um mit dem Serum tuberkulös erkrankter Individuen im Komplementbindungsversuch reaktionsfähig zu sein.

v. Wassermann stellte sich in folgender Weise ein spezifisches Tuberkuloseantigen her: 4—6 Wochen alte, auf Hirnglycerinagar gut gewachsene menschliche Tuberkelbacillen wurden mit einer geringen Menge tetrahydriertem Naphthalin („Tetralin“) im Achatmörser fein verrieben, der entstehende Brei in 200 ccm

<sup>1)</sup> A. v. Wassermann: Über experimentelle Grundlagen für eine spezifische Serodiagnostik auf aktive Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10, S. 303.

Tetralin suspendiert, sterile Glasperlen zugefügt und die Suspension unter täglichem 1—2stündigem Schütteln so lange bei 37° belassen, bis die durch das Tetralin aufgeschlossenen Bacillen bei der Färbung nach Ziehl als amorphe, blau gefärbte Masse erschienen. Die völlige Aufschließung trat auf diese Weise meist nach 4—6 Wochen, häufig jedoch erst nach längerer Einwirkung und Erneuerung des Tetralins ein. Die aufgeschlossene Bakterienmasse wurde dann abzentrifugiert, mit Äther mehrmals gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

Ein mit dieser Bakterienmasse immunisierter Hammel bildete Antikörper sowohl gegenüber einer 1 proz. Kochsalzaufschwemmung tetralinierter Tuberkelbacillenmasse wie auch gegenüber gewöhnlichen Tuberkelbacillenaufschwemmungen, sowie Alt tuberkulin. Ebenso lieferte ein zweiter Hammel, welcher mit abgetöteten Tuberkelbacillen immunisiert wurde, mit dem Tetralintuberkelbacillenpräparat komplementablenkendes Serum. Die Tetralinbehandlung hatte also die antigenen Eigenschaften der Tuberkelbacillensubstanz nicht beseitigt. Dagegen erwiesen sich die tetralinisierten Tuberkelbacillen im Komplementbindungsversuch mit dem Serum tuberkulös erkrankter Menschen als unwirksam.

Es besteht also ein prinzipieller Unterschied in dem Verhalten des Serums tuberkulös erkrankter und mit abgetöteten Tuberkelbacillen künstlich immunisierter Individuen, den v. Wassermann auf das Vorhandensein bzw. Fehlen tuberkulöser Herde im Organismus bezieht. Er nimmt an, daß bei Tuberkulösen das spezifisch erkrankte fettreiche Gewebe, solange es biologisch reaktionsfähig ist, die Bildung von Lipoidantikörpern bewirkt. v. Wassermann glaubt daher, daß gegenüber dem Serum des gesunden, mit abgetöteten Tuberkelbacillen vorbehandelten Organismus, welcher kein tuberkulöses Gewebe besitzt, das Serum des tuberkulös erkrankten Organismus allem Anschein nach mehr Lipoide im Antigen benötigt, um eine positive serodiagnostische Reaktion zu ergeben. Er kommt also zu dem Schluß, daß ebenso wie bei der Syphilis, so auch bei der Tuberkulose zum Zustandekommen der Komplementbindung eine lipophile Komponente im Antigen notwendig sei. Während nach seiner Ansicht die Komplementbindungsreaktion bei Verwendung von Immuns Serum und einer tetralinisierten Tuberkelbacillenaufschwemmung als Antigen eine reine Antigenantikörperreaktion darstellt, tritt also, wie er weiter vermutet, bei Verwendung des Serums eines tuberkulös Erkrankten nur dann die Fixierung des Komplements ein, wenn in dem Gemisch außer Antigen und Antikörper noch geeignete Lipoidstoffe vorhanden sind und diese drei Komponenten zu einem Aggregat sich vereinigen.

Durch Zusatz von 0,2% Lecithin zu dem Tetralintuberkelbacillenpräparat, Abzentrifugieren und Wiederaufschwemmen der Bacillen in physiologischer Kochsalzlösung gelingt es nach den Angaben v. Wassermanns, ein brauchbares Tuberkuloseantigen zu gewinnen, welches streng spezifisch wirksam ist und vor den bisherigen Antigenen den Vorzug besitzen soll, daß es auch mit Luesseris stets negativ reagiert. Wurde zu dem Lecithin außerdem noch Cholesterin hinzugefügt, so wirkte das Antigen noch stärker, wurde jedoch auch empfindlicher gegenüber Luesseris. Lecithin allein und mit Lecithin beladene Diphtheriebacillenaufschwemmungen erwiesen sich im Komplementbindungsversuch mit Seris Tuberkulöser als unwirksam. Daraus geht hervor, daß bei der Tuberkulose

im Gegensatz zur Syphilis das Lipoid allein nicht reagiert, „sondern außer diesem noch eine andere Komponente im Antigen“ nötig ist, „die optimal im Tuberkelbacillenprotoplasma enthalten ist“.

Während nach v. Wassermann die durch Tetralinaufschließung gewonnene Tuberkelbacillensubstanz in vivo die stärkste Tuberkulinwirkung besitzt und sogar bei tuberkulös infizierten Meerschweinchen angeblich mit therapeutisch gutem Erfolge zur Immunisierung verwandt wurde, wirkt der Zusatz von Lipoiden zu dem Antigen, welches für die Verwendung in vitro bestimmt ist, gleichsam als „Verstärker“. Durch den nachträglichen Zusatz einer bestimmten Menge Lipoid ist es nach v. Wassermann möglich, die Wirksamkeit des Antigens quantitativ derart zu regulieren, daß es lediglich mit dem Serum Tuberkulöser positiv reagiert. Hierin sieht v. Wassermann einen Vorteil seines Antigens gegenüber den von Besredka und Boquet und Nègre angegebenen Antigenen, in welchen die Menge der wirksamen Lipide schwankend sein müsse. Bei dem Besredka-Antigen liefert nach Ansicht v. Wassermanns das im Nährboden vorhandene Eigelb, bei dem Methylalkoholextrakt von Boquet und Nègre die aus dem Tuberkelbacillus selbst extrahierten fettähnlichen Stoffe die für das Zustandekommen der Komplementbindungsreaktion mit dem Serum tuberkulös Erkrankter notwendige lipophile Komponente.

Die bisherigen klinischen Erfolge, über welche v. Wassermann berichtet, unterscheiden sich von den in dieser Abhandlung dargelegten Erfahrungen mit anderen Antigenen wie gesagt hauptsächlich dadurch, daß es v. Wassermann angeblich gelang, durch austitrierten Lecithinzusatz die unspezifische Komponente, welche die bisherigen Tuberkuloseantigene gegenüber Luesseris fast durchweg besaßen, auszuschalten. Sollte sich diese Angabe im Laufe der weiteren Anwendung des Wassermannschen Tuberkuloseantigens in der Klinik der Tuberkulose als Tatsache erweisen, so wäre damit ein sehr hinderliches Moment in der Serodiagnostik der Tuberkulose überwunden. Jedenfalls zeigt die Wassermannsche Publikation, daß die Bearbeitung dieses in Deutschland so lange vernachlässigten Forschungsgebietes nunmehr wieder in Angriff genommen wird, und ich hoffe deswegen um so mehr, daß meine Zusammenstellung der bisherigen Ergebnisse der Serodiagnostik der durch säurefeste Bakterien verursachten Erkrankungen des Menschen für die Weiterarbeit von Nutzen sein wird.

### Literatur.

(Bis Ende 1922.)

- Adam: Tuberkelbacillen-Partialantigene bei Lupus. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 31, S. 303. 1914.
- Adler, H.: Beiträge zur Frage der Tuberkulinwirkung. Med. Klin. 1922. Nr. 30, S. 967.
- Aitoff, Marguerite: Rapports entre la réaction de fixation et celle d'agglutination dans la tuberculose. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 1125. 1922.
- Åkerberg, H., Almkvist, J. u. J. Jundell: Weitere Beobachtungen über Wassermanns Serumreaktion bei Lepra. Lepra Bibl. intern. Bd. 9, S. 79. 1910.
- Alexandrescu, J.: Lepra sobolanilor si relaturnite ei cu lepra humana. (Die Rattenlepra und ihre Beziehungen zur Menschenlepra.) Thèse de Jassi (Rumänien) 1908.
- Alder, A.: Anhaltspunkte für die Prognosestellung der Lungentuberkulose aus refraktometrischen und viscosimetrischen Serumuntersuchungen. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 31, S. 10. 1919.

- Altstaedt, E.: (1) Untersuchungen mit Muchschen Partialantigenen am Menschen. 4. Ergänzungsb. d. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. S. 149. 1913.
- (2): Zur Behandlung der Tuberculose nach Deyke-Much. Brauers Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Jub.-Heft. 1914.
- Amrein, O.: Über klinische und biologische Heilung der Tuberculose. Immunitätsproben und Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 35, S. 259. 1921.
- Andrus, P. M.: A clinical study of 289 serum reactions with tuberculo-antigens. Americ. rev. of tubercul. Bd. 6, S. 694. 1922.
- Arloing, F.: Existe-t-il un rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums se rapportants à la tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 1428. 1902.
- Arloing, F. et R. Biot (1): Anticorps et antigènes divers du sérum des tuberculeux. Intérêt de leur recherche. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 382. 1914.
- (2): Recherche des antigènes et des anticorps dans l'urine des tuberculeux par la méthode de fixation du complément. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 515. 1914.
- (3): Sur la fixation du complément chez les tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82. S. 133. 1919.
- (4): Remarques sur les modalités et l'emploi de la réaction de fixation du complément dans la tuberculose. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 404. 1921.
- Arloing, F. u. De bobourg: Etude sur l'ophthalmo-réaction à la tuberculine et la séro-réaction agglutinante bacillaire. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 10, S. 99. 1908.
- Arloing, F. et L. Langeron (1): Observations sur la valeur pratique de la réaction de Besredka dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Rev. de la tubercul. Bd. 3, S. 431. 1922.
- (2): Réaction de fixation du complément pratiqué avec l'antigène de Besredka sur le liquide céphalo-rachidien. Rev. de la tubercul. Bd. 3, S. 434. 1922.
- (3): Sur la signification diagnostique de la réaction de fixation du complément pratiqué avec l'antigène de Besredka, dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien. Conséquences cliniques. Lyon méd. Bd. 131, S. 1036. 1922.
- Arloing, S. (1): Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 126, S. 1318. 1898.
- (2): Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. 4. Congr. de méd. interne, Montpellier 1898 und Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 126, S. 1319. 1898.
- (3): Apparition dans le sérum sanguin sous l'influence des produits chimiques d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 126, S. 1550. 1898.
- (4): Du diagnostic de tuberculose par la séro-agglutination. Congr. internat. de Paris, Aug. 1900.
- (5): Sérodiagnostic de la tuberculose sur les animaux de l'espèce bovine. Journ. de méd. vét. et de zoot. 1900, S. 449.
- Arloing, S. et P. Courmont (1): De l'obtention des cultures du bacille de Koch, les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin des tuberculeux. Congr. pour l'étude de la tuberculose, Paris 1898, S. 583; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 127, S. 312. 1898; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 51, Nr. 27. 1899.
- (2): Etude sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin de l'homme. Congr. pour l'étude de la tuberculose Paris 1898, S. 586; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 127, S. 425. 1898.
- (3): Recherche et valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch (séro-diagnostic de la tuberculose). Bericht üb. d. Berliner Tuberkulose-Kongreß 1899, S. 229.
- (4): De l'agglutination du bacille de Koch; application au séro-diagnostic de la tuberculose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 1, H. 1 u. 2, 1900.
- (5): Sur la valeur de la séro diagnose pour la diagnose précoce de la tuberculose. Presse méd. 1900, Nr. 73.
- (6): Über den Wert der Serumreaktion für die frühzeitige Diagnose der Tuberculose. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 48, S. 766.

- Arloing, S. et P. Courmont (7): Technique et résultats du séro-diagnostic de la tuberculose. Congr. contre la tuberculose à Londres.
- (8): Le séro-diagnostic de la tuberculose. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1900, S. 1467.
- (9): Etude de l'influence chez le chien d'une inoculation de bacilles de Koch très virulents sur le pouvoir agglutinant déterminé par une première inoculation de bacilles atténués. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1900. S. 1025.
- (10): Des causes qui modifient le développement du pouvoir agglutinant dans le sang des sujets rendus expérimentalement tuberculeux. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1900, S. 82.
- (11): De l'action du froid et des antiseptiques sur la conservation des cultures homogènes de bacilles tuberculeux destinés à l'agglutination. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1901, S. 1093.
- (12): Technique du séro-diagnostic. Prov. méd. Mai 1902; cit. nach Courmont u. Pottet
- (13): Les sérums agglutinants le bacille d'Eberth ont-ils la même action sur le bacille de Koch? Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1903. Nr. 4, S. 701.
- (14): Agglutination comparé des cultures homogènes de tuberculose humaine et bovine par les sérums obtenus en inoculant de ces cultures. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 454. 1904.
- (15): Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose. Agglutination des cultures d'origines diverses (humaine, bovine, aviaire) par les sérums des hommes ou des bovidés tuberculeux. Rev. de la tubercul. Sér. 2, I, Nr. 3, S. 133. 1904.
- (16): Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène des différents types de bacilles tuberculeux en cultures homogènes. Rev. de la tubercul. Sér. 2, I, Nr. 5, S. 329. 1904.
- Arloing, W., Bayle u. Dumarest: Rapports entre la séro-agglutination, la localisation anatomique et l'évolution de la tuberculose chez l'homme. Rev. de la tubercul. Sér. 2. Bd. 4, Nr. 6, S. 435. 1907.
- Armand-Delille, P.-F. (1): Déviation du complément à la tuberculine et cuti-réaction. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 706. 1909.
- (2): Méthode simplifiée de déviation du complément à la tuberculine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 155. 1909.
- (3): Techniques du diagnostic par la méthode de déviation du complément. Masson & Co. 1911 (1. Auflage).
- (4): Les anticorps tuberculeux. Les résultats fournis par leur recherche dans le sérum des malades et leur signification. Bull. méd. Bd. 35, S. 866. 1921.
- Armand-Delille, P.-F., P. Hillemand u. Ch. Lestocquoy: Etude sur les anticorps tuberculeux, au moyen de l'antigène méthylique. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 389. 1921.
- (2): Abaissement de la teneur en anticorps tuberculeux du sérum des malades sous l'influence des injections sous-cutanées d'oxygène. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 307. 1921; Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 60, Nov. 1921.
- (3): Diminution des anticorps dans le sérum après pneumothorax artificiel. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 86, S. 264. 1921.
- (4): Variations de la teneur en anticorps du sérum chez les tuberculeux pulmonaires. Cpt. rend. des séances de la Soc. de biol. Bd. 86, S. 780. 1922.
- (5): Recherches sur la valeur diagnostique et pronostique des anticorps tuberculeux. Bull. et mêm. de la soc. méd. des hôp. de Paris Bd. 38, S. 883. 1922.
- (6): Contribution à l'étude des anticorps tuberculeux. Ann. de méd. 1922, S. 313.
- (7): Le diagnostic de la tuberculose évolutive par la réaction de déviation du complément est-il actuellement possible? Presse méd. Bd. 30, S. 742. 1922.
- Armand-Delille, P.-F. u. L. Nègre: Techniques du diagnostic par la méthode de déviation du complément de Bordet et Gengou. Masson & Co. (2. Auflage) 1922.
- Armand-Delille, Rist & Vaucher: Valeur comparée de la déviation du complément chez le tuberculeux avec la tuberculine brute et les antigènes de Calmette. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 791. 1913.
- Ascoli et de Gregorio: L'agglutinazione dei bacilli tubercolari. II Policlinico 1902.
- ABmann, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Ophthalmoreaktion, thermische Tuberkulinprobe, Intracutanreaktion, das Komplementbindungsverfahren und die Cobra-

- giffhämolyse nach Calmette mit besonderer Berücksichtigung der Spezifität der Tuberkulinreaktion namentlich bei der Augenprobe. Inaug.-Diss. Bern 1910. Dresden: Hugo Schumann. 1910.
- Auché et Portmann: Réaction de l'antigène appliquée à l'étude des différents types de bacilles tuberculeux et à celles des laits tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 73. 1913.
- Aviragnet, E. C., L. Goldenberg et J. Peignaux: Recherches sur la valeur du séro-diagnostic de la tuberculose chez l'enfant par l'antigène de Besredka. Presse méd. Bd. 30, S. 876. 1922.
- Axamit, O.: Bakterienextrakt und Komplementablenkung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 42, S. 349 u. 450. 1906.
- de Azua, J. et S. J. Covisa: Séro-diagnostic de la lèpre par l'emploi comme antigène de l'extrait alcoolique de foie syphilitique. Lepra Bibl. internat. Bd. 9, S. 143. 1910.
- Babes, V. (1): Sur la signification de la réaction des lépreux à la tuberculine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 641. 1909.
- (2): Au sujet de la réaction des lépreux à la tuberculine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 411. 1909.
- (3): Sur des réactions réputées comme spécifiques dans la lèpre. Mitt. u. Verhandl. d. II. Internat. Lepra-Konf. Bergen, Bd. 3, S. 321. 1909.
- (4): Über spezifische Reaktionen bei Lepra. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Orig., Bd. 7, S. 578. 1910.
- Babes, V. et Vl. Busila (1): L'extrait éthéré de lépromes gardés depuis années dans l'alcool comme antigène lépreux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 817. 1909.
- (2): Etude sur les rapports qui existent entre les antigènes et les anticorps syphilitiques, tuberculeux et lépreux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 181. 1910.
- (3): L'extrait éthéré des bacilles acido-résistants comme antigène. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 69, S. 91. 1910.
- Bach, V.: Systematische Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Komplementbindungsmethode für die Serumdiagnose der Tuberculose des Rindes. Inaug.-Diss. Leipzig 1909.
- Baermann, G. und N. Wetter: Die Wassermann-Neißer-Brucksche Reaktion in den Tropen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 41, S. 2131. 1919.
- Bail, O.: Über die Agglutinationswirkung des normalen Rinderserums. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 51, S. 170. 1909.
- Baldwin, E. R.: Experimental studies on the blood-serum of cows immunised against tuberculosis. „Sensibilization“ of living tubercle bacilli. Arch. f. internal med. Bd. 13, S. 682, 1914.
- Bandelier und Roepke (1): Die Klinik der Tuberculose. 4. Aufl. Bd. 1, S. 138/139. 1920.
- (2): Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberculose. Leipzig: C. Kabitsch. 1922.
- Bang, O. und C. W. Andersen: Einige Untersuchungen über komplementbindende Antistoffe bei experimenteller und spontaner Tuberculose, sowie bei paratuberkulöser Darm-entzündung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 69, S. 517. 1913.
- Bass, A.: Séro-diagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1261. 1920.
- Bauer, J. (1): Über Komplementablenkung bei der Tuberculose der Kinder. 80. Vers. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte 1908, Cöln.
- (2): Über den Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung der Tuberculose. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2, S. 71.
- (3): Über Immunitätsvorgänge bei der Tuberculose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 13, S. 383. 1909.
- (4): Über das Problem der Tuberkulinreaktion. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul., 3. Ergänzungsband S. 8. 1912.
- Bauer, J. und St. Engel: Klinische und experimentelle Studien zur Pathologie und Therapie der Tuberculose im Kindesalter. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 13, S. 245. 1909.

- Bauer, R. und G. Meier: Zur Technik und klinischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1908. Nr. 51, S. 1765.
- Baum, F. und M. Schumann: Beiträge zur Serodiagnose der aktiven Tuberkulose. *Fortschr. d. Med.* Bd. 40, S. 567. 1922.
- Baumgärtel, Tr.: Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung. *Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie* Bd. 5, S. 475. 1922.
- Bates, L. B.: Wassermann-test in the tropics. *Arch. of intern. med.* Bd. 10, S. 470. 1912.
- Bayon, H.: Leprosy: a perspective of the results of experimental studies of the disease. *Ann. of trop. med. a. parasitol.* Bd. 9, S. 1. 1915.
- Beck, M. und L. Rabinowitsch (1): Über den Wert der Courmontschen Serumreaktion für die Frühdiagnose der Tuberkulose. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1900. Nr. 25, S. 400.
- (2): Weitere Untersuchungen über den Wert der Arloing-Courmontschen Serumreaktion bei Tuberkulose, speziell bei Rindertuberkulose. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1901. Nr. 10, S. 145.
- (3): Über den Wert und die Bedeutung der Arloing-Courmontschen Serumreaktion, besonders in bezug auf die frühzeitige Erkennung der Rindertuberkulose. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 37, S. 205. 1901.
- v. Behring, E.: Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin: Hirschwald 1912.
- Belonowski (cit. nach Bogolomez). *Charkow med. Journ.* Bd. 7, Nr. 5. 1909.
- Belot, J.: Le diagnostic de la nature tuberculeuse de l'adénopathie trachéobronchique de l'enfant. *Arch. de méd. des enfants* Bd. 25, S. 537. 1922.
- Bendix, E.: Zur Serodiagnose der Tuberkulose. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1900. Nr. 14, S. 224.
- Beraneck (1): Sur les tuberculines. *Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 137, S. 889. 1903.
- (2): Une nouvelle tuberculine. *Rev. méd. de la Suisse rom.* 1905. Nr. 10.
- Bergeron, A.: (1) Recherches sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 67, S. 588. 1909.
- (2): La réaction de Marmorek est-elle une fixation vraie du complément? *Presse méd.* 1910; Nr. 1. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 70, S. 176. 1911.
- Bergeron, A. et R. Letulle: La valeur de la réaction de fixation du complément dans le diagnostic précoce de la tuberculose. *Rev. de la tubercul.* Bd. 1, S. 246. 1920.
- Bermbach, P. (1): Blutuntersuchungen auf Tuberkulose-Immunkörper. *Zeitschr. f. Tuberkul.* Bd. 12, S. 184. 1908; Bd. 13, S. 97 u. S. 193. 1908.
- (2): Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Bordetschen und Pirquetschen Reaktion. *Zeitschr. f. Tuberkul.* Bd. 14, S. 491. 1909.
- Bernard, L. et J. Valtis: Réaction de fixation et tuberculose. *Rev. de la tubercul.* Bd. 3, S. 170. 1922.
- Bertarelli, E. (1): Können die Stoffe des Tuberkels von den Antikörpern des Tuberkelbacillus unabhängige Antikörper bilden: *Rev. d'igiene e san. publ.* 1907, S. 417; *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, Bd. 45, S. 62. 1908.
- (2): Über die Immunisierung des gesunden Menschen mit Kochschem Tuberkulin. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, Bd. 48, S. 353. 1909.
- Bertarelli, E. u. L. Datta: Experimentelle Untersuchungen über Antituberkulin. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, Bd. 58, S. 152. 1911.
- Besredka, A. (1): Etude sur le bacille tuberculeux. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 156, S. 1633. 1913. *Presse méd.* 1914/15, S. 219.
- (2): Über die Fixationsreaktion bei Tuberkulose der Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.*, Bd. 21, S. 77. 1914.
- (3): Culture des bacilles tuberculeux dans du jaune d'oeuf. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 35, S. 291. 1921.
- Besredka, A. et F. Jupille (1): Le bouillon à l'oeuf. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 27, S. 1009. 1913.
- (2): Ein neuer Nährboden für Tuberkelbacillen. *Zeitschr. f. Tuberkul.* Bd. 21, S. 53. 1913.
- (3): De la valeur de la réaction de fixation au cours de la tuberculose. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 76, S. 197. 1914.

- Besredka, A. et F. Jupille (4): Du pouvoir antihémolytique propre du sérum chez les cobayes tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 638. 1914.
- Besredka, A. et J. Manoukhine: De la réaction de fixation chez les tuberculeux. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 28, S. 569. 1914.
- Beumer, H. (1): Zur Frage antigener Fettwirkungen. Biochem. Zeitschr. Bd. 121, S. 127. 1921.
- (2): zit. bei Falkenheim und György, Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 19, H. 6. Orig.
- Bezanson, F. u. A. Bergeron: Valeur pratique de la réaction de fixation aux antigènes tuberculeux. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 395. 1921.
- Bezanson, F. et H. de Serbonnes (1): Remarques sur le pouvoir antagoniste du sérum normal et des diverses substances qui entrent en jeu au cours de la réaction de fixation. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 531. 1909.
- (2): Étude sur les anticorps tuberculeux. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 11, Nr. 6. 1909; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 548. 1909.
- (3): Recherches sur les anticorps tuberculeux. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1909, S. 1097.
- Biehler, R.: Diskussionsbemerkung. Mitt. u. Verhandl. d. 2. internat. Lepra-Konf. Bergen Bd. 3, S. 373. 1909.
- Biehler, R. und J. Eliasberg: Komplementbindung bei Lepra mit leprösem Antigen. Dtsch. med. Wochenschr. 1911; Nr. 7, S. 304. Lepra-Bibl. internat. Bd. 9, S. 207. 1910.
- Bierbaum, K. und G. Berdel: Die Diagnose der Rindertuberkulose mittels der Komplementbindungsreaktion nach der Methode von Hammer. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 21, S. 249. 1914.
- Biot, R. (1): Modifications de la technique de la réaction de fixation dans la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 380. 1914.
- (2): Recherche des antigènes et des anticorps dans le sérum et l'urine des tuberculeux. Dosage de l'alexine. Essai sur la valeur clinique de ces réactions. Paris: Poinat 1914.
- Bloombergh, H. D.: The Wassermann reaction in syphilis, leprosy and yaws. Philippine Journ. of science, Serie B, Bd. 6, S. 335. 1911.
- Boas, H.: Die Wassermannsche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung ihrer klinischen Verwertbarkeit. Berlin: Karger 1914.
- Boecker, E. (1): Über das Wachstum von Tuberkelbacillen in eidotterhaltigen flüssigen Nährböden. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 344. 1922.
- Boëz, L. et E. Duhot: La réaction de fixation avec les antigènes de Calmette et Massol et le pronostic de la tuberculose pulmonaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 559. 1919.
- van Bogaert et Klynens: Diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 1, S. 44 u. 194. 1900.
- Bogolomez, A.: Über die Lipoidanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 5, S. 121. 1910.
- Bonacorsi, Lina (1): Supra una nuova sieroreazione per la diagnosi della tubercolosi. Gion. di clin. med., Parma Bd. 3, S. 241. 1922.
- Bongert, J.: Bakteriologische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der experimentell-ätiologischen Forschung, Immunitätslehre und der Schutzimpfungen. Für Tierärzte usw. Berlin: 5. neubearb. Auflage R. Schoetz 1919.
- Bonome, A.: Präcipitinreaktion als diagnostisches Mittel der Tuberkulose und zur Differenzierung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 43, S. 391. 1907.
- Boquet, A. et L. Nègre (1): Valeur antigène des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux et des émulsions de bacilles tuberculeux biliés. Rev. de la tubercul. Bd. 1, S. 257. 1920.
- (2): Valeur antigène comparative des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux et des microbes divers. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 900. 1920.
- (3): Mode de préparation et pouvoir antigène des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 922. 1920.
- (4): Sur le pouvoir antigène des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 76. 1921.
- (5): Recherches sur la valeur antigène des émulsions bacillaires et des extraits éthyliques et méthyliques de bacilles tuberculeux. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 300. 1921.



- Boquet, A. et L. Nègre (6): Sur la recherche des anticorps tuberculeux par les extraits méthyliques de bacilles de Koch. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 366. 1921.
- (7): Sur la propriété antigène in vivo des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 581. 1922.
- (8): Sur les propriétés antigènes des extraits alcool-méthyliques de bacilles de Koch et des léciithines. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 717. 1922.
- Bordet, J. et O. Gengou (1): Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 15, S. 289. 1907.
- (2): Les sensibilisatrices du bacille tuberculeux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 137, S. 351. 1903.
- Borissjak, A. N., N. O. Sieber und G. J. Metalnikow: Zur Frage von der Immunisation gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 12, S. 65. 1911.
- Borrel, A. et L. Boëz: Antigène tuberculeux spécifique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1130. 1920.
- Bouveyron, A.: Action de réactifs précipitants sur la tuberculine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 236. 1922.
- Braun, H.: Über den Nachweis der Antigene mittels der Komplementfixationsmethode. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 48, S. 1535.
- Bredow: Über Typhusagglutination mit Seris Tuberkulöser. Inaug.-Diss. Würzburg, zit. bei O. Roth.
- Breton, M. et E. Duhot: La réaction de fixation par les techniques de Calmette et Massol et ses applications à la clinique. Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 17, S. 753. 1919.
- Breton, M., L. Massol et J. Minet: Mesure du pouvoir alexique au cours de divers états pathologiques et particulièrement au cours de la tuberculose pulmonaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 576. 1909.
- Brickert: Über die Verwertbarkeit der Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose. Inaug.-Diss. Hannover 1913.
- de Brito Fontes, A.: La réaction de fixation du complément avec le sérum de lépreux et de l'antigène tuberculeux de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 331. 1922.
- Brocq-Rousseau, Urbain et Cauchemez: La réaction du déviation du complément au moyen de l'antigène de Besredka, appliquée au diagnostic de la tuberculose bovine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 502. 1922.
- Bronfenbrenner, J. (1): Über die Spezifität der Komplementbindung bei experimenteller Tuberkulose. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 11. S. 92. 1914.
- (2): Über den klinischen Wert der Serumhautreaktion bei Tuberkulose. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 11, S. 180. 1914.
- (3): The complement deviation test with Besredka's tuberculin and the occurrence of tuberculosis among syphilitics as diagnosed by this test. Arch. of intern. med. Bd. 14, S. 786. 1914.
- (4): Science Bd. 39, S. 804. 1914. (cit. nach Bronfenbrenner Nr. 3).
- (5): Serologische Studien über Komplementfixation bei Tuberkulose mit Besredkas Antigen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 23, S. 231. 1915.
- (6): On the complement fixation test in tuberculosis with Besredka's antigen. Journ. of laborat. a. clin. med. 1917, III, S. 50.
- Bronfenbrenner, J., C. Kahn, H. Morris, J. Rockmann and M. Kahn: Further studies of biological methods for the diagnosis of tuberculosis. Arch. of intern. med. Bd. 17, S. 192. 1916.
- Bronfenbrenner, J. and J. Rockmann: Further studies on Besredka's tuberculin. Biochem. Bull. Bd. 3, S. 381. 1914.
- Bronfenbrenner, J. and M. J. Schlesinger: On new methods of serum diagnosis of tuberculosis. Trans. 11. meeting nat. assoc. study and prev. tuberculosis 1916, S. 225 (cit. bei v. Wedel).
- Brown, L. and S. A. Petroff: The clinical value of complement fixation in pulmonary tuberculosis based on a study of 540 cases. Americ. review of tuberculosis 1918. II, S. 525.

- Bruck, C. (1): Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wochenschrift 1906, Nr. 24, S. 945.  
 — (2): Die Serodiagnostik der Syphilis. Berlin: Julius Springer 1909.
- Bruck, C. und E. Geßner: Über Serumuntersuchungen bei Lepra. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 13, S. 589.
- Buard, G. (1): De la séro-réaction tuberculeuse; cultures du bacille agglutinable; étude spéciale chez l'enfant. Thèse Bordeaux 1899.  
 — (2): Sur la séro-réaction tuberculeuse. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 2, Nr. 5. 1900.  
 — (3): Le diagnostic précoce de la tuberculose et la séro-réaction tuberculeuse. Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux, Juni 1901.  
 — (4): De la séro-réaction comme moyen de diagnostic de la tuberculose; son application au cas de tuberculose chirurgicale. Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux, Juli 1901.
- Bürger, M. und B. Möllers (1): Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tuberkelbacillenfette. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 51, S. 1573.  
 — (2): Über den antigenen Charakter der Tuberkelbacillenfette. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 37, S. 820.
- Bundschuh, K.: Kann man in einem gesunden Tier Tuberkulose-Antikörper erzeugen? Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 73, S. 427. 1913.
- Burns, F., H. Slack, Ph. Castleman et K. Bailly: Application of the complement fixation test to tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 68, S. 1386. 1917.
- Butler and Mefferd: The antibodies in tuberculosis and their relation to the tuberculin-inoculation and vaccination. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 53, Nr. 25. 1909.
- Caffarena: Über agglutinierende Eigenschaften des Pferdeserums gegenüber dem Tuberkelbacillus. Kongr. f. inn. Med. Rom 1902. Ref.: Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 2, S. 90.
- Calmette, A. (1): Les nouveaux procédés de diagnostic précoce de l'infection tuberculeuse. Rev. d'hyg. et de pol. sanit. 1908, S. 817.  
 — (2): Neue Methoden zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 40, S. 1707.  
 — (3): La thérapeutique spécifique active de la tuberculose. Rev. d'hyg. et de pol. san. Bd. 34, S. 366. 1912.  
 — (4): L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Paris: Masson 1920.
- Calmette, A. et C. Guérin (1): Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans l'organisme des vaccinés. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 27, S. 162. 1913.  
 — (2): Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse chez les bovidés. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 28, S. 329. 1914.
- Calmette, A. et L. Massol (1): Sur la précipitation des tuberculines par les sérums d'animaux immunisés contre la tuberculose. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 149, S. 760. 1909.  
 — (2): Sur les conditions d'obtention de la réaction de déviation de l'alexine (Bordet-Gengou) avec les antigènes et les anticorps tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 528. 1909.  
 — (3): Sur la préparation de sérums riches en anticorps antituberculeux par injections répétées de tuberculines antigènes; leurs propriétés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 48. 1910.  
 — (4): Sur une nouvelle réaction masquant dans les sérums la présence des anticorps tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 224. 1910.  
 — (5): Sur les réactions de précipitation des sérums de tuberculeux et des sérums d'animaux hyperimmunisés contre la tuberculose en présence des tuberculines. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 151, S. 285. 1910.  
 — (6): Anticorps et antigènes tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 191. 1911.  
 — (7): Sur la préparation des antigènes tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 341. 1911.

- Calmette, A. et L. Massol (8): Sur la fonction antigène des tuberculines. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 153, S. 420. 1911.
- (9): Détermination du pouvoir antigène des divers tuberculines et titrages des sensibilisatrices ou anticorps des sérums de tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 15. 1912.
- (10): Antigènes et anticorps tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 120. 1912.
- (11): Antigènes et anticorps tuberculeux. Réaction d'inhibition. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 160. 1913.
- (12): Peut-on attribuer l'action anticomplémentaire de certains sérums à la présence d'un antigène et de l'anticorps correspondant? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 138. 1914.
- (13): Contribution à l'étude de la réaction de fixation de Bordet-Gengou au cours de l'infection et de l'immunisation tuberculeuse. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 28, S. 338. 1914.
- (14): Les anticorps tuberculeux et leur rôle dans la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse. Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 14, S. 33, 65 u. 97. 1916.
- Calmette, A., L. Massol et M. Breton (1): La réaction d'activation du venin de Cobra et la recherche des anticorps (Bordet-Gengou) dans le sérum et dans le lait des sujets tuberculeux ou suspects de tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 648. 1908.
- (2): Sur les propriétés lécithinophiles du bacille tuberculeux et de la tuberculine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 146, S. 676. 1908.
- Calmette, A., L. Massol et C. Guérin: Sur les propriétés activantes des sérums d'animaux sains et d'animaux tuberculeux ou tuberculins à l'égard du venin de Cobra. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 146, S. 1076. 1908.
- Calmette, A., L. Massol et A. Mezie (1): Recherche et dosage des sensibilisatrices tuberculeuses ou anticorps aux cours de la tuberculino-thérapie par diverses tuberculines. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 122. 1912.
- (2): Classification des sérums d'hommes tuberculeux d'après la nature de leurs anticorps. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 193. 1912.
- Calmette, A., L. Nègre et A. Boquet: Sur les sensibilisatrices tuberculeuses. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 173, S. 959. 1921.
- Camus, J. et P. Pagniez: Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 734. 1901.
- Carapelle, E.: Sull' affinità reciproca delle tuberculine preparate con bacilli tubercolari tipo umano, aviario, dei pesci, della Rabinowitsch. Biochem. e terap. sperim. Bd. 3, S. 357. 1912. Ref.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. Infektionskrankh. Bd. 6, Ref. S. 874. 1912.
- Caro, A.: Serodiagnostik der Tuberkulose durch Komplementfixierungsreaktion. Rev. méd. de Sevilla Bd. 40, S. 13. 1921. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforschung Bd. 16, S. 524. 1921.
- Carpi, U.: Reazioni immunitaria nella cura della tubercolosi polmonare col pneumotorace artificiale. Rif. med. Bd. 37, S. 75. 1921.
- Carrère, L.: La méthode de la déviation du complément appliquée au diagnostic de la tuberculose oculaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 696. 1921.
- Carrière, G.: Le sérodiagnostic de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 746. 1901.
- Casagrandi: Atti Soc. Lausisiana 1902, 11. Genn.
- Caulfeild, A. W. H. (1): Factors in the interpretation of the inhibitive and fixation serum reactions in pulmonary tuberculosis. Proc. of the roy. soc. of London (B) Bd. 84, S. 373. 1911.
- (2): Preliminary report upon the injection of rabbits with protein-free (tuberculo) antigen and antiserum mixtures. Proc. of the roy. soc. of London (B) Bd. 84, S. 390. 1911.
- (3): Correlation of clinical progress with the results of immunological studies in pulmonary tuberculosis. Arch. of intern. med. Bd. 8, S. 1309. 1911.
- (4): Additional diagnostic methods for cases of suspected intraocular tuberculosis. Americ. review of tubercul. Bd. 5, S. 253. 1921.

- Caulfeild, A. W. H. and J. C. Beatty: Investigations in pulmonary tuberculosis. *Journ. of med. research* Bd. 24, S. 101. 1911.
- Centraal-Laboratorium voor de Volksgezondheid over het Jaar 1920. Verslag van de Verrichtingen van het... Complementbindings reaktie bij Tuberkulose volgens Hekman.
- Čepulič, Vl. (1): Biologische Verwandtschaft des Schildkrötentuberkelbacillus mit anderen Säurefesten. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 46, S. 430. 1921.
- (2): Zur Prüfung der Blutimmunität bei Tuberkulose. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 46, S. 462. 1921.
- Chamberlain: The study of tropical diseases in Philippine Islands. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 58, S. 998. 1912.
- Christensen, E. (1): Tuberkelbacillenagglutination. *Med. Klin.* 1922, Nr. 16, S. 502.
- Christian, M. und St. Rosenblat: Untersuchungen über Tuberkulose-Antikörper und Immunität. *Münch. med. Wochenschr.* 1908, Nr. 39, S. 2032.
- Citron, J. (1): Über Tuberkulose-Antikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. *Berl. klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 36, S. 1135.
- (2): Die Methoden der Immunodiagnostik und der Immunotherapie und ihre praktische Verwertung. 3. Aufl. Leipzig 1919.
- Citron, J. und D. Klinkert: Über den biologischen Nachweis lipoider Substanzen durch die Komplementbindungsmethode im Blut und Harn bei Tuberkulose und deren Bedeutung. *Berl. klin. Wochenschr.* 1910, Nr. 35, S. 1614.
- Clegg, M. T.: Studies on leprosy. Absence of luetin reactions on lepers showing a positive Wassermann reaction. *Treas. dep. U. S. publ. health serv. publ. health bull.* Washington 1913, Nr. 61.
- Clément, H.: Contribution à l'étude du séro diagnostic de la tuberculose; son application aux cas de tuberculose chirurgicale. Thèse Lyon 1900.
- Cohn, S. (1): Über komplementbindende Tuberkulose-Antikörper und ihre Beziehungen zur Tuberkulinreaktion. *Berl. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 28, S. 1309.
- (2): Über die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkulose-Antikörper im Blute von Phthisikern. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 11, S. 143. 1908.
- Conti, L.: Sulla deviazione del complemento con antigeni tubercolare alcoolico nella tubercolosi, sifilide, ed affezioni varie. *Hematologica* Bd. 3, S. 67. 1922.
- Cooke, J. V. (1): Complement fixation for tuberculosis in children. *Americ. journ. of dis. of children* Bd. 21, S. 78, 1921; *Journ. of infect. dis.* Bd. 25, S. 493. 1919.
- (2): The transmission of complement-fixing substances from mother to child. *Americ. review of tubercul.* Bd. 6, S. 127. 1922.
- Corper, H. J.: Complement fixation in the diagnosis of tuberculosis. *Transact. of assoc. for study a. prev. of tubercul.* Bd. 12, S. 205. 1916; *Journ. of infect. dis.* Bd. 19, S. 315. 1916.
- Corper, H. J. and H. C. Sweaney: Complement fixation tests in tuberculosis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Bd. 68, S. 1598. 1917.
- Corvini, F.: Il complemento e la sua ricerca nella tubercolosi. *Tubercolosi* Bd. 14, S. 217. 1922.
- Courcoux, A.: La réaction de fixation dans certaines manifestations locales de la tuberculose (pleurésies, péritonites, adénopathies). *Rev. de la tubercul.* Bd. 2, S. 373. 1921.
- Courmont, P. (1): Action des épanchements séreuses tuberculeux ou non sur les cultures de bacilles de Koch en milieu liquide. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 50, S. 605. 1898.
- (2): Sérodiagnostic des épanchements tuberculeux. *Presse méd.* 1898, 11. Juni; *Congr. pour l'étude de la tuberculose* Paris 1898, S. 578.
- (3): L'agglutination du bacille de Koch par les sérosités tuberculeuses. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 52, S. 1000. 1900.
- (4): L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. *Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol.* 1900, S. 697.
- (5): Comparaison des résultats du séro-diagnostic tuberculeux et de la cytologie dans les épanchements pleuraux. *Cpt. rend. de la soc. méd. des hôp. de Lyon* 1902, Nr. 3, S. 157. *Ref.: Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.* Bd. 31, S. 647. 1902.
- (6): The agglutinating power in tuberculous patients etc. *Lancet* Bd. 2, S. 1740. 1908.

- Courmont, P. (7): Comparaison des séro-réactions d'agglutination et de déviation du complément dans la tuberculose pulmonaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 457. 1921; Rev. de la tubercul. Bd. 3, S. 168. 1922.
- Courmont, P. et A. Descos (1): Cultures liquides homogènes et mobilité des bacilles „acidorésistants“. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 1355. 1902.
- (2): De l'agglutinabilité des cultures homogènes des bacilles „acido-résistants“. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 1357. 1902.
- (3): L'agglutination des bacilles acidophiles. Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1902, Nr. 6.
- Courmont, P. et A. Dumas: Résultats comparés des séréréactions tuberculeuses (agglutination du bacille tuberculeux et réaction de déviation de complément) au cours et dans la convalescence de la fièvre typhoïde. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1391. 1922.
- Courmont, P. et H. J. Nicolas: Sérodiagnostic chez les lupiques. Méd. hôp. de Lyon 1907, cit. bei E. Löwenstein.
- Courmont, P. et M. Potet: Les bacilles acido-résistants du beurre, du lait et de la nature. Arch. de méd. expérim. I. Série, Bd. 15, S. 83. 1903.
- Craig, C. F. (1): Observations upon complement-fixation in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 150, S. 781. 1915.
- (2): The complement-fixation test in the diagnosis of tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. 1917, S. 773.
- Crampon, P.: Réaction de fixation dans la tuberculose à l'aide de l'antigène peptoné B<sup>2</sup> de Calmette e Massol. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 1025. 1922.
- Di Cristina e Leone: Fenomeni di agglutinazione nella tubercolosi umana. Biochem. e terap. sperim. Bd. 3, Nr. 5. 1911.
- Curlo, G. et L. Sivori: Contributo allo studio della immunizzazione antituberculare. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 2, Nr. 1, S. 17. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 41, S. 98. 1908.
- Currie, D. A. u. M. T. Clegg: Studies upon leprosy: immunity. U. S. public. health bull. Nr. 50. Washington 1912.
- Czastka, W.: Beziehungen der Pirquet-Reaktion zum Gehalt an Antikörpern. Perlsucht-Pirquet. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 24, S. 877.
- Damann und Stedefeder: Prüfung der von Bonome aufgestellten Präcipitinreaktion als diagnostisches Mittel und zur Differenzierung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1909, Nr. 2, S. 17.
- Daniépolu, D.: Action des albumoses sur l'organisme tuberculeux. La substance active de la tuberculine est-elle représentée par les albumoses? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 57, S. 455. 1911.
- v. Daranyi, J. (1): Blutserumreaktion auf Kolloidlabilität in Fällen von Toxinbildung, besonders bei aktiver Tuberkulose. Orvosi hetilap 1921, Nr. 47, S. 409.
- (2): Eine Reaktion der Kolloidlabilität des Serums bei Toxinbildung im Organismus, besonders bei aktiver Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 17, S. 553.
- (3): Die Bedeutung der Kolloidlabilität im Blute. Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 45, S. 885.
- Davidovics, J.: Komplementfixation bei Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 21.
- Dean, G.: Further observations on a leprosy-like disease of the rat. Journ. of hyg. Bd. 5, S. 99. 1905.
- Debains, E. et F. Jupille: Sur le sérodiagnostic de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 199. 1914; Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 29, S. 182. 1915.
- Debré, R. et J. Paraf (1): Nouvelle application de la réaction de Bordet-Gengou au diagnostic de la tuberculose. La réaction de l'antigène (1. Note) Technique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 65. 1911.
- (2): La réaction de l'antigène. Sa valeur pour le diagnostic de la nature tuberculeuse des liquides pleuraux et ascitiques (2. Note). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 169. 1911.
- (3): La réaction de l'antigène. Sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose rénale. (3. Note.) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 228. 1911.

- Debré, R. et J. Paraf (4): La réaction de l'antigène. Nouveaux résultats confirmant la valeur de cette méthode pour le diagnostic précoce de la tuberculose rénale. Réponse à Mr. Marmorek. (4. Note.) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 359. 1911.
- (5): La réaction de l'antigène. Difficulté de la réaction, (urines antihémolytiques). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 203. 1914.
- (6): La réaction de l'antigène appliquée à l'étude de certains syndromes néphritiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 326. 1914.
- (7): La réaction de l'antigène. Rev. de méd. Bd. 34, S. 1. 1914/15.
- Defalle, W.: Recherches sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 16, S. 595. 1902.
- Deilmann, O.: Über die spezifischen Stoffe des Tuberkelbacillus und anderer säurefester Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 10, S. 421. 1911.
- Dembinski, M.: Contribution à l'étude de la sensibilisatrice du bacille tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57, S. 502. 1904.
- Descos, A.: Le séro-diagnostic chez les enfants. Thèse Lyon 1902; Journ. de physiol. et de pathol. gén., 15. Juni 1903.
- Detre-Deutsch: zit. bei E. Löwenstein.
- Deycke, G.: Die Beziehungen der Lepra zur Tuberculose. Brauer, Schröder, Blumenfeld (Handbuch) Bd. 5, S. 197. 1915.
- Deycke, G. und E. Altstaedt: Anderthalb Jahre Tuberkulose-therapie nach Deycke-Much. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 40, S. 2217.
- Deycke, G. und H. Much (1): Das Problem der Immunisierung gegen Tuberculose im Meerschweinchenversuch. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 15, S. 277. 1910.
- (2): Einiges über Tuberkulin und Tuberculoseimmunität. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 3, S. 119, Nr. 4, S. 190.
- Dieterlen (s. Weber, A.): Über den Nachweis von Antistoffen gegen das Tuberkulin im Serum von tuberkulösen und nichttuberkulösen Tieren. Tuberkulosearbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt 1910, H. 10, S. 221.
- Dioudonné, A.: Zur Frühdiagnose der Tuberculose. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1900, H. 10, S. 526. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 2, S. 86.
- Dineur: zit. nach Rothamel. Bull. de l'acad. roy. de Belgique, Sept. 1898.
- Ditthorn, F.: Zur Bakteriolyse der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 34, S. 1581, 1910.
- Dubard, M.: Sur quelques propriétés nouvelles du bacille de Koch. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 50, S. 474. 1898; 4. Congr. pour l'étude de la tuberculose 1898.
- Dudgeon, L. S.: A contribution to the study of the complement fixation reaction in tuberculous animals. Journ. of hyg. Bd. 14, S. 52. 1914.
- Dudgeon, L. S., W. O. Meek and H. B. Weir (1): A preliminary inquiry as to the value of the complement fixation test in tuberculosis. Lancet Bd. 1, S. 19. 1913.
- (2): The complement fixation reaction in tuberculosis. Journ. of hyg. Bd. 14, S. 72. 1914.
- Dulaney, A. D.: Non-specific cross-fixation of complement with Wassermann and tuberculosis antigens (a preliminary note). Americ. review of tubercul. Bd. 6, S. 192. 1922.
- Duval, Ch. W. and W. H. Harris: Further studies upon the leprosy bacillus and differentiation from other acid-fast species. Journ. of med. research. Bd. 27, S. 165. 1913.
- Edsall, D.: A critical summary of the literature on the serum-diagnose of tuberculosis. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 120, Nr. 1. 1900.
- Ehlers, E. et G. Bourret (1): La réaction de Wassermann. Mitt. u. Verhandlg. d. II. Internat. Lepra-Konf. Bergen, Bd. 3, S. 368. 1909.
- (2): Réaction de Wassermann dans la lèpre. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 2, S. 520. 1909.
- Ehlers, E., G. Bourret et With: Recherches sur le mode de propagation et les procédés de diagnostic bactériologique de la lèpre. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 4, S. 239. 1911.
- Eichhorn, A. und A. Blumberg: Diagnose der Tuberculose durch Komplementbindung mit besonderer Berücksichtigung der Rindertuberculose. Journ. of agricult. research Bd. 3, S. 1. 1916.

- Eisenberg, Ph. und E. Keller: Über die Spezifität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig., Bd. 33, S. 549. 1903.
- Eitner, E. (1): Über den Nachweis von Antikörpern im Serum eines Leprakranken mittels Komplementablängung. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 51, S. 1555. 1906.
- (2): Zur Frage der Anwendung der Komplementbindungsreaktion bei Lepra. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 20, S. 729.
- Eitner, E. und E. Stoerk: Serologische Untersuchungen bei Tuberkulose der Lunge und der Haut. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 23, S. 808.
- Eliasberg, J. (1): Komplementablängung bei Lepra mit syphilitischem Antigen. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 44, S. 1922.
- (2): Über das Fehlen freien Komplements im Blute Lepräser. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 7, S. 304.
- Engel und Bauer: Über die Bedeutung und Spezifität der komplementbindenden Antikörper bei Tuberkulose und deren Beziehungen zu Heilungsvorgängen. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 44, S. 2273.
- d'Este, Emery, W.: The immunity reaction in diagnosis especially of syphilis and tuberculosis. Lancet Bd. 1, S. 485 u. 564. 1910.
- Falkenheim, C. und K. Gottlieb: Zum Problem der Tuberkulosebehandlung auf percutanem Wege. III. Über das Verhalten der Serumlipase bei Tuberkulose und Ektebinbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 1427.
- Falkenheim, C. und P. György: Über die Beziehungen des Tuberkulins zur Serumlipase. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 53, S. 259. 1922.
- Fanelli, Z. F.: Precipito-reazione e autosiero-reazione nella infezione tubercolare. Folia med. Bd. 8, S. 577. 1922.
- Fedeli, A. (1): Reazioni biologiche del siero di sangue di individui sottoposti alla vaccinazione antitubercolare. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 3, S. 347. 1909.
- (2): Sulla presenza di anticorpi specifici tubercolari siero di sangue di nati da animali vaccinati con materiale Maragliano. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 3, S. 377. 1909.
- Feitu: L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. Thèse Lyon 1900.
- Ferrán, J. (1): Nouvelles découvertes sur le bacille de la tuberculose: la transformation en saprophyte vulgaire et son rapprochement du genre coli-bacille. Barcelona 1897. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 22, S. 483. 1897; Bull. de l'acad. des sciences 1897.
- (2): Investigacion sobre la sueroterapia en la tuberculosis. Barcelona 1897. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 22, S. 561. 1897.
- (3): La tuberculose. Son étologie en prophylaxie et sa thérapeutique. Laboratorio (Barcelona), Jg. 4, Nr. 37, S. 585; Nr. 39, S. 672.
- Ferre, S. und Mosny: Zitiert bei Gebhardt und Torday und Christensen. Kongreß internat. Paris, 1900.
- Ficker, M.: Über die Serumreaktion bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 2, S. 321. 1901.
- Figari, F.: Sul passaggio delle agglutinine tubercolari nelle uova dei polli. Lavori del XV. Congresso di Medic. intern. Roma, 1906. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref.: Bd. 41, S. 98. 1908.
- Fildes, P. und J. McIntosh: Brain Bd. 36, S. 193. 1913; cit. bei McIntosh und Fildes.
- Finzi, G.: Les divers bacilles tuberculeux considérés comme antigènes à l'égard de sérums riches en anticorps tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 704. 1910.
- Fleming, A.: A simple method of serum diagnosis of syphilis. Lancet Bd. 1, S. 1512. 1909.
- Fletcher, B.: The Wassermann and luetin reactions in leprosy. Journ. of hyg. Bd. 15, S. 102. 1915.
- Fontes, A.: Über eine in den tuberkulösen Lymphdrüsen vorhandene Tuberkelbacillen tötende Substanz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 50, S. 78. 1909.
- Fornet, W. (1): Zur Serodiagnostik der Tuberkulose. 33. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 18.—21. April 1921.

- Fornet, W. (2): Über die Reinkultur des Pockenerregers. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 87, S. 36. 1921.
- (3): Tuberkulosestudien II. Ein Tuberkulosedagnostikum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 229. 1922.
- (4): Contribution à l'étude du diagnostic de l'infection tuberculeuse. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 797. 1921.
- Fox: The Wassermann and Noguchi complement-fixation test in leprosy. Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 139, Nr. 5. 1910.
- Fränkel, C.: Untersuchungen über die Serumdiagnose der Tuberkulose nach dem Verfahren von S. Arloing und P. Courmont. Hyg. Rundschau 1900, Nr. 13, S. 630.
- Fraser, Elisabeth, T.: The complement fixation test in tuberculosis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 20, S. 291. 1913.
- Fried, B.: Séro-diagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1312. 1920; Rev. de la tubercul. Bd. 1, S. 410. 1920.
- Fried, B., et M. Moser: Réaction de fixation à l'antigène de Besredka dans la tuberculose externe. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 388. 1921.
- Friedberger, E. und E. Goldschmid: Über Anaphylaxie. Über die Bildung akut wirkenden Anaphylatoxins aus verschiedenen Mikroorganismenarten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 9, S. 411. 1911.
- Frisch, A. (1): Die sogenannten Blutlipasen bei Tuberkulose. III. Mitteilung. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 48, S. 15. 1921.
- (2): Immunitätsuntersuchungen bei Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 48, S. 48. 1921.
- Frisch, A. und V. Kollert: Die sogenannten Blutlipasen bei Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 47, S. 146. 1921.
- Frisch, A. und W. Starlinger: Über das Flockungsvermögen des Blutplasmas bei Lungentuberkulose. Med. Klin. Nr. 8, S. 247. 1922.
- Fritzsche, E.: Experimentelle Untersuchungen über biologische Beziehungen des Tuberkelbacillus zu einigen anderen säurefesten Mikroorganismen und Aktinomyceten. Entwicklungshemmung, Agglutination, Komplementbindung, gegenseitige Immunisierung. Inaug.-Diss. Zürich 1908; Arch. f. Hyg. Bd. 65, S. 181. 1908.
- Froment, M. J.: Sérodiagnostic de la tuberculose chez le vieillard. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1603. 1903.
- Frugoni, C.: (1): Studien über das Blutserum der Tuberkulösen und die Exsudate der serösen Höhlen mittels Komplementbindung. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 38, S. 1724.
- (2): Syphilis und Lepra. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 95, S. 223. 1909.
- Frugoni, C. und S. Pisani: Vielfache Bindungseigenschaften des Komplements einiger Sera (Leprakranker) und ihre Bedeutung. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 33, S. 1530.
- Fua, R. und H. Koch: Zur Kenntnis der mit Tuberkulin komplementbindenden Stoffe im Serum tuberkulöser Kinder. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 14, S. 79. 1909.
- Fuchs v. Wolftring, Sophie (1): Die menschliche Tuberkulose als symbiotische Doppelinfektion. Elektive Tuberkulinempfindlichkeit; Elektivzüchtung des Humanolongus aus Sputum; Doppelpräzipitation und Doppelagglutination. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 16, S. 351. 1910.
- (2): Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Präzipitation des Gesamtblutes bei Tuberkulose. Kontrolle der Therapie mit Hilfe der Präzipitation. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 18, S. 561. 1912.
- (3): Die Blutpräzipitation als Tuberkulosedagnostikum und Prognostikum. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 81, S. 178. 1918.
- Fürth: Beitrag zur antigenen Wirkung von schwach virulenten Tuberkelbacillen, Schildkröten- und anderen säurefesten Bacillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 91, S. 197. 1921.
- Fukuhara, Y.: Ist das Kochsche Antituberkulin zur Antikörpermessung des Tuberkulose-serums nicht anwendbar? Über thermolabile Peptonamboceptoren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 12, S. 183. 1912.
- Garin et Laurent: Réaction de Wassermann. Lyon méd. Bd. 114, S. 1356. 1910.



- Gaté, J. et G. Papacostas: La formol-géification des sérums dans diverses maladies. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 543. 1922.
- Gaucher, E. et P. Abrami: Le sérodiagnostic des formes atypiques de la lèpre. Lepra Bibl. internat. Bd. 8, S. 152. 1909.
- Gaucher, E., H. Salins et H. Bricout: Un tissu riche en granulations tuberculeuses peut-il servir d'antigène dans la réaction de déviation du complément? Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 439. 1912.
- Gay, F. P. (1): La déviation de l'alexine dans l'hémolyse. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 19, S. 593. 1905.
- (2): Observations on the single nature of hemolytic immune bodies and on the existence of so-called complementoids. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 39, S. 173. 1905.
- (3): The fixation of alexines by specific serum precipitates. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 39, S. 603. 1905.
- v. Gebhardt, F. und A. v. Torday: Über die Serumdiagnose der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 28, S. 1171.
- Gengou, O. (1): Sensibilité des sérums actives contre les substances albuminoïdes. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 16, S. 734. 1902.
- (2): Zur Kenntnis der tuberkulösen Sensibilisatoren. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 48, S. 1531.
- Gennerich, W.: Über die Ätiologie des Lupus erythematodes. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 135, S. 205. 1921.
- George, E.: Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Komplementbindungsmethode für die Serumdiagnose der Tuberkulose des Rindes mit dem Antigen von Prof. Dr. Besredka, Institut Pasteur zu Paris. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 47, S. 438. 1922.
- Germani, A.: La vaccinazione nella tubercolosi. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 3, S. 382. 1909.
- Gescheit, J.: Agglutination und Immunität bei Tuberkulose. Budapest. Orvosi Hjság 1906, Nr. 18 u. 19; Ref.: Intern. Zentralbl. f. Tuberkul.-Literatur I, Bd. 1, S. 58.
- Goggia, C. P.: Alcune nuove osservazioni sull' agglutinamento del bacillo di Koch in relazione colla teoria del l'unicismo. Gaz. degli ospedali e delle cliniche 1907, Nr. 81. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref., Bd. 42, S. 8. 1909.
- Goldenberg, L. (1): Des propriétés antigènes des bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 973. 1921.
- (2): Réaction de fixation dans la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Procédé rapide par sérum non chauffé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 192. 1922.
- (3): Sérodiagnostic de la tuberculose au moyen de la réaction de fixation. Journ. de méd. de Paris Bd. 41, S. 371. 1922.
- Goldenberg, L. et B. Fried: Sérodiagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Procédé rapide par sérum non chauffé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1370. 1920.
- Gourfein, D.: La réaction de Besredka, la radiographie et la radioscopie du thorax dans le diagnostic de la nature tuberculeuse des affections oculaires. Rev. d'ophth. gén. Bd. 36, S. 193. 1922.
- Grau, H. und H. Schulte-Tiggens: Partigenforschung und Therapie. Die praktischen Ergebnisse der Partigetherapie. Tuberkulose-Bibl. 1922, Nr. 7.
- de Grazia, F. (1): La serodiagnosi nella tubercolosi polmonare. Gaz. degli ospedali e delle cliniche 1901, 8. Sept.
- (2): Die Serumdiagnose der Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 11, S. 229; Nr. 12, S. 262.
- Gros, P.: Tuberculose sénile et réaction de fixation. Paris méd. Bd. 19, S. 476. 1922.
- Grüner, O.: Über Agglutination bei tuberkulösen Kindern. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 14, S. 87. 1909.
- Grumbach, A. (1): La réaction de fixation dans la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 831. 1921; Clin. ophthalm. Bd. 10, S. 496. 1921.

- Grumbach, A. (2): Die Serumdiagnostik der Tuberkulose. Besredka I und II. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 52, S. 147. 1922.
- de Haan: Over het voorkomen van antistoffen in het bloedserum van lijders aan lepra. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 49, S. 151. 1909.
- de Haan und Grijns (1): Over het voorkomen van de Wassermannsche reactive bij lijders aan lepra. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 50, S. 4. 1910.
- (2): Over het vermogen van extracten beveduit normale menscherhuid, om met serum van lijders aan lepra complements te binden. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 50, S. 4. 1910.
- Haentjens, A. H.: Über das Ausbleiben der Phagocytose bei Komplementbindung. (Reaktion auf Immunkörper im Serum.) Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 12, S. 560.
- Hammer, K. (1): Die Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschrift 1912, Nr. 32, S. 1750.
- (2): Die Serodiagnose der Rindertuberkulose. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1912, Nr. 39, S. 593.
- Harris, Wm. M. and J. A. Lanford (1): The complement fixation test (Gays modification of the Besredka method) in the differentiation of acid fast bacilli. Journ. of infect. dis. Bd. 13, S. 301. 1913.
- (2): The agglutination reaction with sera derived from human cases of leprosy and from the experimental animal upon various members of the acid-fast group. Journ. of med. research Bd. 34, S. 157. 1916.
- Hawthorn, E. (1): De la séro-réaction tuberculeuse et sa valeur pour le diagnostic précoce de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 54, S. 632. 1902.
- (2): Cultures homogènes du bacille de la tuberculose en eau peptonée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 398. 1903.
- (3): Essais de séro-réaction tuberculeuse avec les cultures homogènes du bacille de Koch en eau peptonée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 402. 1903.
- (4): Nouvelle note sur les cultures homogènes du bacille de la tuberculose humaine en eau peptonée et sur la séro-réaction obtenue avec ces cultures. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 816. 1903.
- (5): De la séro-réaction tuberculeuse. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 5, S. 104. 1903.
- Heinemann, H.: Antikörperstudien bei Tuberkulose. Die Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose und ihr Malariafehler. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 1035.
- Heitz-Boyer, M.: Diagnostic rapide de la tuberculose urinaire par une nouvelle méthode Journ. d'urolog. 1912, Nr. 1.
- Hekman, J. (1): A new method of serological research, for the first time applied to sufferers from tuberculosis. Folia microbiol. Bd. 3, S. 15. 1914.
- (2): Über die Methodik und klinische Bedeutung der Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulosekranken. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 64, Nr. 19, S. 1612. 1920.
- Héluin, M.: Un nouveau moyen pour dépister la tuberculose. Clin. Bd. 17, S. 128. 1922.
- te Hennepe, B. J. C.: Die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Inaug.-Diss. Bern 1909.
- Herman, M.: La tuberculine et les vaccins antituberculeux. Scalpel Jg. 74, Nr. 20, S. 481. 1920; Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforsch. Bd. 16, S. 411. 1921.
- Hetzler, Margarete: Sind im Urin bei Nierentuberkulose tuberkulöse Gifte vorhanden und kann der Nachweis derselben durch Komplementbindung für die Diagnose verwandt werden? Med. Klin. 1914, Nr. 27, S. 1147.
- Herz: Agglutination der Tuberkelbacillen bei Hauttuberkulose. Orig.-Bericht d. Naturforscherversammlung. 1902 in Karlsbad. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 32, S. 647. 1903.
- Hirschfelder, J. O.: Complement fixation in diagnosis with bacterial extracts prepared with digestive ferments. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 65, S. 2073. 1915.
- Hodge, W. R.: Some light on the nature of the substances responsible for complement fixation in tuberculosis. Publ. health. journ. Bd. 13, S. 442. 1922.
- Hodge, W. R. and M. F. Maclellan: The relationship of lipoides and proteins to serum reactions in tuberculosis. Journ. of immunol. Bd. 7, S. 253. 1922.

- Hollaender, H.: Die Feststellung des Immunitätszustandes als Grundlage der künstlichen Immunisierung zur Vorbeugung und Behandlung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 32, S. 257. 1920.
- Horeicka, J.: Beitrag zur Serumdiagnose der Lungentuberkulose nach dem Verfahren von S. Arloing und P. Courmont. Hyg. Rundschau Bd. 10, Nr. 22, S. 1073. 1900.
- Hruska, Ch. et W. Pfe nninger: Le sérodiagnostic de la tuberculose chez les bovidés au moyen de l'antigène de Besredka. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 96. 1921.
- Humbert, G.: Du sérodiagnostic tuberculeux dans le diagnostic de la granulie. Rev. de la tubercul. 1904, Sér. 2, I, S. 233.
- Ichok, G. (1): Du sérodiagnostic de la tuberculose chez les vieillards au moyen de la réaction de fixation. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1476. 1920.
- (2): La valeur de la réaction de fixation dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire du vieillard. Paris méd. Bd. 11, S. 58. 1921.
- (3): L'antigène tuberculeux dans les urines des phthisiques pulmonaires. Ann. de méd. Bd. 9, Nr. 2, S. 97. 1921.
- (4): Sérodiagnostic de la tuberculose au moyen de la réaction de fixation. Arch. méd. belges Bd. 74, S. 908. 1921.
- (5): Sur la réaction de fixation dans la tuberculose pulmonaire. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 405. 1921.
- (6): Le sérodiagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Paris méd. Bd. 12, S. 485. 1922; Progr. méd. Bd. 48, Nr. 4.
- (7): Die Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 37, S. 22. 1922.
- Ichok, G., L. Goldenberg et B. Fried: Réaction de fixation dans le lupus. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 85. 1920.
- Ilvento, A.: Sul'agglutinabilità del bacillo tubercolare per sieri differenti e sua importanza diagnostica. Rif. medic. Bd. 4, Nr. 36 u. 37. 1902.
- Inman, A. G.: Le pouvoir antihémolytique des sérums humains, tuberculeux et non tuberculeux en présence de l'antigène tuberculeux de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 251. 1914.
- Isabolinski, M. P.: Zur Frage der Serodiagnostik der Tuberkulose. Medizinski Westnik Sapadnawo Fronta Nr. 2. 1922 (russisch).
- Iwanow, A.: O sierodiagnosis tuberculosa. Medic. obozr. 1901, Nr. 12. Zit. bei M. Ficker.
- Jaboulay, M.: Action de certains sérosités pathologiques. Lyon méd. Bd. 115, Nr. 33, S. 237. 1910; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 49, S. 565. 1911.
- Jacobson, D.: Sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément. Méthode de Marmorek. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 50. 1910.
- Jadassohn, J.: Lepra. In Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Bd. 5, S. 791. 1913 (2. Aufl.).
- Jeanseime, E.: Cytologie et sérologie de la lèpre. Presse méd. 1912, Nr. 61, S. 629.
- Jessen, F.: Über die Agglutination bei Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 6, S. 209. 1906.
- Jochmann, G. und B. Möllers: Zur Behandlung der Tuberkulose mit eiweißfreien Tuberkulinpräparaten. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46, S. 2141.
- Joltrain: Nouvelles méthodes de sérodiagnostic. Maloine 1910 (I. Bd.); cit. bei Armand-Delille u. Nègre.
- Joussset, A.: Les sérums antituberculeux. Précipitodiagnostic de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 758. 1909.
- Jürgens, G. (1): Zur ätiologischen Diagnose des Abdominaltyphus. Dtsch. med. Wochenschrift 1904, Nr. 34, S. 1233.
- (2): Experimentelle und klinische Untersuchungen über Tuberkulin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 1, S. 569. 1905.
- (3): Tuberkulinbehandlung und Tuberkuloseimmunität. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 34, S. 1069.
- Jundell, J., J. Almkvist und F. Sandman: Wassermanns Syphilisreaktion bei Lepra. Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 48, S. 1181. 1908.

- Karwacki, L. (1): Sur l'homogénéisation des bacilles acido-résistants. (Trav. du Labor. bactériol. du serv. de M. le Dr. Krajewski). Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 9, S. 226. 1906.
- (2): Sur un nouveau réactif pour l'agglutination tuberculeuse. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 9, S. 229. 1906.
- (3): Sur la présence des agglutinines dans les crachats tuberculeux. (Sputo-agglutination.) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 70, S. 272. 1911.
- (4): Sur la présence des anticorps dans le pus tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 525. 1911.
- (5): Les agglutinines locales dans le diagnostic de la tuberculose. Presse méd. 1913, Nr. 24, S. 231.
- Karwacki, L. et W. Benui: Über quantitative Verhältnisse bei der Agglutination der Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig., Bd. 42, S. 252 u. 345. 1906.
- Karwacki, L. et O. Czeslas: Sur la réaction de fixation avec des crachats tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 523. 1911.
- Kharina-Marinucci, R.: Sulla siero-agglutinazione nell' infezione tubercolare dei bambini. Pediatria Bd. 29, S. 529. 1921.
- Kinghorn, H. M. and D. C. Twichell (1): A clinical study of the effect of tuberculin treatment on the serum agglutination of tubercle bacilli. Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 137, Nr. 3. 1909.
- (2): A clinical study of the complement fixation tests in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 20, S. 11. 1913.
- Kitagima, T.: Über Tuberkulosegift. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Ref.: Bd. 33, S. 727. 1903. zit. bei E. Löwenstein.
- Kiyokawa, W.: Über Tuberkelbacillenagglutination. Med. Klin. 1922, Nr. 42, S. 1348.
- Kleinschmidt: Bildung komplementbindender Antikörper durch Fette und Lipoidkörper. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 2, S. 57.
- Klimmer, M.: Die Häufigkeit, Bedeutung und spezifische Diagnostik der Rindertuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 19, S. 431. 1911.
- Klinkert, D.: Über die klinische Verwertbarkeit und das Wesen der Komplementbindung bei Tuberkulose nach Marmorek. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 8, S. 451. 1911.
- Knopf, A. C.: Die Früherkennung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 1, S. 100 u. 187. 1900.
- Koch, H.: Beiträge zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 45, S. 2310.
- Koch, Robert (1): Über neue Tuberkulinpräparate. Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 14, S. 209.
- (2): Über die Agglutination der Tuberkelbacillen und die Verwertung dieser Agglutination. Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 48, S. 829.
- (3): Über Agglutination. (Vortrag geh. im Inst. f. Infektionskrankh.) Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. 3, S. 78. 1902.
- Köhler, F. und R. Lenzmann: Die therapeutische Beeinflussung der inneren und äußeren Tuberkulose durch Tuberkulin und verwandte Mittel. Beiheft z. Med. Klin. 1909, Nr. 2.
- Köppen, A.: Tuberkulosestudien. Methode für die Agglutination. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig., Bd. 34, S. 6. 1904.
- Kogjen, zit. bei Kiyokawa.
- Kohda, K.: On the cultivation of Bacillus leprae. Kitasato Arch. f. exp. med. Bd. 4, S. 141. 1921.
- Kolle, W. und H. Schloßberger (1): Über die Tierpathogenität des Friedmannschen sog. „Schildkrötentuberkelbacillus“. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50, S. 1381.
- (2): Über die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchentuberkulose durch die Friedmannschen „Schildkrötentuberkelbacillen“. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 51, S. 1405.
- Kolle, W., H. Schloßberger und W. Pfannenstiel (1): Über die Tierpathogenität der Gruppe der säurefesten Bakterien; Tierpassagen, Virulenzsteigerung und kulturelles Verhalten. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16, S. 437.

- Kolle, W., H. Schloßberger und W. Pfannenstiel (2): Über das Verhalten säurefester sog. saprophytischer Bakterien nach längerem Verweilen im Warmblüterorganismus. Arb. a. d. staatl. Institut f. experim. Ther. 1921, H. 12, S. 31.
- Kollert, V. und A. Frisch: Die sogenannten Blutlipasen bei Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 43, S. 305. 1920.
- Kraus, F.: Immunität bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 7, S. 199. 1905.
- Krefting, R.: Leichensera und die Wassermannsche Syphilisreaktion. Dtsch. med. Wochenschrift 1910, Nr. 8. S. 366.
- Krehl, L.: Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 222. 1895.
- Kreucker, E.: Typhusagglutination bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 20, S. 1016.
- Kritschewsky, J. und O. Birger (1): Über die Beziehungen des Bacillus leprae Hansen zu einigen bei der Lepra isolierten Mikroorganismen. Charkow med. Journ. Bd. 14, S. 101. 1912.
- (2): Zur Frage über das Verhältnis des Bacillus leprae Hansen zu einigen bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 73, S. 509. 1913.
- Krohn, H.: Hollaenders Tuberkulinreaktion. Norsk magaz. f. laegevidenskaben Bd. 83, S. 285. 1922.
- Küss, Leredde et Rubinstein: Sérodiagnostic de la tuberculose, antigène de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 244. 1914.
- Küss, G. et M. Rubinstein: Réaction de fixation dans la tuberculose avec l'antigène de Besredka. Rev. de la tubercul. Bd. 3, S. 72. 1922.
- Lagane, L. et P. Colombier: Formule sanguine de lépreux séjournant en France. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 6, S. 418. 1913.
- Lagriffoul: Le sérodiagnostic de la tuberculose. Revue générale et nouvelle statistique. Montpellier méd. 1903, Nr. 1—9.
- Lagriffoul et Pagès: Sur le passage de l'agglutinine de la mère au foetus dans le cas de tuberculose maternelle. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 15, S. 1115. 1903.
- Laird, A. T.: Notes on complement fixation in tuberculosis. Journ. of med. research Bd. 27, S. 163. 1912.
- Landis, H. B. M.: Agglutination studies in tuberculosis. Journ. of med. research Bd. 18, S. 19. 1908.
- Landmann: Tuberkulose-Ärztetag 1908 München. Zit. bei Wolff-Eisner in „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität“.
- Lange, L. B.: The complement fixation test for tuberculosis. Americ. review of tubercul. Bd. 2, S. 541. 1918.
- Lanzenberg, A. et R. Jacquot: Contribution à l'étude de la réaction de fixation au moyen de l'antigène de Besredka pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 384. 1921.
- Landsteiner, K.: Spezifische Bindung und Antikörper. In: C. Oppenheimer, Handb. d. Biochemie. Jena: Fischer 1910, S. 393.
- Landsteiner, K. und H. Ehrlich: Über bactericide Wirkungen von Lipoiden und ihre Bedeutung zur Komplementwirkung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 45, S. 247. 1908.
- Landsteiner, K. und E. Prasek: Über die Beziehung der Antikörper zu der präcipitablen Substanz des Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 10, S. 68. 1911.
- Larson, W. P., E. N. Nelson and Pu Yung Chang: The agglutination reaction in the diagnosis of tuberculosis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19, S. 359. 1922.
- Laub, M.: Über die Bildung von komplementbindenden Substanzen für Tuberkulin bei tuberkulösen und gesunden Tieren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 9, S. 126. 1911.
- Laub, M. und J. Novotný: Über komplementbindende Substanzen bei Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 31, S. 1104.
- Leber, A. (1): Klinisches und Experimentelles zur Serodiagnostik der Augenerkrankungen. Bericht üb. d. 34. Vers. d. Ophthalm. Ges. 1907, S. 42.

- Leber, A. (2): Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der biologischen Vorgänge bei Tuberkulose. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 61, S. 465. 1908.
- Leibkind, M.: Über den Stand der Frage der Partialantigene mit Beitrag zur Frage der Immunisierung gegen Fette. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 48, S. 37. 1921.
- Leschke, E. (1): Treatment of leprosy by nastin and results so far obtained by this treatment. *Transact. Americ. soc. of trop. med. and hyg.* Bd. 5, Nr. 5. 1912.
- (2): Tuberkuloseimmunität und Immuntherapie. *Internat. Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforsch.* Jg. 6, S. 499 u. 563. 1912.
- (3): Experimentelle Studien über die verwandtschaftlichen Beziehungen des Tuberkelbacillus und die Einwirkung des Sonnenlichtes auf Tuberkuloseantigene und Tuberkuloseantikörper. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 31, S. 320. 1914.
- Letulle, R. (1): Réactions humorales dans la tuberculose. Thèse Paris 1912.
- (2): La technique de Calmette et Massol pour la réaction de Bordet-Wassermann. *Presse méd.* Bd. 28, Nr. 60, S. 588. 1920.
- Lewin, A.: Die Wassermannsche Reaktion bei Leprakranken. *Russki Wratsch* 1911, Nr. 33. Ref.: *Lepra-Bibl. Internat.* Bd. 12, S. 229. 1912.
- Lewis, P. A.: The complement fixation reaction as applied to tuberculosis. *Americ. review of tubercul.* Bd. 3. S. 129. 1919.
- Lieb, Cl. W.: Immunity production in rabbits by the inoculation of increasing numbers of living virulent bovine tubercle bacilli. *Journ. of med. research* Bd. 22, S. 75. 1910.
- Livierato, Sp. (1): Sulla presenza e sulla dimostrazione di sensibilizzatrici tubercolari negli estratti di ghiandole linfatiche scrofolose umane. *Ann. dell' istit. Maragliano* Bd. 4, S. 43. 1910.
- (2): Über die Anwesenheit und den Nachweis von tuberkulösen Sensibilisatoren in den Extrakten aus menschlichen skrofulösen Lymphdrüsen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, Bd. 57, S. 366. 1911.
- (3): Le tissu lymphatique tuberculeux et scrofuleux considéré du point de vue de l'action qu'il exerce sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. Contribution à l'étude des rapports entre la scrofulose et la tuberculose. *Ann. de méd.* Bd. 12, S. 93. 1922.
- Livierato, Sp. und E. Crossonini: Untersuchungen über die tuberkulösen Exsudate beim Menschen in ihren Beziehungen zur Immunität. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, Bd. 58, S. 139. 1911.
- Loeb, L. M.: The serumdiagnosis of tuberculosis. *Transact. of the Chicago pathol. soc.* Bd. 5, Nr. 7, S. 141. 1902.
- Löwenstein, E. (1): Über Antikörper bei Tuberkulose. *Zeitschr. f. Tuberkul.* Bd. 15, S. 337. 1910.
- (2): Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. I. Ergänzungsbd. 1911.
- (3): Vorlesungen über Biologie, Immunität, spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose für Ärzte u. Tierärzte. Jena: G. Fischer 1920.
- Lucas, A.: De l'emploi d'un sérum agglutinant pour la recherche du bacille de Koch dans les humeurs de l'organisme. *Technique de l'examen des urines. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 75, S. 509. 1913.
- Lucibelli, G.: Sulla diagnosi della tubercolosi col metodo di Marmorek e su di un nuovo mezzo di accertamento di questa infezione. *Nuova riv. clin. terap.* 1910, Nr. 8; Ref.: *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.* Bd. 49, S. 474. 1911.
- Lucke, B.: The antigen properties of tubercle wax. *Journ. of immunol.* 1916, I, S. 457.
- Lüdke, H. (1): Über den Nachweis von Antituberkulin. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.* Bd. 7, S. 47. 1907.
- (2): Tuberkulin und Antituberkulin. *Münch. med. Wochenschr.* 1908, Nr. 15, S. 783; Nr. 16, S. 856.
- (3): Zur Kenntnis der Komplemente. *Verhandlungen der phys.-med. Ges. zu Würzburg* Bd. 39, S. 131. 1908; Ref.: *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.* Bd. 42, S. 385. 1909.
- Mc Caskey, G. W.: The complement fixation test in the diagnosis of tuberculosis with a study of 135 cases. *Americ. journ. of the med. sciences* Bd. 154, S. 648. 1917.
- Mc Intosh, J. and P. Fildes: The diagnostic value of the complement fixation reaction in tuberculosis. I. In general hospital practice. *Lancet* Bd. 187, II. S. 485. 1914.

- Maissonnet, I. et A. Bass: Réact ionde fixation à l'antigène tuberculeux de Besredka dans les tuberculoses chirurgicales. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 375. 1921.
- Mandelbaum, M.: Neue Beobachtungen über Komplemente und deren Bedeutung. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 29, S. 1038.
- Maragliano, E. (1): Über die spezifische Behandlung der Tuberkulose und eine Schutzimpfung gegen dieselbe. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 7, S. 152. 1905.
- (2): Immunità e immunizzazione contro la tubercolosi. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 3, S. 195. 1909.
- Marchetti, G. et P. Stefanelli (1): Sulla siero-reazione tubercolare. Riv. crit. di clin. med. Bd. 4, Nr. 42/44. 1903.
- (12): Sulla siero-reazione tubercolare. Riv. crit. di clin. med. Bd. 5, Nr. 39. 1905.
- (3): Valeur sémiologique de la réaction agglutinante chez le tuberculeux. Congrès Lyon 1906; cit. bei E. Löwenstein.
- Marchoux: Etiologie et prophylaxie de la lèpre. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et syphil. 1913, Nr. 5, S. 247.
- Marmorek, A. (1): Antituberkuloseserum und -vaccin. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 48, S. 1108.
- (2): Resorption toter Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 36, S. 1179.
- (3): Weitere Untersuchungen über den Tuberkelbacillus und das Antituberkuloseserum. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 20, S. 621.
- (4): Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la déviation du complément. Presse méd. 1909, Nr. 2, S. 12.
- (5): Rectification à propos de la communication de MM. Debré et Paraf sur une nouvelle application de la réaction de Bordet-Gengou au diagnostic de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 176. 1911.
- Martelli, A.: Vaccinazione antituberculare dal punto di vista del suo valore profilattico verso l'individuo e verso la sua discendenza. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 8, Nr. 5; Ref.: Pathologica 1918, Nr. 220; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 70, S. 411. 1920:21.
- Marzagalli, A.: Ann. dell' istit. Maragliano 1904, H. 1.
- Marzagalli und Caffarena: Über Serumdiagnostik der Tuberkulose. Kongr. f. inn. Med. Rom 1903; Ref.: Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 2, S. 90.
- Marzagalli e Figari: Ann. dell' istit. Maragliano 1904, H. 1.
- Masius, V. et L. Béco: Recherche sur la séro-réaction de la tuberculose. Bull. de l'acad. roy. de méd. de belge 1902, Nr. 2, S. 107; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 31, S. 563. 1902.
- Massias, Ch.: Le séro-diagnostic de la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka par le procédé du sérum non chauffé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 356. 1921; Journ. de méd. de Bordeaux Bd. 92, S. 410. 1921.
- (2): Le séro-diagnostic de la tuberculose dans le sang et le liquide céphalorachidien avec l'antigène de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 198. 1922.
- (3): Le séro-diagnostic de la tuberculose avec l'antigène méthylique Nègre et Boquet par le procédé du sérum non chauffé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1279. 1922.
- Massini, G.: La semiologia della reazione agglutinante nella tubercolosi. Il policlin. sez. med. 1908, Nr. 4; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 44, S. 760. 1909.
- Massini, R.: Über die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion bei internen Erkrankungen. Methodisches und Klinisches. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 24, S. 1310.
- Masslakowetz, P. P. und I. I. Liebermann: Zur Frage der Identität der Antigene. Archiv biologitscheskich. nauk. Bd. 14, Nr. 1 u. 2. 1908.
- Massol, L. (1): cit. nach Pierret, Thèse Lille 1910.
- (2): Détermination des meilleurs conditions de temps et de temperature pour la fixation de l'alexine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 140. 1914.
- Massol, L. et M. Breton: Influence de la tuberculine sur la bacillémie expérimentale du cobaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 77, S. 362. 1914.
- Massol, L. et V. Grysez: Antigène et anticorps communs de la diphtérie et de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 77, S. 428. 1914.

- Massol, L. et A. Mézié: Fixation des deux composants de l'alexine de sérum de cobaye, chaînon moyen et chaînon terminale, dans la déviation du complément par le complexe antigène-anticorps tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 72, S. 658. 1912.
- Matthes, M.: Über die Wirkung einiger subcutan einverleibter Albumosen auf den tierischen, insbesondere den tuberkulös infizierten Organismus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 39. 1895.
- Meeck, W. O.: Observations on the immune-body content of the blood serum in pulmonary tuberculosis, as determined by the complement fixation reaction. Journ. of hyg. Bd. 14, S. 76. 1914.
- Meier, G.: Serologische Untersuchungen bei Lepra. Mitteil. u. Verhandlg. d. II. Internat. Leprakonferenz Bergen Bd. 3, S. 334. 1909.
- Meinicke, E. (1): Die Lipoidbindungsreaktion. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, Nr. 44.  
(2): Zur Serologie der Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 46, S. 1. 1920.
- Mendes, G.: Moderni mezzi diagnostici dell' infezione tubercolare. Bologna: Nicola Zanichelli 1922.
- Merklen, P., J. L. Lortat et A. Lanzenberg avec la collaboration de Dubois-Roquerbert et Turpin: Quelques remarques sur la valeur de l'antigène de Besredka pour le diagnostic sérologique de la tuberculose. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 390. 1921.
- Merkuriew, W. A. (1): Die Wassermannsche Reaktion bei Lepra und beim Abdominaltyphus. Russky wratsch 1910, Nr. 27; Monatsschr. f. Dermatol. Bd. 52, S. 189. 1911.  
— (2): Die Wassermannsche Reaktion bei Lepra. Klin. therapeut. Wochenschr. 1911, Nr. 18.
- Meyer, A.: Komplement-fixation in pulmonary tuberculosis. Some clinical observations. Transact. of the national assoc. for study and prevent. of tuberculosis Bd. 19, S. 219. 1916.
- Meyer, K. (1): Über die Verwertbarkeit der Komplementbindungsmethode zur Diagnose tuberkulöser Exsudate. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 20, S. 868.  
— (2): Über die komplementbindenden Bestandteile des Tuberkelbacillus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 14, S. 359. 1912.  
— (3): Über Immunisierungsversuche mit Tuberkelbacillen, Tuberkelbacillenlipoiden und lipoidfreien Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 15, S. 245. 1912.  
— (4): Über die Beziehungen des heterogenetischen Hammelblutantigens zu anderen lipoiden Antigenen. Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 188. 1922.
- Mezincescu, D. (1): Maladie lépreuse du rat et ses relations avec la lèpre humaine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 514. 1908.  
— (2): Maladie des rats et lèpre humaine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 54. 1909.
- Michaelis, L. und G. Eisner: Nachweis und Bedeutung des Antituberkulins im Blute von Phthisikern. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 6, S. 571. 1910.
- Micheli, F. et L. Borelli: Sulla deviazione del complemento con speciale riguardo al suo valore per la diagnosi del tifo. Riv. di clin. med. 1907, Nr. 43 u. 44; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 42, S. 169. 1909.
- Mihit (cit. bei Calmette). Rev. de la tubercul. 25. Juli 1910.
- Miller, H. R. (1): A review of the complement fixation test in tuberculosis. Journ. of laborat. a. clin. med. 1916, I, S. 816.  
— (2): The clinical value of complement fixation in tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 67, S. 1519. 1916.
- Miller, H. R. and H. Zinsser (1): Complement fixation in tuberculosis. Proc. of the soc. of exp. biol. a. med. Bd. 13, S. 134. 1916.  
— (2): A method of producing antigen for complement fixation in tuberculosis. Proc. of the New York pathol. soc. Bd. 16, S. 28. 1916.
- Mitsuda: zit. bei Tsumuri. Tokioiyishinshi.
- Moeller, A. (1): Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 50, S. 1999.  
— (2): Über säurefeste Bakterien: Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 26, S. 466; Nr. 27, S. 483.



- Moellers, B. (1): Komplementbindende Antikörper und Tuberkulose. Vortrag gehalten auf der 6. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin 1912. Zentrallbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 54, Beiheft, S. 202. 1912.
- (2): Die spezifischen Antikörper im Blutserum Tuberkulöser. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 16, S. 745.
- (3): Serologische Untersuchungen bei Leprösen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 13, S. 595; Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung Bd. 1, H. 8, S. 122. 1916.
- (4): Serologische Untersuchungen über den Antigengehalt der Kulturlösungen von Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 50, S. 2460.
- Momose, K.: Zur Kenntnis der antigenen Wirkung der von Wachs befreiten Tuberkelbacillen. Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung 1913, H. 8 u. 9, S. 42; Dtsch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 22, S. 1029.
- Mongour, zit. bei Rothamel. Rapport à la Soc. médico-chirurgicale de Bordeaux sur le 4. congrès de la tuberculose. Mars 1899.
- Mongour et G. Buard (1): Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 50, S. 1142. 1898; Cpt. rend. des séances de la soc. d'anatomie de Bordeaux, 3. Oktober 1898.
- (2): Sur l'agglutination du bacille tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 51, S. 564. 1899.
- (3): Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose pulmonaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 51, S. 656. 1899.
- Monmayou, A. C. H. T.: De la séro-réaction tuberculeuse extemporanée par le procédé du sang desséché. Thèse Bordeaux 1901.
- Montesanto, D. et D. Sotiriades: La séro-réaction de Wassermann dans 48 cas de lèpre. Presse méd. 1910, Nr. 70, S. 659.
- Moon, V. H.: A further consideration on complement fixation in tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 71, S. 1127. 1918.
- Moreschi, C. (1): Zur Lehre von den Antikomplementen. I. Mitteilg. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37, S. 1181. II. Mitteilg. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 4, S. 100.
- (2): Über den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 38. S. 1230.
- Morgenroth, J. und L. Rabinowitsch: Die Immunitätsreaktionen tuberkulösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung. Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 18, S. 705.
- Moser, M. et B. Fried (1): La réaction de fixation dans la tuberculose au moyen de l'antigène de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 1591. 1920.
- (2): Discussion clinique des résultats obtenus par la réaction de fixation à l'antigène de Besredka dans les tuberculoses externes. Rev. de la tubercul. Éd. 2, S. 380. 1921.
- Moursund, W. H.: Complement fixation in diagnosis of tuberculosis. Journ. of infect. dis. Bd. 26, S. 85. 1920.
- Much, H. (1): Eine Studie über die sog. Komplementbindungsreaktion mit besonderer Berücksichtigung der Lues. Med. Klin. 1908, Nr. 28, S. 1076; Nr. 29, S. 1117.
- (2): Nastin, ein reaktiver Fettkörper im Lichte der Immunitätswissenschaft. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 36, S. 1825.
- (3): Neue immunobiologische und klinische Tuberkulosestudien mit Berücksichtigung der Lepra. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 13, S. 685.
- (4): Durch Leprabacillen gesetzte Veränderungen beim Tiere. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 16, S. 849.
- (5): Serological and experimental studies on leprosy. Transact. soc. of trop. med. and hyg. Bd. 5, Nr. 3. 1912.
- (6): Über Fettantikörper und ihre Bedeutung (mit besonderer Berücksichtigung der Lepra). Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 1, S. 51. 1912.
- (7): Die neuen Immunitätsstudien bei Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul., Ergänz.-Bd. 4, S. 128. 1913.
- (8): Zur Frage der Antikörper gegen Fettstoffe. Fortschr. d. Med. Bd. 40, S. 329. 1922.

- Much, H. (9): Die pathologische Biologie (Immunitätswissenschaft). Eine kurzgefaßte Übersicht über die biologischen Heil- und Erkenntnisverfahren für Studierende und Ärzte. 4. u. 5. Aufl. Leipzig: C. Kabitsch 1922.
- Much, H. und H. Hößli: Tuberkulosestudien (Komplementbindung und anderes). Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 17, S. 199. 1910.
- Much, H. und E. Leschke: Die Tuberkelbacillen im Systeme der säurefesten Bakterien und die Bedeutung der einzelnen Bacillenbestandteile für Tuberkulose und Lepra. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 20, S. 351. 1911.
- Müller, R.: Die Serodiagnose der Syphilis und ihre Bedeutung für Diagnose, Therapie und Prognose. Berlin und Wien: Urban und Schwarzenberg 1913.
- Müller, R. und E. Süß: Vergleichende serologische Untersuchungen bei Tuberkulose und Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 16, S. 577; 1911, Nr. 16, S. 559.
- Müller, W.: Über den antigenen Charakter der Tuberkelbacillenfette. Wien. med. Wochenschrift 1917, Nr. 44, S. 1387.
- Murray, F.: The significance of tuberculin and complement fixation tests in children. Long Island med. journ. Bd. 16, S. 199. 1922.
- Nebelthau, zit. bei E. Christensen. (1)
- Nègre, L. et A. Boquet (1): Pouvoir antigène in vivo et in vitro des bacilles de Koch et de leurs extraits. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 653. 1922.
- (2): Effets des injections de l'extrait méthylique de bacilles de Koch sur l'évolution de la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1162. 1922.
- Neisser, M. und F. Wechsberg: Über die Wirkungsart bakterizider Sera. Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 18, S. 697.
- Netter, M. zit. bei A. Besredka (1).
- Neufeld, F. und H. Dold: Beiträge zur Tuberkuloseüberempfindlichkeit. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 38, S. 275. 1912.
- Neumann, W.: Anwendung der Immunitätsforschung auf die Klinik der Tuberkulose. — Die aktive spezifische Therapie der tuberkulösen Erkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 22, S. 830.
- Nicolas, H. J. et P. Courmont: Agglutinabilité et pouvoir agglutinogène des cultures liquides de tuberculose aviaire. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 56, S. 455 1904.
- Nicolas, H. J., P. Courmont, et Charlet: Développement des agglutinines tuberculeuses chez les syphilitiques par les injections de Salvarsan. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 73, S. 243. 1912.
- Nishiura, K.: Über die Komplementbindungsreaktion bei Lepra. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 7, S. 721. 1910.
- de Nobele, J. et Ch. Beyer: Recherches sur la valeur de l'agglutination du bacille d'Arloing et Courmont au point de vue du diagnostic précoce de la tuberculose. Ann. de la soc. de méd. de Gand. 1902.
- Noguchi, (1): The serodiagnosis of syphilis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 53, Nr. 12. 1909.
- (2): The fate of so-called syphilitic antibody in the precipitin reaction. Proc. of the roy. soc. for exp. biol. a. med. Bd. 7, S. 16. 1909.
- Ogawa, J. (1): Versuche über die Beziehungen der leichten nichttuberkulösen Rippenfellentzündung zur tuberkulösen Pleuritis. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 39, S. 1944.
- (2): A study of the precipitin and complement fixation reactions with tuberculous exsudates with special reference to tuberculous pleuritis. Journ. of immunol. Bd. 7, S. 432. 1922.
- Otto, R. und W. F. Winkler: Zur Kenntnis des sog. Wassermannschen Aggregates. Med. Klin. 1922, Nr. 25, S. 799.
- Oyuéla: Sur la teneur en sensibilisatrices des sérums de cheveux hyperimmunisés contre le bacille de Koch. Soc. d'études scientif. sur la tuberculose, 11. Juli 1912, zit. bei Debré et Paraf.
- Paltauf, R.: Die Agglutination. In Kolle und Wassermann, Handb. d. pathogen. Mikroorganism. Bd. 2, S. 483. 1913. 2. Aufl.

- Panisset, L.: Les nouveaux procédés de diagnostic des maladies infectieuses. Rev. gén. de méd. vét. Bd. 14, 1. Nov. 1909.
- Panisset, L. et J. Verge: La réaction de déviation du complément dans le diagnostic de la tuberculose des animaux domestiques. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 690. 1922.
- Panisset, L., Verge, J. et E. Grasset: La réaction de fixation dans le diagnostic de la tuberculose des bovidés. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 175, S. 189. 1922.
- Paraf, J.: Fixation du complément dans la tuberculose. La méd. Paris Bd. 4, S. 224. 1922.
- Paraskevopoulos, P.: Recherche des anticorps dans les épanchements sérofibrineux des pleurésies aiguës. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 70, S. 586. 1911.
- Parisot, J. et Hanns, Rev. de méd. de l'Est. 15. April 1910, cit. bei A. Calmette.
- Park, W. H.: Bemerkung über die Wirkung des Blutserums tuberkulöser Tiere und Menschen auf den Tuberkelbacillus, wenn er mit ihm in den Kulturröhrchen oder im hängenden Tropfen gemischt wird. Orig.-Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Bd. 27, S. 683. 1900.
- Pasini, A.: Sulla reazione della deviazione del complemento nella lepra. L'ospedale maggiore Bd. 4. 1909; Ref.: Lepra Bibl. intern. Bd. 12, S. 184. 1912.
- Péchère et Heyer: Journ. de méd. de Bruxelles 1899, Nr. 5, zit. bei O. Roth.
- Pekánovich, St.: Über den diagnostischen Wert der Seroreaktionen der Tuberkulose, mit besonderer Rücksicht auf die Kobrareaktionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 4, S. 162.
- Perutz, A.: Die serologische Untersuchung zweier Leprafälle. Wien. med. Wochenschr. 1916, Nr. 28, S. 1098.
- Petroff, S. A. (1): A clinical and experimental study of complement fixation in tuberculosis. Transact. of the national assoc. for study a. prevent. of tubercul. Bd. 12, S. 214. 1916.
- (2): Serological studies on tuberculosis. Americ. review of tubercul. Bd. 1, S. 33. 1917.
- (3): Americ. review of tubercul. Bd. 2, Nr. 9. 1918; zit. bei Armand-Delille et Nègre.
- (4): Serological studies on tuberculosis. Second Contribution, further observations on complement-fixation. Americ. review of tubercul. Bd. 3, Nr. 11. 1920.
- Petroff, S. A. and E. G. Ornstein: Studies on humoral antibodies in tuberculosis. New York State Journ. of med. Bd. 21, S. 299. 1921.
- Pfannenstiel, W. (1): Vergleichende Untersuchungen über die Extrahierbarkeit verschiedener säurefester Bakterien mit Äther-Acetongemischen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 87. 1922.
- (2): Rückblick auf die Frage der Herkunft und der experimentellen Grundlagen des Friedmannschen Tuberkulosemittels. Fortschr. d. Med. Bd. 40, Nr. 5. 1922.
- Pfenninger, W.: Über die Beziehungen der Tiertuberkulose zu der Tuberkulose des Menschen. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 52, S. 54. 1922.
- Phonites, G. u. N. Michaelides: La séro-réaction de Wassermann et la cuti-réaction de Pirquet dans la lèpre. Lepra Bibl. intern. Bd. 12, S. 207. 1912.
- Piéry, Merieux et Gliksman: La réaction de fixation de Bordet Gengou et l'appréciation du caractère évolutif des lésions de la tuberculose pulmonaire. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 410. 1921.
- Pierre t: Contribution à l'étude des urines des tuberculeux. Thèse Lille 1910.
- Pinner, M.: Partigenforschung und Therapie. Die experimentellen Grundlagen der Partialantigenforschung. Tuberkulosebibliothek 1922, Nr. 7.
- Pinner, M. und I. Ivancevic: „Abgestimmte Immunkörper“ nach unabgestimmter Vorbehandlung. Beitr. z. Klin. d. Tubercul. Bd. 46, S. 428. 1921.
- Pissavy, A. et S. Bernard: Cutiréaction et anticorps tuberculeux. Rev. de la tubercul. Bd. 3, S. 497. 1922.
- Pissavy, A., Grumbach et Giberton: La réaction de fixation dans la tuberculose. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 405. 1921.
- Piticariu, J.: Die Bedeutung der albuminoiden Substanzen im Sputum für die Präcipitinreaktion im Blutserum bei Tuberkulose. Clujul. med. Bd. 3, S. 221. 1922 (rumänisch).
- Pokrensky, W.: Salvarsanbehandlung eines Leprafalles. Medizinski Obosrenije Bd. 76, S. 516. 1911.

- Porter, A. E. (1): Journ. of infect. dis. Bd. 7, S. 87. 1910.  
 — (2): The precipitin, complement binding, and antipsonic tests in tuberculous and normal cattle. Journ. of hyg. Bd. 11, S. 105. 1911.
- Portmann: Réaction de l'antigène appliquée au diagnostic de la tuberculose humaine et à celui des laits tuberculeux. Réunion biol. de Bordeaux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 71. 1913.
- Preisich, K. und E. Roman: Zur Heilserumfrage gegen Tuberculose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 47, S. 202. 1921.
- Pritchard, J. St. and C. E. Roderick: Complement fixation test for tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 73, S. 1879. 1919.
- Pugnat, A.: La réaction de fixation du complément au moyen de l'antigène de Besredka en oto-rhino-laryngologie. Oto-rhino-laryng. intern. Lyon Bd. 7, S. 387. 1922.
- Punch, A. L. (1): The complement fixation test in pulmonary tuberculosis. Lancet 1920, II, S. 647.  
 — (2): The value of the complement fixation test in pulmonary tuberculosis. Lancet 1921, II, S. 497.
- Punch, A. L. and H. A. Gosse (1): The value of the complement fixation test in the exclusion of active pulmonary tuberculosis. Brit. med. journ. 1922, I., S. 509.  
 — (2): Further evidence of the value of the complement fixation test in pulmonary tuberculosis. Brit. med. journ. 1922, II, S. 79.
- Rabinowitsch-Kempner, L.: Zur Serumdiagnostik der Tuberculose mit dem Extrakt Besredka. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 379.
- Radcliffe, J. A. D. (1): In Mac Intosh and Fildes, The diagnostic value of complement-fixation in tuberculosis, II. in sanatorium practice. Lancet 1914, II, S. 488.  
 — (2): Complement fixation in pulmonary tuberculosis. Journ. of hyg. Bd. 15, S. 36. 1915.
- Ranque, A. et Ch. Sennez (1): Résultats que peut fournir actuellement la réaction de fixation du complément appliquée au diagnostic de la tuberculose (réaction de Bordet tuberculose). Marseille méd. Bd. 59, S. 97. 1922.  
 — (2): Unité de mesure exacte dans la réaction de fixation du complément. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 56. 1922.  
 — (3): Sur une technique de réaction de fixation du complément dans la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 58. 1922.
- Ranzi, E.: Über Komplementablenkung durch Serum und Organe. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 51. S. 1552.
- Rapissardi, S.: Ricerche sulla prova di fissazione del complemento nella tubercolosi umana. Biochim. e terap. sperim. Bd. 9, S. 229. 1922.
- Ravenel and Landis: Agglutination studies in tuberculosis. Journ. of med. 1908, zit. bei E. Löwenstein.
- Recio, A.: La réaction de Wassermann dans la lèpre. Sanidad y beneficencia (Havanna) Bd. 2, Sept. 1909; Ref.: Lepra Bibl. intern. Bd. 9, S. 179. 1910.
- Reiter, H.: Zum Bau der Opsonine. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 39, S. 1768.
- Renaux, E. (1): Modification de la technique du séro-diagnostic de la tuberculose par le procédé de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 864. 1914.  
 — (2): Differentiation des principes actifs de la réaction de Bordet-Wassermann et de la séro-réaction tuberculeuse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 278. 1922.
- Rénon, L.: La réaction de fixation dans la tuberculose. La Méd. Nr. 8, S. 496. 1920.
- Rey, L. A.: De l'emploi de la réaction de Bordet-Gengou dans les déterminations rénales d'origine tuberculeuse. Journ. méd. de Lyon Bd. 3, S. 143. 1922.
- Ribadeau-Dumas, Cuel et Prieux: Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à son enfant. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 378. 1921.
- Richters, E.: Die Serodiagnostik der Tuberculose des Rindes. Zeitschr. f. Veterinärk. Bd. 34, S. 297. 1922.
- Rieckenberg, H.: Die Feststellung des Immunitätszustandes als Grundlage der künstlichen Immunisierung zur Vorbeugung und Behandlung der Tuberculose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 51, S. 146. 1922.
- Rieux, J.: Les enseignements de la réaction de fixation appliquée à la tuberculose. (Antigène de Besredka). Journ. méd. franç. Bd. 9, 9. Sept. 1922.

- Rieux, J. et A. Bass (1): Réaction de fixation (antigène de Besredka) et tuberculose. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 378. 1921.
- (2): Réaction de fixation (antigène Besredka) et tuberculose (II. Mémoire). Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 56 u. 368. 1921.
- Rieux, J. et Ch. Zoeller: Réaction de fixation et tuberculose. Presse méd. Bd. 29, S. 881. 1921.
- Rincón, Torre F.: Die Formogelifikation der spezifischen Seren (Reaktion von Gaté und Papacostas) im Vergleich zur Wassermannschen Reaktion. Arch. de cardiol. y hematol. Bd. 3, S. 244. 1922.
- Rißling, P.: Beiträge zur Biologie normaler Tiersera. (3. Fortsetzung.) Eigene Untersuchungen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 44, S. 441 u. 541. 1907.
- Rist, E. et P. Ameuille: A propos de la réaction de fixation de la tuberculose. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 398. 1921.
- Rocamora, J. P.: Le Salvarsan dans la lèpre; son influence sur le Wassermann dans cette maladie. Lepra Bibl. intern. Bd. 13, H. 1. 1912.
- Römer, P. H.: Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 13, S. 1. 1909.
- Römer, P. H. und K. Joseph: Beitrag zum Wesen der Tuberkuloseimmunität. Antikörperstudien. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 17, S. 365. 1910.
- Roe pke, O.: Beiträge zur serologischen Diagnostik der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose Bd. 18, S. 315. 1911.
- Roe pke, O. und St u r m: Die Frühdiagnose der Lungentuberkulose auf serologischem Wege. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1910, Nr. 18.
- Rogers, J. B.: Complement-fixation in tuberculosis and a comparison of the Wassermann and Hecht-Weinberg-Gradwohl systems. Journ. of infect. dis. Bd. 27, S. 101. 1920.
- Rolly, F. (1): Die Wassermannsche Seroreaktion bei Lues und anderen Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2, S. 62.
- (2): Zur spezifischen Diagnostik und Therapie der Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 16, S. 833.
- Romanelli, G.: Determinazione del potere alessinico del siero di sangue umano nell'infezione tubercolare. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 4, S. 81. 1910.
- Romberg, E. (1): Zur Serodiagnostik der Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 18 u. 19, S. 273 u. 292.
- (2): Weitere Untersuchungen zur Serumdiagnose der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschrift 1902, Nr. 3, S. 89.
- Rominger, E.: Über Erzeugung von Komplementbindungsreaktionen durch Zusatz von chemischen Substanzen zum normalen Serum. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 16, S. 859.
- Rondoni, P.: Immunità et terapia specifica nella tubercolosi. Bologna: N. Zanichelli 1922.
- Rosenberger, F. (1): Über homogen wachsende säurefeste Bacillen. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 25, S. 665. 1904.
- (2): Über Agglutination säurefester Bacillen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53, S. 153. 1904.
- Rosencrantz, E.: Réaction de Bordet-Gengou dans la tuberculose chez les nouveau-nés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 142. 1911.
- Roth, O.: Zur Frage der Agglutination von Typhusbacillen durch das Serum Tuberkulöser. Zentralbl. f. inn. Med. 1910, Nr. 1, S. 1.
- Rothamel, J. H. N.: De l'agglutination du bacille de la tuberculose humaine étudié plus spécialement chez les tuberculeux cachectiques. Thèse Bordeaux 1899.
- Rothe, E. und K. Bierbaum: Über die experimentelle Erzeugung von Tuberkuloseantikörpern beim Rind; zugleich ein Beitrag zur Tuberkuloseimmunisierung. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 14, S. 644; Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung Bd. 1, S. 138. 1916.
- Rotschild, D.: Chemotherapeutische Erfahrungen bei Behandlung Tuberkulöser. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 25, S. 1194.
- Rouslacroix: Réaction de fixation avec l'antigène tuberculeux de Besredka. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 53. 1922.

- Rover: Zit. bei Jadassohn, Thèse Lyon 1905 u. Lepra Bibl. intern. Bd. 6, S. 210.
- Row, R.: Some observations on tubercle in Bombay: with special reference to a precipitation-serum reaction. Brit. med. journ. 1909, II, S. 1333.
- Rubinstein: Traité pratique de sérologie et de sérodiagnostic. Paris 1921.
- von Ruck, K. und S. von Ruck: Über die spezifische Behandlung der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 15, S. 443. 1910.
- Ruitinga, P. (1): Over agglutinatie van tuberkelbacillen te herkening van tuberculose. Inaug.-Diss. Amsterdam 1901.
- (2): Zur Serumdiagnose der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 3, S. 489. 1902.
- (3): Over het voorkomen eener specifieke stof in het bloedserum van tuberculeuze dieren. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 11. Juli 1903.
- Rumpf, E. und L. Guinard: Über die Agglutination der Tuberkulosebacillen und die Verwertung dieser Agglutination. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 8, S. 131.
- Ruppel, W. G. (1): Über Tuberkuloseserum und Tuberkuloseserovaccin. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1910, Nr. 25, S. 495.
- (2): Über die Immunisierung von Tieren gegen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46, S. 2393.
- Ruppel, W. G. und W. Rickmann: Über Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 6, S. 344. 1910.
- Sabaréanu et Salomon: La séro-réaction de la bacillo-tuberculose (méthode Arloing-Courmont). Rev. de méd. Bd. 25, S. 524. 1905.
- Sahli, H.: Über Tuberkulinbehandlung und über das Wesen des Tuberkulins und seiner Wirkung, sowie über Tuberkuloseheilung und Tuberkuloseimmunität. Basel: B. Schwabe 1913, 4. Aufl.
- Salge, B.: Ein Beitrag zur Frage der tuberkulösen Infektion im ersten Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. u. physische Erziehung Bd. 63, S. 1. 1906.
- Salin, H. und J. Reilly: Passage et origine des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 711. 1913.
- Salkind, B.: Sulla prova proposta da Hollaender per determinare la reazione immunitaria alla tubercolosi. Haematologica Bd. 3, S. 151 u. 300. 1922.
- Salomon, F.: Untersuchungen mit Partialantigenen an Tuberkulösen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 31, S. 283. 1914.
- Sata, A.: Immunisierung, Überempfindlichkeit und Antikörperbildung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 18, S. 1. 1911.
- Schaumann: Séro-réaction de Wassermann positive dans deux cas de tuberculides. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1919, Nr. 1.
- Schenk, F. (1): Untersuchungen über Tuberkulose-Antikörper und deren Übergang von Mutter auf Kind. Folia serol. II. TL., Mai 1909.
- (2): Über das Verhalten des Komplements bei der Tuberkulinreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 5, S. 532. 1910.
- Scherrer, P.: Sérodiagnostic local des tuberculoses et des hydrocèles. Thèse Lyon 1907. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 43, S. 104. 1909.
- Schieck, F.: Über die Bedeutung der komplementbindenden tuberkulösen Antikörper. (Nach Versuchen an Kaninchenaugen.) Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 7, S. 302.
- Schkarin, A. N.: Über Agglutination bei Skrofulose. Jahrb. f. Kinderheilk. u. phys. Erziehung Bd. 63, S. 11. 1906.
- Schloßberger, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz der Tuberkelbacillen und verwandter Bakterien gegenüber entfärbenden chemischen Einflüssen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 50, S. 144. 1922.
- Schloßberger, H. und W. Pfannenstiel (1): Über die Differenzierung säurefester Bakterien. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 44, S. 1213.
- (2): Über Versuche zur Differenzierung der sog. säurefesten Bakterien mittels Komplementbindung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 77. 1922.
- Schloßmann, A.: Über die therapeutische Verwendung des Tuberkulins bei der Tuberkulose der Säuglinge und Kinder. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 7, S. 289.

- Schmidt, H. (1): Die Technik immunbiologischer Untersuchungsmethoden. Leipzig: C. Kabitzsch 1921.
- (2): Zur Biologie der Lipoiden. Mit besonderer Berücksichtigung ihrer Antigenwirkung. In: *Moderne Biologie* von H. Much (4. u. 5. Vortrag), Leipzig 1922.
- Schmitt, L. S.: On the relation between rat and human leprosy. Univ. of California publ. in pathol. Bd. 2, S. 29. 1911.
- Schrapf: Zit. bei Schkarin, Arch. de méd. et de pharm. milit. Febr. 1902.
- Schröder, G.: Über Tuberkulinbehandlung. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 14, S. 359. 1909.
- Schröders, W. D.: Über Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose. Ruski Wratsch 1910, Nr. 10; Ref.: Hyg. Rundschau 1911, S. 146.
- Schüffner, W. (1): Über das Ulcus tropicum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, S. 78.
- (2): Die Wassermansche Reaktion bei Ulcus tropicum und der Wert der verschiedenen Antigene in den Tropen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 72, S. 362. 1912.
- Schürer, J.: Über die Bedeutung der Antikörper bei der Tuberkulose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 112. 1913.
- Schultz, J. H.: Über das Vorkommen von Antituberkulin im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 9, S. 709. 1911.
- Schwartzkopf, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 15, S. 649.
- Sellers, A. and E. N. Ramsbottom (1): Complement fixation tests in the diagnosis of tuberculous infections. Brit. med. journ. 1921, I, S. 47.
- (2): Complement fixation tests in the diagnosis of tubercular infections. Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 25, S. 247. 1922.
- Sergeant, E. et P. Pruvost: L'antigène de Besredka dans la réaction de Bordet-Gengou appliquée au diagnostic de la tuberculose. Rev. de la tubercul. Bd. 2, S. 408. 1921.
- Serra, A. (1): La séro-diagnose de Wassermann dans la lèpre. Il policlin. Bd. 5. S. 107. 1909, Lepra Bibl. intern. Bd. 9, S. 219. 1910.
- (2): Inoculation de culture du bacille de Hansen dans l'oeil du lapin. Lepra Bibl. intern. Bd. 12, S. 1. 1911.
- (3): Ricerche biologiche sull' infezione leprosa. Liquido cefalorachidiano. Nota Ia. Pathologica Bd. 14, S. 425. 1922.
- Sévi, I.: Le dépistage de la tuberculose chez l'enfant au moyen de la réaction de fixation. Presse méd. 1921, Nr. 49. S. 484.
- Shebrowsky, E.: Zur Frage der Serumdiagnose der Tuberkulose. Russki Wratsch 1907, Nr. 39 u. 40.
- Shibayama, G.: Über die homogene Tuberkelbacillenemulsion (Testflüssigkeit für Agglutination). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 18, S. 342. 1913.
- Siegenbeek van Heukelom, J.: Experimenteele Ondersökingen met doode Tuberkelbacillen. Inaug.-Diss. Leyden 1905.
- Simon et Hanss: Recherches des anticorps tuberculeux dans le sérum humain par la méthode de la déviation du complément. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 401. 1909.
- Sivori, L.: Immunoreaktionen bei der Tuberkulose. Kongr. f. inn. Med. Triest, Sept. 1919. Rif. med. I. Sept. 1919.
- Sivori, L., Caffarena, D. et R. Conradi: Le sierodiagnosi tubercolari eseguite col metodo biologico della fissazione del complemento nel corso dell' anno scolastico 1910—1911. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 6, S. 230. 1912.
- Skwirsky, P.: Über den Mechanismus der Komplementbindungen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 5. S. 538. 1910.
- Slatineanu, M. et D. Daniélopoulu (1): Sensibilisation à l'infection tuberculeuse par une injection préalable du tuberculine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 418. 1908.
- (2): Sérums antituberculeux et fixation du complément. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 64, S. 772. 1908.
- (3): Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints de lèpre. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 309. 1908; Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig., Bd. 48, S. 480. 1909.

- Slatineanu, M. et D. Danielopolu (4): Réaction de fixation avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de lèpre, en présence de l'antigène syphilitique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 347. 1908; Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 49, S. 289. 1909.
- (5): Réaction des lépreux à la tuberculine (Injection sous-cutanée et ophthalmo-réaction). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 528. 1908.
- (6): Réaction de fixation dans la lèpre en employant la tuberculine comme antigène. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 530. 1908.
- (7): Présence de fixateur dans le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de lèpre. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, S. 702. 1908; Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 49, S. 288. 1909.
- (8): Présence d'un fixateur dans le sérum des cobayes sensibilisées à l'infection tuberculeuse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 61. 1909.
- (9): Fixation de l'alexine essayée avec de sérum et le liquide céphalo-rachidien des lépreux en présence de la lécithine comme antigène. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 332. 1909.
- (10): Présence d'un fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonaux d'origine tuberculeuse. Réunion biol. de Bucarest, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 485. 1909.
- Smith, A. Nimmoo: The complement fixation reaction in tuberculosis. Edinburgh med. journ. Bd. 28, Nr. 4. S. 174, Nr. 5, S. 212. 1922.
- Smith, J.: An agglutinating serum for certain strains of tubercle bacilli. Lancet Bd. 203, S. 13. 1922.
- Smith, Lloyd and Radcliffe: Observations on the opsonic index in pulmonary tuberculosis. Lancet 1908, II, S. 148.
- Snow, C. and A. Cooper: The Wassermann reaction in the relation of tuberculosis. Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 152, S. 185. 1916.
- Sobernheim, G. (1): Über einige Eigenschaften des Tuberkuloseserums. Or.-Ref. d. 1. Tagung d. fr. Vereinig. f. Mikrobiol. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref.: Bd. 38, S. 114. 1906.
- (2): Über Tuberkulose-Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 5, S. 349. 1910.
- Sordelli, A. u. G. Fischer: Zur Frage der diagnostischen Serumreaktion bei Lepra. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 40, S. 1256.
- Sotiriades, D.: L'azotémie et la séroréaction de Bordet-Wassermann. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 81, S. 276. 1918.
- Späth, W. (1): Über Komplementbindung mit gelösten und corpusculären Antigenen. Biochem. Zeitschr. Bd. 29, S. 453. 1910.
- (2): Über Agglutinationsversuche mit normalem Rinderserum. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 54, S. 361. 1910.
- Spengler, C. (1): Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsucht-tuberkulin. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 31, 34, 51. 1905.
- (2): Tuberkuloseimmunblut, Tuberkuloseimmunität und Tuberkuloseimmunblut- (I-K) Behandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 38. S. 1620.
- (3): Über Tuberkuloseimmunblut- (I-K) Behandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 49, S. 2172.
- Spindler, A.: Bemerkungen über den Komplementgehalt und die Wassermannsche Reaktion des Blutes Lepröser. Dermatol. Zentralbl. Bd. 16, S. 69. 1913.
- Stanziale, R.: Weitere Untersuchungen über die Inokulierbarkeit leprösen Materials in die vordere Augenkammer von Kaninchen. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 61, S. 308. 1911.
- Starlinger, W.: Über die physikalisch-chemische Beeinflussung des Blutes durch Tuberkulin, gemessen an der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und dem Flockungsvermögen des Plasmas. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. Bd. 27, S. 304. 1922.
- Steffenhagen: Über Komplementbindungsreaktion bei Lepra. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 29, S. 1362.



- Stein, R. O.: Zur biologischen Differentialdiagnose von Lepra und Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 42. S. 1559.
- Stimson, H. M.: Complement fixation in tuberculosis. Bull. hyg. lab. U. S. P. H. S. Nr. 101, S. 7. 1915.
- Stivelman, B.: zit. bei v. Wedel. Americ. review of tubercul. 1918, II, S. 541.
- Stoerk, E.: Zur Präcipitation im Serum bei Phthise und anderen Krankheiten. Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 8, S. 418.
- Stoll, H. F. and L. Neumann: The complement fixation test in the diagnosis of tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 72, S. 1043. 1919.
- Streng, O.: Studien über das Verhalten des Rinderserums gegenüber den Mikroben. Versuch einer serodiagnostischen Methode. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 50, S. 47. 1909.
- Strubell, A. und Theodora Strubell: Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose Bd. 45, S. 38. 1920.
- Stuber, B.: Über Agglutinine. Biochem. Zeitschr. Bd. 77, S. 388. 1916.
- Such, J.: Beitrag zum Studium der Komplementfixation bei der Tuberkulose. Arch. de cardiol. y hematol. Bd. 3, S. 281. 1922.
- Sugai, Th. (1): Zur klinisch-diagnostischen Verwertung der Komplementbindungsmethode bei Lepra. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 95, S. 313. 1909.
- (2): Über die Agglutination der Leprabacillen durch das Serum von Leprakranken. Dermatol. Zeitschr. Bd. 16, S. 141. 1909.
- v. Szaboky, J. (1): Erfahrungen über die praktische Verwertung der Komplementbindung und anderer bakteriologischer und serologischer Untersuchungen bei der Diagnose der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 14, S. 249. 1909.
- (2): Agglutinationsversuche bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 14, S. 276. 1909.
- (3): Über den prognostischen Wert der spezifischen Mittel und der serologischen Untersuchungen bei der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 23, S. 454. 1915.
- Szasz, E. (1): Tuberkuloseimmunitätsstudien mit Hilfe der Deycke-Muchschen Partialantigene. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 45, S. 461. 1920.
- (2): Partienstudien. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 48, S. 170. 1921.
- Teyschl, Serodiagnose der Tuberkulose nach Besredka. Časopis lékařův českých Bd. 61, S. 633, 660, 684. 1922.
- Thellung, F.: Experimenteller Beitrag zur Frage der Agglutination der Tuberkelbacillen und zur Behandlung der Tuberkulose mit Neutuberkulin Koch (Bacillenemulsion). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 32, S. 28. 1902.
- Thomsen, O. und S. Bjarnhedinson: Untersuchungen über Komplementbindung mit dem Serum Aussätziger. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 7, S. 414. 1910; Lepra Bibl. intern. Bd. 9, S. 191. 1910.
- Trenkel, H.: Zur Diagnose der aktiven Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung des Fornetschen Serodiagnostikums. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 39, S. 955.
- Truffi: Ein Fall von Lepra in Savona. 11. Zusammenkunft der ital. Ges. f. Derm. u. Syph., 6. Sitzung. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 51, S. 416. 1910.
- Tsumuri, M.: Über die Präcipitation und Komplementbindung mit Cuorin bei Lepra und die Beziehungen von Cuorin und Lecithin zu Lepraseren bei den Reaktionen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 19, S. 19. 1913.
- Turban, K. und G. Baer: Die praktische Bedeutung des opsonischen Index bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 38, S. 1993.; Tuberkulose-Arbeiten aus Turbans Sanatorium 1909.
- Twort, C. C.: The agglutination and complement fixation reactions in animals experimentally inoculated with John's bacillus, with special reference to the relation of this bacillus to other acid-fast bacilli. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 66, S. 316. 1912.
- Uhlenhuth und K. W. Jötten: Beitrag zur Kenntnis der Biologie und der antigenen Wirkung der Tuberkelbacillen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, Nr. 38, S. 431.
- Urbain, A. (1): Durée de conservation et préparation de l'antigène à l'oeuf. Rev. de la tubercul. Bd. 3, S. 81. 1922.

- Urbain, A. (2): Valeur antigène de bacilles tuberculeux et paratuberculeux et de quelques autres microbes cultivés dans le milieu à l'oeuf. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 308. 1922.
- (3): De la valeur antigène de bacilles tuberculeux et d'autres microbes cultivés dans le milieu l'oeuf. Ann. de l'inst. Pasteur, Bd. 36, S. 528. 1922.
- Urbain, A. et B. Fried: De la spécificité de l'antigène tuberculeux de Besredka. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 35, S. 205. 1921.
- Vallée, H. (1): Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 23, S. 585, 665. 1909.
- (2): Sur les propriétés du sérum du cheval hyperimmunisé contre la tuberculose à l'aide de bacilles humains virulents. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 700. 1909.
- Vallée, H. et G. Finzi: Sur le précipito-diagnostic de la tuberculose et les propriétés du sérum du cheval hyperimmun contre cette infection. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 259. 1910.
- Valtis, J. (1): Pouvoir antigène des bacilles diphtériques dans la réaction de fixation de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 947. 1922.
- (2): Pouvoir antigène des bacilles paratuberculeux dans la réaction de fixation de la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1030. 1922.
- (3): Sur les anticorps du sérum des lapins traités par le sérum antidiphtérique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1153. 1922.
- Vasaturo, A.: La deviazione del complemento sulla diagnosi della tubercolosi, specie iniziale, con l'antigene de Calmette e Massol. Fol. med. Bd. 8, S. 140. 1922.
- Vaudremer, A. (1): Un bacille tuberculeux humain, un bacille tuberculeux bovin acido-résistants facultatifs. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 259. 1921.
- (2): Un procédé de culture homogène rapide du bacille tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 1055. 1921.
- Verotti, G.: Risultati ottenuti della inoculazioni intraperitoneali di emulsione di leproma nei conigli. Giorn. ital. d. malat. vener. e d. pelle 1913, Nr. 1.
- Vincent, H. (1): Sur l'agglutination du bacille de Koch en eau peptonée. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 533. 1903.
- (2): Sur le précipito-diagnostic de la méningite cérébrospinale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 759. 1909.
- (3): Existence d'anticorps précipitants dans le liquide céphalo-rachidien du méningite tuberculeuse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 67, S. 918. 1909.
- Vincent, H. et E. Combe (1): Méningites méningococciques, à liquide stérile et amicrobien, révélées par le précipito-diagnostic. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 566. 1909.
- (2): Contribution au diagnostic de la méningite tuberculeuse. Réaction précipitante sur la tuberculine exercée par le liquide céphalo-rachidien de méningites tuberculeuses. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 765. 1909.
- Wadsworth, A. B. and Fr. Maltaner: Purification and concentration of antigens for complement fixation by methods of dialysis, adsorption and extraction. Journ. of exp. med. Bd. 33, S. 119. 1921.
- Wang, Ch. Yik and J. Crocket: Diagnosis of tuberculosis by the complement deviation method. Brit. med. journ. 1919, II, S. 7.
- v. Wassermann, A.: Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplementfixation. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 1, S. 12.
- v. Wassermann A. und C. Bruck (1): Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präcipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Amboceptorenwirkung? Med. Klin. 1905, Nr. 55, S. 1409.
- (2): Über das Vorhandensein von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 49, S. 2396.
- (3): Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbacillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 12, S. 449.
- v. Wassermann, A. und J. Citron (1): Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15, S. 573.
- (2): Über die Beziehungen des Serums zu gewissen Nährstoffen (Glykogen, Albumosen, Pepton). Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 4, S. 281. 1907.

- v. Wassermann, A. und C. Lange: Serodiagnostik der Syphilis. In Kolle-Wassermann. Handb. d. pathogen. Mikroorganismen. Bd. 7, S. 951. 1913. 2. Aufl.
- Warden, C. C.: Diskussionsbemerkung bei Moon, Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 71, S. 1132. 1918.
- Watkins, W. Warner and N. Boynton Clarence: The complement fixation-reaction in tuberculosis, reporting 6500 reactions. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 75, S. 933. 1920.
- Weber, A. und Dieterlen: Untersuchungen über Tuberkulin. 1. Vergleichende Untersuchungen über die Tuberkuline aus Menschen- und Rindertuberkelbacillen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, Tuberkulosearbeiten H. 10, S. 217. 1910. (2. siehe Dieterlen.)
- Wechselmann und G. Meier: Wassermannsche Reaktion in einem Falle von Lepra. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 31, S. 1380.
- v. Wedel, H. O.: The complement fixation test for tuberculosis. Journ. of immunol. Bd. 5, S. 159. 1920.
- Weil, E.: Zur Erklärung der Tuberkulinreaktion durch Antituberkulin im tuberkulösen Herd. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6, S. 269.
- Weil, E. und H. Braun (1): Über Antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 49. S. 1570.
- (2): Über positive Wassermann-A. Neißer-Brucksche Reaktion bei nichtluetischen Erkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 26, S. 938.
- (3): Über das Wesen der luetischen Erkrankungen auf Grund der neueren Forschung. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11, S. 372.
- Weil, E. und H. Nakajama: Über den Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 21, S. 1001.
- Weil, E. und W. Strauß: Über die Rolle der Antikörper bei der Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29, S. 1058.
- Weil, R.: On the resistance of human erythrocytes to cobra venom. Journ. of infect. dis. Bd. 6, S. 688. 1909.
- Wetzel, E.: Über die Bedeutung komplementbindender Antikörper bei Lungentuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 473. 1921.
- White: zit. bei v. Wedel. Otisville Sanat. New York.
- Whitmore, E. R.: Tuberculosis in the Philippine Islands. Philippine Journ. of science, Serie B, Bd. 4, Nr. 6. 1909; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 48, S. 426. 1911.
- Widal, F.: Diskussionsbemerkung s. Camus und Pagniez (1). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 734. 1901.
- Widal, F. et L. Le Sourd: Présence d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. Le semaine méd. 1901, S. 228; Soc. méd. des hôp. 6. Juli 1901.
- Widal, F. et Ravaut: Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et le cyto-diagnostic dans 24 cas d'épanchements séro-fibrineux de la plèvre. Gaz. des hop. civ. et milit. 1901, Nr. 94; Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 31, S. 91. 1902.
- Wills, Fred. F.: The relationship of acidfast bacilli. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 61, S. 37. 1912.
- Wilson, M. A.: A contribution to the study of the complement fixation reaction in tuberculosis. Journ. of immunol. 1918, III, S. 345; Collected studies from the bureau of laboratories. City of New York 1916—1919, Bd. 9, S. 482.
- Wolf-Eisner, A. (1): Tuberkuloseimmunität und Tuberkuloseimmunisierung. Fol. serol. Bd. 6, S. 1. 1906.
- (2): Über die Komplementbindung in ihrer Bedeutung für die Theorie der Tuberkulinwirkung. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 37. S. 1300.
- (3): Die vitale Antikörperreaktion im Vergleich zur Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose und Syphilis. Med. Klin. 1908, Nr. 11, S. 370.
- (4): Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. 2. verm. Aufl. Würzburg: C. Kabitzsch 1909.
- (5): Tuberkulosedagnostik und Therapie. (I. Abtlg.) Die spezifische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulinreaktionen. Leipzig: Tauchnitz. 1921.
- Wolf-Eisner, A. und Ascher: Über die Ergebnisse der Komplementablenkung mit Tuberkelbacillenderivaten als Antigen bei Tuberkulose und Infektionskrankheiten. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 37, S. 1296.

- Wolf-Eisner, A. und F. Teichmann: Die prognostische Bedeutung der conjunctivalen und cutanen Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 2, S. 65.
- Wolff, M. und H. Mühsam: Mit Tuberkulin komplementbindende Antistoffe im Serum Tuberkulöser. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35, S. 1504.
- Wolff, M. und H. Reiter: Opsonine und Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 27, S. 1177.
- Woods, A. C., Bushnell, E. and C. Maddux: Complement fixation in tuberculosis with „partial antigens“ of Deycke-Much. Journ. of immunol. 1916, II, S. 301.
- Wright, A.E.: A note on the serum-reaction of tubercle with special reference to the intimate nature of agglutination reactions generally and to the therapeutic inoculation of the new tuberculine. Lancet 1903, I (9. Mai).
- Wwedensky, K. K.: Zur Frage der Komplementbindung bei Tuberkulose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 71, S. 511. 1913.
- Wyschelessky, S.: Beitrag zur Unterscheidung der aktiven und inaktiven Tuberkulose des Rindes mit Hilfe der Komplementbindung, Meiostragmin- und Ophthalmoreaktion. Zeitschr. f. Tuberkulose Bd. 19, S. 209. 1912. Inaug.-Diss. Leipzig 1912.
- Zweig, V.: Beitrag zur Serodiagnostik der Tuberkulose. Berl. klin. Wschr. 1912, Nr. 39, S. 1845.
- Zweig, V. und D. Gerson: Zur Serodiagnostik der Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose Bd. 29, S. 279. 1914.
- Zwick, W.: Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbacillen des Menschen und der Haustiere. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere Bd. 4, S. 330. 1908.

#### Literatur-Nachtrag.

(1923.)

- Aronson, J. D. and P. A. Lewis: Complement fixation reaction as applied to tuberculosis. Americ. rev. of tubercul. Bd. 6, S. 1024. 1923.
- Boecker, E. (2): Über die submerse Vermehrung von Tuberkelbacillen in flüssigen Nährböden. (II. Mitteilung.) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 99, S. 121. 1923.
- Bonacorsi, L. (2): Über eine neue Serumreaktion für die Diagnose der Tuberkulose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Bd. 36, S. 531. 1923.
- Christensen, E. (2): Über Tuberkelbacillenagglutination. Med. Klin. 1923, Nr. 6, S. 177.
- (3): Das Fornetsche Tuberkulosediagnostikum. Med. Klin. 1923, Nr. 15, S. 503.
- Diener, J.: Spezifische Serodiagnostik bei aktiver Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22, S. 717.
- Dietrich, W. und F. Klopstock: Tuberkuloseüberempfindlichkeit und Anaphylaxie. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17, S. 780.
- Fornet, W. (5): „Edovaccin“, der eßbare Impfstoff. Münch. med. Wschr. 1923, Nr. 19, S. 600.
- v. Gutfeld, F. und Edith Weigert: Zur Serodiagnostik der Tuberkulose mittels Komplementbindung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 90, S. 134. 1923.
- Kellner, F.: Das Fornetsche Tuberkulosediagnostikum. Med. Klin. 1923, Nr. 15. S. 503.
- Klopstock, F.: Über den Reaktionsverlauf bei der Serodiagnostik auf aktive Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 19, S. 602.
- Kohler, A.: Agglutinationsversuche mit dem Fornetschen Tuberkulosediagnostikum bei chirurgischer Tuberkulose. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 14, S. 635.
- Kwasniewski und Ciric: Die Komplementbindungsreaktion mit dem Antigen von Besredka bei Lungentuberkulose. Med. Klin. 1923, Nr. 20, S. 688.
- Mátéfy, L.: Eine neue Blutserumreaktion zur Bestimmung der Aktivität der Tuberkulose. Med. Klin. 1923, Nr. 21, S. 725.
- Rüscher, E.: Über die Häufigkeit der Wassermannschen bzw. Ausflockungsreaktion bei Kindertuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 9, S. 278.
- Takenomata, N.: Serodiagnostik der Tuberkulose. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 5.
- Verge, J.: Antigène paratuberculeux et réaction de fixation dans la tuberculose des animaux domestiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 185. 1923.
- v. Wassermann, A.: Über experimentelle Grundlagen für eine spezifische Serodiagnostik auf aktive Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10, S. 303.

### III. Beschälseuche.

Von

Hans Dahmen-Berlin.

Die Beschälseuche (Dourine) ist eine durch das *Trypanosoma equiperdum* (Doflein 1901) hervorgerufene Krankheit der Einhufer. Sie wird beim Beschälakt übertragen. Sie hat einen chronischen Verlauf, der mit Veränderungen an den Geschlechtsorganen beginnt und später mit Erscheinungen auf der Haut und am Nervensystem einhergeht. Der Tod tritt nach vorhergegangener fortschreitender Abmagerung ein.

**Bezeichnungen der Krankheit.** Beschälseuche, Dourine, Beschälkrankheit, Zuchtlähme, Schankerseuche, venerische Pferdeseuche, Exanthema coitale paralyticum, Polyneuritis infectiosa, Mal du coit, Covering disease, Horse syphilis, Morbo coitale maglingo, Slapsiekte.

**Geschichte.** In Deutschland trat die Seuche zuerst im Jahre 1796—1799 und 1801 in Trakehnen auf. 1807 in Litauen, 1815 in Woltersdorf/Wittkowo (Reg.-Bez. Bromberg), 1816 in Hannover (Celle), 1817 in Schlesien, 1821 Steiermark, 1826 Schlesien, 1830 Böhmen, 1833 Schlesien, 1839 in Pommern, 1840 in Gumbinnen und Schlesien. Seit 1852 war Deutschland frei von der Seuche. 1906 trat sie wiederum auf in den Kreisen Lötzen, Sensburg, Rastenburg, Lyck und Johannisburg, 1919 in Neiße, 1920 in Mohrungen, Weißensee und Eckartsberga, Thüringen und Sachsen, 1921 in Neidenburg, Randow und Uckermünde, 1922 in der Altmark (Prov. Sachsen). In Österreich-Ungarn und Böhmen trat die Krankheit 1830 zum ersten Male auf, desgleichen in der Schweiz (Kanton Bern). 1832 in Frankreich, 1836 in Italien, 1843 in Rußland. In außereuropäischen Ländern trat sie 1903 in Indien, 1886 in Amerika, 1903 in Chile auf. Brasilien, Argentinien, Algerien und Spanien scheinen fortwährend von der Beschälseuche heimgesucht zu sein. Außerdem wird ihr Vorkommen in Klein-Asien, Persien, Syrien und auf der Insel Java gemeldet.

**Ätiologie.** Vor der Auffindung des Erregers der Beschälseuche ist die Krankheit namentlich von älteren Autoren auf mancherlei Ursachen zurückgeführt worden. Die Syphilis des Menschen wurde häufig mit ihr identifiziert, und man nahm an, daß sie von syphilitischen Menschen auf Stuten und Eselinnen übertragen werden könne. Auch wurde sie als Genitalrotz aufgefaßt. Die Beschreibungen dieser Autoren aber lassen mit Deutlichkeit erkennen, daß es entweder echter Hautrotz oder Lymphangitis epizootica gewesen ist. Nach ihren Haupterscheinungen am Nervensystem haben andere Autoren ihre Ursache im Nervensystem gesucht und sie als eine selbständige Rückenmarkkrankheit be-

schrieben. Daher stammen auch die Namen „Lähmungskrankheit“, „Nervenkrankheit“ und „Zuchtlähme“.

Den gleichfalls an den Geschlechtsteilen auftretenden Bläschenausschlag hat man mit der Beschälseuche identifiziert. Jedoch unterschieden spätere Untersucher in eine „gutartige“ und „böartige“ Beschälkrankheit. Erst die Entdeckung Rougets (1894) von Trypanosomen im Blute dourinekranker Pferde brachte Klarheit über die Natur der Krankheit. Die Befunde Rougets wurden bald allenthalben bestätigt, und 1901 beschrieb Doflein unter dem Namen *Trypanosoma equiperdum* den Erreger der Beschälseuche.

Das *Trypanosoma equiperdum* ist ein langgezogener spindelförmiger Parasit und gehört zu der Klasse der Protozoen. Das Vorderende ist spitz, das Hinterende ist etwas abgerundet. Es besitzt einen Hauptkern und einen Nebenkern (Blepharoplast), von dem die Geißel entspringt, die mit einer Membran, der Membrana undulans, an der Seite des Körpers entlang mit diesem verbunden ist und in einen freien Faden endigt. In manchen Exemplaren sind Vakuolen vorhanden. Das Protoplasma zeigt meist bei der Romanowski-Färbung eine starke Granulierung. Die Vermehrung erfolgt durch Zweiteilung in der Längsachse.

Die Züchtung des *Trypanosoma equiperdum* ist mehrfach versucht worden. Die Erfolge der einzelnen Versuchsansteller sind nicht einheitlich. Die Kulturflagelaten nehmen an Virulenz ab.

Der Nachweis der Trypanosomen im Blute gelingt kaum. Er gelingt eher im Harnröhren- oder Scheidensekret. Die Hauteruptionen, Taler- oder Ringflecke und Quaddeln, lassen kurz nach ihrem Aufschießen den Nachweis der Erreger sehr oft gelingen. Auch im Punktate geschwollener Hoden ist der Nachweis der Trypanosomen leicht zu führen. Bei künstlich infizierten Kaninchen finden sich die Trypanosomen in Hoden, Nebenhoden, Lymphdrüsen, Konjunktiven, Nasenschleimhaut und in den Ödemen. Lebende Trypanosomen finden sich bei ihnen nicht in Leber, Nieren, Nebennieren, Lungen, Gehirn, Rückenmark, Tränendrüsen, Thymusdrüsen, Knochenmark und Ovarien.

**Die Übertragung.** Das *Trypanosoma equiperdum* ist das einzige Säugetiertrypanosoma, das, soweit bis jetzt bekannt, nicht durch Insektenstiche übertragen wird. Die Übertragung erfolgt durch den Coitus. Der Nachweis dieser Übertragungsart ist von Hertwig und Princee und Lafosse erbracht worden. Eine Übertragung außer durch den Coitus kann auch durch das Reinigen des Schlauches oder der Scheide mittels Schwämmen erfolgen. Mir ist neuerdings ein Fall bekannt geworden, daß sich eine beschälseuchekranke Stute mit der Scheide an einem Pfosten rieb. Das Fohlen, das sich ebenfalls dort rieb, erkrankte an Beschälseuche.

Das *Trypanosoma equiperdum* dringt durch die unverletzte Schleimhaut ein, wie Rouget, Schneider und Buffard, Marek sowie Zwick und Fischer nachgewiesen haben. Marek und Zwick und Fischer konnten erfolgreich durch Einträufeln von Trypanosomen in den Conjunctivalsack infizieren. Uhlenhuth, Hübner und Woithe, Manteufel sowie Zwick und Fischer stellten fest, daß die Trypanosomen sogar durch die unverletzte Epidermis in den Körper von kleinen Versuchstieren eindringen können. Yakimoff und Schiller gelang die Infektion durch stomachale Einverleibung. Bei künstlichen Versuchen konnte auch festgestellt werden, daß *Stomoxys calcitrans* die Trypa-

nosomen von kranken auf gesunde Mäuse zu übertragen vermochte. Jedoch spielt diese Übertragungsweise praktisch kaum eine Rolle, da die gesetzgeberischen Maßnahmen nur den Beschälakt berücksichtigen und damit die Seuche stets erfolgreich bekämpft werden konnte.

**Beschälseuche und Dourine.** In den ersten Jahren nach der Klärung der Erregerfrage der Beschälseuche wurde angenommen, daß die Beschälseuche eine andere Krankheit sei als die Dourine, da es nicht möglich war, die Trypanosomen der Beschälseuche auf kleine Versuchstiere zu übertragen, was bei der Dourine mehrfach ohne Schwierigkeit gelungen war. Nachdem es aber Kleinpaul und Neumann, Zwick und Fischer sowie Miessner gelungen war, auch die Beschälseuchetrypanosomen auf kleine Versuchstiere während des Seuchenganges in Ostpreußen 1908 zu übertragen, mußte dieser Unterschied fallen gelassen werden. In den Seuchengängen von 1919—1922 ist es Nussbag, Miessner, mir u. a. nicht gelungen, trotz häufig reichlichen Inhalts des Impfmateri als an Beschälseuchetrypanosomen Hunde, Kaninchen, Ratten, Mäuse oder Meer schweinchen zu infizieren, während dies bei Pferden keine Schwierigkeit bot. Die Übertragungsmöglichkeit des Trypanosoma equiperdum auf kleine Versuchstiere wird deshalb eine Frage der Virulenz sein.

**Epizootologie.** Die Ausbreitungsmöglichkeit der Beschälseuche wird durch die Art ihrer Übertragung durch den Beschälakt bestimmt. Mehrfach konnte bei den einzelnen Seuchengängen ein Tier nachgewiesen werden, das die Beschälseuche eingeschleppt hatte. Ein Hengst, der an Beschälseuche erkrankt ist, kann oft minimale Erscheinungen zeigen, die dem Beobachter entgehen oder nicht als Beschälseucheerscheinungen gedeutet werden. Die Verbreitung durch einen solchen Hengst nimmt gewöhnlich einen recht großen Umfang an, ehe die Gefahr bemerkt wird. Bildet eine Stute den Ausgangspunkt, so infiziert sie den Hengst, der dann die Krankheit weiter verbreitet. Der Umfang des Seuchenganges hängt von der baldigen Diagnose und dem Einsetzen veterinärpolizeilicher Ermittlungen und Maßnahmen ab. In einem Gestüt wird die Seuche bei einiger Umsicht kaum eine große Ausdehnung haben. In ländlichen Bezirken jedoch gelangt sie meist zu einer größeren Ausdehnung, da die Krankheit teils unerkannt bleibt, teils die vorliegenden Erscheinungen anders gedeutet werden.

**Pathogenese.** Die in die Schleimhaut der Harnröhre oder der Scheide eingedrungenen Trypanosomen vermehren sich zunächst an Ort und Stelle. Über ihre Weiterverbreitung sind die Meinungen geteilt. Marek glaubt, daß sie durch die Schleimhaut dringen und so in das Blut gelangen. Neumann und Dahmen nehmen aus ihren Befunden bei der Hodenpunktion an, daß sie durch den Ductus deferens in den Hoden, in den Hodensack und damit in das Cavum peritoneale gelangen. Nach der Schwellung der Lymphdrüsen zu urteilen bin ich der Ansicht, daß die Trypanosomen auf lymphogenem Wege über die Lendenlymphdrüsen durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen und so zur Generalisierung der Beschälseuche führen. Das Eintreten der Trypanosomen in das kreisende Blut ist von einem Fieberanfall begleitet. Ihr zeitweiliges Verschwinden aus der Blutbahn führt Marek auf trypanolytische Stoffe im Blute zurück. Der Zusammenhang zwischen Fieber und Trypanosomen im Blute wird von anderen Autoren bestritten. Watson führt das Fieber auf Toxine zurück. Im Blute tritt eine Eosinophilie und eine Hyperleukocytose (Fröhner) auf. Nach Marek

vermindert sich die Zahl der roten Blutkörperchen und entwickelt sich in schweren Fällen eine Anämie.

Die Quaddeln und Talerflecke werden als Entzündungsprozeß der Cutis (Fröhner) aufgefaßt. Sie werden durch eingedrungene Trypanosomen hervorgerufen. Die Pigmentatrophien (Krötenflecke) sind ebenfalls Entzündungserscheinungen.

Die Lähmungen werden als Toxinwirkung aufgefaßt, da man niemals Trypanosomen in den Nerven nachweisen konnte.

**Symptome.** Die Krankheit teilt sich in zwei Stadien. Die lokalen Erscheinungen (1. Stadium) und die Allgemeinerscheinungen (2. Stadium) (Fröhner, Zwick und Fischer, Hutya und Marek).

1. Stadium: Die in die Schleimhaut eingedrungenen Trypanosomen bewirken ein örtliches Ödem, das sich dem Beobachter als glasige Schwellung der Scheidenschleimhaut bzw. als Schwellung des Schlauches darbietet. Beim Hengste greift sie auf den Hodensack und den Penis über. Bei der Schwellung der Eichel ragt diese aus dem Schlauche hervor. An der Umschlagstelle der Vorhaut treten häufig Erosionen auf. Aus der Harnröhre fließt eine schleimige Masse, in der die Trypanosomen zeitweilig nachgewiesen werden können. Die Hengste zeigen in diesem Stadium einen Drang zum häufigen Urinieren. Der Geschlechtstrieb scheint erhöht zu sein. Der Penis ist oft ohne Ursache erigiert.

Bei den Stuten tritt zuerst eine glasige, ödematöse Schwellung der Scheidenschleimhaut auf. Danach schwillt die Vulva an. Die Schamspalte klafft und der geschwollene Kitzler tritt aus der Scham hervor. Die Schwellung greift häufig über auf Euter, Unterbauch und Unterbrust. Aus der Scham tritt ein eitriger Schleim, der meist zu einer bräunlichen Kruste am Schamspaltenrande eintrocknet. Die Scheidenschleimhaut ist fleckig gerötet und mit einer schleimigen Masse belegt. Die Stute zeigt, wie der Hengst, in diesem Stadium einen häufigen Drang zum Urinieren und einen erhöhten Geschlechtstrieb. An den pigmentierten Stellen des Afters, des Euters, der Scham, des Perineums, des Schlauches und des Hodensackes treten Pigmentatrophien auf. Diese sind von unregelmäßiger Gestalt und Größe und von tiefer grauer bis weißer Farbe. Diese lokalen Erscheinungen treten im Durchschnitt nach 8 Tagen bis 4 Wochen auf. Jedoch sind auch längere Inkubationsfristen nicht ausgeschlossen (Zwick und Fischer). Nach mir vorliegenden Berichten zeigten verschiedene Tiere überhaupt keine Primärscheinungen. Erst nach 9—15 Monaten nach der Infektion wurden sie, nachdem die Blutuntersuchung schon frühzeitig sie als infiziert nachgewiesen hatte, durch eine eingetretene Facialislähmung als krank erkannt. Ich neige aber in diesen Fällen der Ansicht zu, daß die lokalen Erscheinungen so gering ausgeprägt waren, daß sie dem Besitzer nicht aufgefallen sind oder von ihm anders gedeutet wurden.

Die lokalen Erscheinungen sind nach meinen Untersuchungen oft nur geringgradiger Natur und klingen häufig derart ab, daß das Tier einen vollständig gesunden Eindruck macht, um bei späteren Untersuchungen durch Hauteruptionen oder Lähmungen klinisch als krank ermittelt zu werden.

2. Stadium (Generalisation): 4—6 Wochen nach der Infektion, manchmal auch Monate später, haben sich die Trypanosomen im Körper verbreitet und rufen auf der Haut und im Nervensystem Krankheitserscheinungen hervor. Auf der Haut treten Anschwellungen teils unregelmäßiger (Quaddeln), teils ringförmiger (Ring-



oder Talerflecke) Beschaffenheit auf. Diese Eruptionen sind nach ihrer Ausdehnung und Erhabenheit verschieden und wechseln von kaum merklicher bis zu 1 cm Dicke. Bei den geringfügigen Erhabenheiten läßt sich die Quaddel oder der Talerfleck durch leichtes Palpieren der Haut oder durch das Sträuben der Haare an den erkrankten Stellen feststellen. Die Betrachtung geschieht am besten bei schräg auffallendem Lichte, da durch die gebildeten Schatten das Sträuben der Haare und geringfügige Schwellungen besser ins Auge fallen. Diese Schwellungen der Haut faßt Fröhner als einen umschriebenen Entzündungsprozeß der Cutis auf, da die Merkmale der Entzündung (Temperaturerhöhung und gesteigerte Empfindlichkeit) an den befallenen Stellen bei Beginn der Eruptionen festzustellen sind. In seltenen Fällen tritt auch in diesem Stadium eine Pigmentatrophie an den pigmentierten Stellen des Kopfes auf.

Zu gleicher Zeit mit diesen Hautveränderungen, vielfach aber auch erst später, treten die Erscheinungen am Nervensystem auf. Manche Tiere zeigen eine starke Empfindlichkeit der Haut, so daß sie auch bei der leisesten Berührung zusammenschrecken und unruhig werden. Die Tiere zeigen eine allgemeine Mattigkeit, Abgeschlagenheit und Schwäche. Sie schildern häufig, knicken in Fessel zusammen, überköten, brechen im Kniegelenk nieder und stolpern. Ihr Gang ist schwankend. Sie führen beim Gehen schleudernde Bewegungen mit den Hinterbeinen aus. Die Hinterbeine werden weit unter dem Bauch vorgesetzt, so daß es den Anschein hat, als wollten die Tiere mit dem Ballen auftreten. Mehr noch als diese Nervenerscheinungen an den Hinterbeinen treten die Lähmungen der Gesichtsnerven auf. Oft sind beide Gesichtshälften betroffen. Meist aber nur die eine Gesichtshälfte. Das Ohr, das obere Augenlid und die Unterlippe hängen herunter. Die Oberlippe ist durch den mangelnden Gegenzug auf eine Seite gezogen. Die Nasenlöcher sind verengert. Fröhner hat auch eine Pupillenverengung (Myosis) beobachtet, die er auf eine Oculomotoriuslähmung zurückführt. Auch der Nervus recurrens wird häufig befallen. Das Kehlkopfpfeifen bildet sich nach meinen Beobachtungen unerwartet schnell aus. Es kann vorkommen, daß ein Pferd, das von der Arbeit kommt oder sich morgens erhebt, plötzlich ein Kehlkopfpfeifer geworden ist. Die Atmungsstörung ist in manchen Fällen so bedrohlich, daß das Pferd schon nach 100 Schritt Trab in einem Erstickungsanfall zusammenbrechen kann. Der Penis ist ebenfalls häufig gelähmt und hängt ausgeschachtet aus der Vorhaut hervor.

Gleichzeitig mit diesen Erkrankungen schreitet eine zunehmende Abmagerung einher, die auf eine Toxinwirkung zurückzuführen ist. Die Lymphdrüsen (Kniefaltenlymphdrüsen, Kehlgangsdriisen) sind meist geschwollen. Die Nasenschleimhaut und die Conjunctiva zeigen oft katarrhalische Erscheinungen. Fröhner beobachtete bei einem beschälseuchekranken Pferde eine croupöse Pneumonie, die er auf Toxinwirkung zurückführt. Im vorgeschrittenen Stadium stellt sich eine progressive Parese und Paralyse der Hinterhand ein. Die Tiere vermögen sich nicht mehr auf den Hinterbeinen zu halten. Sie sitzen dann häufig mit hochgerichtetem Vorderkörper und untergeschobenen Hinterbeinen da. Alle Versuche, sie wieder hochzurichten, scheitern. Auch im Hängegurt vermögen sich diese Tiere kaum zu halten.

Der Verlauf der Krankheit ist ein chronischer. Der Tod tritt nach starker Abmagerung oder durch Decubitus meist nach einigen Monaten bis zu 2 Jahren nach

der Infektion ein. In südlicheren Ländern verläuft die Krankheit sehr oft akut und führt binnen wenigen Wochen zum Tode. Manche Fälle heilen jedoch schon nach den ersten lokalen Erscheinungen aus. Sämtliche Erscheinungen mit Ausnahme der totalen Lähmungen der Hinterhand können wieder verschwinden, so daß das Pferd einen gesunden Eindruck macht, um nach geraumer Zeit der Latenz wiederum ein Rezidiv zu zeigen.

**Prognose.** Die Mortalitätsziffer beträgt 20—50%. Eine Heilung ist im Anfange der Krankheit möglich. Marek nimmt an, daß auch noch nach dem Auftreten nervöser Erscheinungen eine Heilung erfolgen könne. Die Kehlkopflähmung ist nach meinen Beobachtungen ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Bei allen von mir beobachteten Fällen dieser Art kam nie eine Besserung zustande, vielmehr die Nervenerscheinungen traten überall auf und führten zum sicheren Tode. Beim Hengste verläuft die Seuche günstiger wie bei Stuten. Kastrierte beschälseuchenkranke Pferde bleiben häufig für die Folge symptomlos.

**Pathologie.** Die lokalen Veränderungen am Geschlechtsapparat sind ödematöser Natur. Auf der Schleimhaut der Schamlippen und der Scheide findet man Geschwulst- und Narbenbildung. An den pigmentierten Stellen des Körpers finden sich häufig pigmentlose Flecke (Krötenflecke). Im Hodensack finden sich häufig 100—200 ccm seröser Flüssigkeit. Die Tunica vaginalis propria ist häufig verdickt. Sie kann eine Breite bis zu 2 cm erreichen. Um die Gefäße der Tunica besteht eine kleinzellige Infiltration. Das eigentliche Hodengewebe ist nur selten verändert. Jedoch findet man in vereinzelt Fällen auf der Schnittfläche hellere, bräunlichgraue Knötchen, die über die Schnittflächen hervorragen. Die Knötchen sind auf ihrem Durchschnitte blaß und durchscheinend und lassen im Zentrum Zerfallmassen erkennen. Das Bindegewebe des Samenstranges und der Nebenhoden ist häufig sulzig infiltrierte. Die Muskeln, namentlich der Hinterbeine, sind häufig blaßrot und zeigen Blutungen. In späteren Stadien der Erkrankung findet man Veränderungen an den Gelenken. Das Euter ist vielfach geschwollen und mit kleinen Abscessen durchsetzt. Die Lymphdrüsen, besonders die in der Umgebung der Genitalien, sind feucht geschwollen. Auf der Haut findet man Reste von Quaddeln, die sich als eine seröse Infiltration der Cutis darbieten.

Die größeren Nervenstränge und auch das Rückenmark können von einer sulzigen rötlichgelben Masse umgeben sein. Bei den gelähmten Nerven fand Marek zellige Infiltration, Degeneration und Atrophie einzelner Nervenfasern. Das pathologisch-anatomische Bild gibt jedoch in den seltensten Fällen Aufschluß über das Vorliegen von Beschälseuche.

**Diagnose.** Die klinische Diagnose der Beschälseuche bietet oft große Schwierigkeiten. Die Krankheitserscheinungen treten nicht bei allen Pferden gleichmäßig stark auf; manchmal sind sie so wenig ausgeprägt, daß sie dem Kliniker entgehen können. Auf der anderen Seite ist die Zeitdauer, die zwischen der Infektion und dem Ausbruche der offensichtlichen Erscheinungen liegt, bei den meisten Pferden verschieden. Nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen können diese wieder zurückgehen, so daß das Pferd einen vollständig gesunden Eindruck macht, um nach geraumer Zeit wieder floride Prozessé zu zeigen.

Sind jedoch die klinischen, charakteristischen Symptome ausgeprägt vorhanden, so läßt sich auf diese allein eine sichere Diagnose stellen. Die Erkrankung im Anschluß an den Deckakt, die Veränderungen an den Geschlechtsteilen,

die Pigmentatrophien, die Hauteruptionen, die Lähmungen und die starke Abmagerung bieten für die Diagnose sichere Anhaltspunkte. Auch der seuchenartige Charakter der Krankheit muß bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden. Unter Umständen ist das Krankheitsbild von Stuten, die von einem Hengst gedeckt worden sind, zu kombinieren, um auf diese Weise zu einer sicheren Diagnose und einem vollständigen Bild der Beschälseuche zu kommen. Um den Umfang der Epizootie zu ermitteln, sind oft monatelange, regelmäßige und sorgsame Untersuchungen notwendig.

Differentialdiagnostisch kommt vor allen Dingen der Bläschenausschlag in Betracht. Diese Seuche ist jedoch gutartig und verläuft akut. Das Exanthem an den Genitalien heilt binnen wenigen Tagen ab. Auch der Rotz kann mitunter bei Entzündung und Geschwürsbildung auf der Scheidenschleimhaut Veranlassung zur Verwechslung mit Beschälseuche geben. Der Verlauf aber der Erkrankungen und die diagnostischen Verfahren können auch hier zur Klarheit führen.

Phlegmonöse und pyämische Prozesse, die an den Geschlechtsteilen auftreten, werden oft für Beschälseuche gehalten. Auch hier entscheidet der weitere Verlauf der Krankheit.

Die Schwäche der Nachhand, die bei manchen Krankheiten in Erscheinung tritt, wird, wenn nicht durch den Nachweis der Trypanosomen, durch die serologischen Verfahren für oder gegen Beschälseuche entschieden werden können.

Die Sicherung der Diagnose ist in allen Fällen durch den Nachweis der Trypanosomen zu erbringen. Dieser gelingt bei der Beschälseuche im Blute kaum, eher ist er in dem Scheidenschleim, in Harnröhrensekret oder im Hodenpunktat zu liefern. Auch in den Hauteruptionen (Quaddeln, Taler- oder Ringflecke) sind die Trypanosomen häufig nachzuweisen. Diese Hauteruptionen müssen möglichst bald nach ihrem Aufschließen untersucht werden, da später die Trypanosomen zerfallen und aus den gefärbten Reststücken nur schwer der sichere Nachweis der Erreger zu führen ist. Die Impfung mit verdächtigem Material führt nicht immer zum Ziele. Zwar ist es, wie bereits erwähnt, Zwick und Fischer, Miessner, Kleinpaul und Neumann während des Seuchenganges 1908 gelungen, die Trypanosomen auf kleine Versuchstiere (Hunde, Kaninchen, weiße Ratten und Mäuse) zu übertragen. Nussbag, Miessner und Dahmen ist es während der Seuchengänge von 1919 bis 1922 nicht gelungen, die Trypanosomen auf kleine Versuchstiere zum Angehen zu bringen.

### Serologie der Beschälseuche.

Für den serologischen Nachweis der Beschälseuche bzw. sämtlicher Trypanosomiasen hat man die Wassermannsche Reaktion, die Komplementablenkung, die abgeänderte Komplementablenkungsmethode oder K-H-Reaktion. Die Konglutination, die Blutplättchenprobe, die Agglomeration, die makroskopische Agglutination von Lange, die Ausflockungsreaktion von Sachs und Georgi, die Lipoidbindungsreaktion von Meinicke, die Präzipitation, die Lipoidpräzipitation von Dahmen und das Fällungsphänomen von Dahmen angewandt. Eine diagnostische Bedeutung haben die Komplementablenkung, die Lipoidbindungsreaktion, die Lipoidpräzipitation und die Agglomeration erlangt.

### I. Die Komplementablenkung.

Bald nach dem Bekanntwerden der Wassermannschen Reaktion setzten die Versuche ein, die Trypanosomiasen durch die Komplementablenkung zu diagnostizieren.

Landsteiner, Müller und Plötzl, Hartoch und Yaki-moff, Levaditi und Yamanouchi benutzten Extrakte aus normalen Organen und stellten Versuche mit Seren trypanosomeninfizierter Kaninchen an. Im Gegensatz zu diesen Autoren wiesen Blumenthal und Schilling und von Höslin nach, daß auch nichtinfizierte Kaninchen mit diesen Extrakten positive Reaktionen zu geben imstande seien. Blumenthal fand bei der Sektion solcher Kaninchen regelmäßig Coccidiose. Auch die Versuche mit Extrakten aus Organen infizierter Tiere litten an derselben Schwierigkeit (Weber, Levi della Vida, Schilling und von Höslin, Manteufel und Woithe sowie Citron).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Kaninchen nicht in allen Fällen ein geeignetes Versuchstier ist.

Manteufel und Manteufel und Woithe bewerten den Ausfall der Reaktion quantitativ, da sie mit Seren infizierter Tiere höhere Werte erhielten als mit Seren normaler Kaninchen. Auf Grund ihrer Versuche kommen Uhlenhuth und Woithe zu dem Schluß, daß die Komplementablenkungsmethode für Dourine und Nagana ohne jegliche Bedeutung sei.

Zwick und Fischer untersuchten 5 beschälseuchekranke und 1 beschälseucheverdächtiges Pferd und 2 künstlich mit Beschälseuche infizierte Schafe. Nur bei einem kranken Pferde fanden sie eine positive Komplementablenkung. Sie sprechen der Komplementablenkung die Bedeutung als diagnostisches Verfahren bei der Beschälseuche ab.

Mohler, Eichhorn und Buck berichten über erfolgreiche Anwendung von Schüttelextrakten aus der Milz trypanosomeninfizierter Ratten. Watson, Wehrbein, Boode und Morries kommen zu gleich günstigen Ergebnissen.

Watson hat später dargetan, daß den Milzpräparaten infolge ihrer hohen Eigenhemmung und der Schwäche ihrer antigenen Eigenschaften große Nachteile anhaften.

Bei meinen Versuchen waren die Milzextrakte 6—8% zu verwenden; sie zeigten jedoch schon bei 10% Verwendung Eigenhemmung. Dieser geringe Spielraum zwischen beginnender spezifischer und beginnender Eigenhemmung lassen solche Extrakte für den Gebrauch nicht geeignet erscheinen, da sie oft zu Fehlergebnissen führen.

Die Verwendung der verschiedenen Organextrakte als Antigen führte, wie die vorstehend aufgezeichneten Versuchsergebnisse zeigen, nur in wenigen Fällen zu brauchbaren Resultaten. Die Mehrzahl der Autoren kommt jedoch zu dem Schluß, daß der Komplementablenkung für die Trypanosomenkrankheiten mit diesen Antigenen keine Bedeutung zukomme.

Eine neue Art der Antigengewinnung führten Levaditi und Mutermilch und, unabhängig von ihnen, auf Anregung von Zwick, Winkler und Wyschelsky ein.

Sie gewannen die Trypanosomen rein durch Zentrifugieren des Blutes hochinfizierter Ratten, wie Lange es bei seinen Versuchen zur makroskopischen

Agglutination gezeigt hatte. Sie benutzten die vom Blute und Serum befreiten Trypanosomen als Aufschwemmung (Levaditi und Mutermilch) oder ein Extrakt aus ihnen (Winkler und Wyschelessky). Die Seren trypanosomeninfizierter kleiner Versuchstiere und Pferde gaben bei den Versuchen der genannten Autoren mit diesen Antigenen einwandfreie positive Reaktionen. Kontrolluntersuchungen mit Choleravibrionen und Syphilisextrakt zeigten bei den gleichen Seren niemals Bindungen.

Die späteren Versuchsansteller, die diese Art der Antigengewinnung benutzten, entweder als Emulsionen (Schilling und Jaffé, Mac Intosh, Watson, Braun, Braun und Teichmann, Levaditi und Mutermilch, Waldmann und Knuth) oder wässrige Extrakte (Offermann, Angleitner und Dañek), haben die guten Erfolge bestätigt.

Watson bezeichnete die virulenten Stämme als die besten zur Antigengewinnung.

Reinholds und Schöning zerstörten die roten Blutkörperchen durch destilliertes Wasser und gewannen aus den abzentrifugierten Trypanosomen ein gutes Antigen.

Waldmann und Knuth benutzten zur Anstellung ihrer Versuche Aufschwemmungen von gewaschenen Trypanosomen.

Bei meinen Versuchen habe auch ich zunächst diese Trypanosomenaufschwemmung als Antigen verwandt. Bei genauer Einstellung an 4 Seren von beschälseuchekranken Pferden und 4 Seren von gesunden Pferden sowie ohne Serum trat die antigene Wirkung bei 0,01 ccm auf; bei 0,05 ccm wurden auch 3 negative Seren beeinflusst. Das Extrakt ohne Serum lenkte das Komplement bei 0,07 ccm ab. Vergleichende Untersuchungen mit dieser Aufschwemmung und Extrakten aus Trypanosomen zeigten, daß bei gleichem Mengenverhältnis der Zutaten (Carbolkochsalzlösung) der Spielraum zwischen beginnender spezifischer und beginnender Eigenhemmung für wässrige Extrakte von 0,01 ccm bis 0,12 ccm reicht. Dieser große Spielraum läßt die unspezifischen Hemmungen, die mit einem Antigen von kleinem Spielraum gewonnen werden können, außer acht.

Die Technik meiner Versuchsanstellung richtete sich im allgemeinen nach der von Schütz und Schubert angegebenen und beim Rotz gepflogenen Methode.

Aus Sparsamkeitsgründen verwandte ich eine 1,5proz. Blutkörperchenaufschwemmung, auf die sämtliche Reagentien (Komplement, Amboceptor und Antigen) in Gegenwart von positiven und negativen Seren eingestellt wurden.

Die Reaktionsstärke war der Grad der Hemmung. Für die einzelnen Grade dienten folgende Zeichen:

- ++++ vollständige Hemmung,
- +++ fast vollständige Hemmung,
- ++ teilweise Hemmung,
- + Spurhemmung,
- Lösung.

Das Ergebnis wurde dann als ausschlaggebend angesehen, wenn die gleichzeitig angesetzten positiven und negativen Kontrollen nach ihrem Werte reagiert hatten.

### Die Gewinnung der Extrakte.

**1. Wässrige Extrakte.** Weiße Ratten werden mit *Trypanosoma equiperdum* infiziert und auf der Höhe der Infektion, kurz vor dem Exitus, aus der Carotis entblutet. Das Blut wird in einer 2proz. Natriumcitricumlösung aufgefangen, durch einmaliges Hin- und Herschwenken darin verteilt, durch ein Gazefilter gegeben und sofort 3—4 Minuten lang bei 2000 Umdrehungen zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren sind die Blutkörperchen nach unten geschleudert und bilden einen lockeren Bodensatz. Die Trypanosomen sind in der Schwebelage geblieben. Diese Trypanosomen enthaltende Flüssigkeit soll weiß sein, höchstens einen Stich ins Rötliche haben. Die Trypanosomen werden nun sorgfältig mit der Pipette abgehoben und in einer Flasche gesammelt. Die in den Zentrifugenröhrchen verbliebenen Blutkörperchen werden mit Kochsalzlösung erneut aufgeschwemmt und abermals in derselben Weise zentrifugiert. Dies wiederholt man so oft, bis die über den Blutkörperchen stehende Flüssigkeit klar ist und auf den Blutkörperchen kein weißer Schleier mehr liegt. Das in der Flasche gesammelte Trypanosomenmaterial wird nunmehr 15 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit gießt man sorgsam ab und schwemmt den Bodensatz (die Trypanosomen) mit soviel Kubikzentimeter einer 0,5proz. Carbolkochsalzlösung auf, als man Ratten entblutet hatte. Diese Aufschwemmung wird 2 Tage lang geschüttelt und dann einige Tage auf Eis gestellt. Die überstehende Flüssigkeit wird abgossen und zur vollständigen Klärung zentrifugiert. Sie stellt das wässrige Extrakt dar.

**2. Alkoholische Extrakte.** In der Serodiagnose der Lues hatten Porges und Meyer, Landsteiner, Michaelis und Lesser zuerst alkoholische Extrakte hergestellt und verwandt.

In der Veterinärmedizin zeigte Lührs, daß auch aus den Rotzbacillen alkohollösliche Stoffe zu gewinnen seien, mit denen im Komplementablenkungsversuche positive Reaktionen erzielt werden können.

Bei den Trypanosomiasen lagen zu Beginn meiner Versuche noch keine Angaben in der Literatur über gleiche Versuche vor. 1920 habe ich mit folgenden Methoden wirksame alkoholische Extrakte darstellen können. Nach mir hat auch Nussbag alkoholische Extrakte hergestellt.

**Bereitung der alkoholischen Extrakte.** Wie bei den wässrigen Extrakten wurden die Trypanosomen durch Waschen in physiologischer Kochsalzlösung von den Blutbestandteilen befreit, bei 50° getrocknet und in einem Mörser zu einem feinen Pulver verrieben. Zu je 0,1 g dieses Pulvers setzt man 1,0 g Äther und läßt unter häufigem Umschütteln 1 Stunde stehen. Dann gießt man den Äther durch einen Filter ab und trocknet den Filtrerrückstand und den in der Flasche verbliebenen Rest bei 37°. Zu dem getrockneten Pulver gibt man nunmehr die gleiche Menge Alkohol wie vorhin Äther. Nach einer 2tägigen Extraktion zentrifugiert man 3 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen. Die überstehende, fast farblose Flüssigkeit stellt das alkoholische Extrakt dar.

Bei meinen weiteren Arbeiten kam ich zu einer einfacheren und billigeren Herstellung der alkoholischen Extrakte.

Durch Ausschöpfungsversuche konnte ich dartun, daß Trypanosomen, zum zweiten Male mit Kochsalzlösung ausgelaugt, nur noch einen dürftigen antigenen

Wert lieferten. Extrahierte ich aber diese mit Kochsalzlösung völlig ausgeschöpften Trypanosomen mit Alkohol, so erhielt ich ein Extrakt, das denselben antigenen Wert zeigte, als wenn die Trypanosomen nur mit Alkohol extrahiert worden wären. In der Folge habe ich die Trypanosomen demnach zuerst mit Kochsalzlösung und dann mit Alkohol extrahiert. Ich gewann auf diese Weise aus denselben Trypanosomen ein wässriges und ein alkoholisches Extrakt.

Dieser Erfolg stellte für die serologischen Untersuchungen eine bedeutende Ersparnis dar, da ich, um die beiden verschiedenen Extrakte zu gewinnen, nur eine Reihe Tiere benötigte und dadurch die hohen Kosten für die Versuchsreihen und die Arbeitsstunden um die Hälfte herabmindern konnte.

**Hunde als Versuchstiere.** Als die Anforderungen an Antigen durch die Zunahme der Untersuchungen immer größer wurden, habe ich Hunde infiziert und sie als Trypanosomenspender verwendet. Dabei lieferten junge Hunde in kurzer Zeit (5—7 Tage) regelmäßig gute Ausbeute, während ältere Hunde und vor allem Foxterriers sich nicht eigneten. Bei diesen war die Zahl der Trypanosomen stets so gering, daß sich eine Ausbeute nicht lohnte. Außerdem stieg die Trypanosomenzahl erst wenige Stunden vor dem Eintreten des Todes erheblich an. Dieser Zeitpunkt läßt sich schwer abpassen, so daß die Tiere als Trypanosomenspender ausfallen. Auch bei jungen Hunden muß die Infektion massiert erfolgen. Bei meinen Versuchen habe ich den Hunden das gesamte Blut einer hochinfizierten Ratte (in Natrium-citr.-Lösung) intraperitoneal einverleibt.

Das Auswaschen der Trypanosomen aus dem Hundeblut erfolgt auf dieselbe Weise wie bei den Ratten. Ein Hund liefert durchschnittlich etwa 30 ccm wässriges und 20 ccm alkoholisches Extrakt von einem 5- bzw. 1 proz. Gebrauchswert.

**Über die Wirkung der alkoholischen Extrakte.** Die Wirkung der alkoholischen Extrakte ist abhängig von der Art der Verdünnung, wie dies Sachs und Rondoni für die Syphilisextrakte gefunden haben. Die alkoholischen Extrakte müssen, um gut wirksam zu sein, fraktioniert verdünnt werden. Zur Veranschaulichung dienen folgende Versuche:

1. 1,0 ccm des alkoholischen Extraktes wurde schnell verdünnt dadurch, daß 9,0 ccm NaCl-Lösung unter starkem Drucke in das Extrakt hineingeblasen wurden (Extraktverdünnung „A“).

2. 1,0 ccm desselben Extraktes wurde tropfweise mit 9,0 ccm verdünnt (Extraktverdünnung „B“).

Extraktmenge	Extraktverdünnung „A“		Extraktverdünnung „B“	
	pos. Serum	neg. Serum	pos. Serum	neg. Serum
0,1	++++	—	++++	+
0,05	+++	—	++++	—
0,01	+++	—	++++	—
0,005	++	—	++++	—
0,002	—	—	+++	—

Das Ergebnis zeigt, daß das schnell verdünnte Extrakt bei weitem nicht die antigene Wirkung entfaltet wie das fraktioniert verdünnte. Daraufhin habe ich das Extrakt zum Hauptversuche zunächst immer tropfweise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Aber auch hierbei blieben die erzielten Ergebnisse nicht immer gleichmäßig, da 1 Tropfen Kochsalzlösung zur Verdünnung von 0,1 ccm Extrakt als geringere Fraktion wirkt als ein Tropfen zu 1,0 ccm Extrakt.

Um eine gleichmäßige Fraktionierung zu erhalten, wurde deshalb die benötigte Menge Extrakt mit der halben Menge destilliertem Wasser versetzt und hierzu nach 1 Stunde die zur Verdünnung notwendige Kochsalzlösung langsam hinzugefügt. Dadurch wurde vermieden, daß die Fraktionierung des Extraktes ungleichmäßig wurde.

### Vergleichende Untersuchungen mit wässrigen und alkoholischen Extrakten.

Die Trypanosomen von 26 zu gleicher Zeit getöteten Ratten wurden in zwei gleiche Teile geteilt. Der eine Teil wurde mit 13 ccm 0,5 proz. Carbolkochsalzlösung versetzt und 2 Tage geschüttelt. Der andere Teil wurde bei 50° C getrocknet und mit 5 ccm Alkohol extrahiert. Aus dem Trypanosomenmaterial wurden demnach 13 ccm wässriges und 5 ccm alkoholisches Extrakt gewonnen.

Die Prüfung der beiden Extrakte an positiven und negativen Seren ergab folgendes Bild:

Antigen in ccm	wässriges Extrakt		alkoholisches Extrakt	
	pos. Serum	neg. Serum	pos. Serum	reg. Serum
0,05	++++	—	++++	—
0,04	++++	—	++++	—
0,03	+++	—	++++	—
0,02	++	—	++++	—
0,01	+	—	++++	—
0,0075	—	—	++++	—
0,005	—	—	++++	—
0,003	—	—	++++	—
0,001	—	—	+	—

Nach dieser Prüfung zeigt das alkoholische Extrakt einen fast 10fach höheren Gebrauchswert als das wässrige.

Um zu sehen, ob bei den einzelnen Seren eine unterschiedliche Reaktion mit den beiden Extrakten zu erzielen sei, habe ich insgesamt 164 Proben vergleichsweise geprüft. Von diesen 164 Seren stammten 105 Proben von beschälseuchekranken Pferden und 59 Seren von gesunden Pferden.

Das Ergebnis der Prüfung war folgendes:

Zahl	Stärke der Reaktion	Davon reagierten mit wässrigem Extrakt:				
		++++	+++	++	+	—
40	++++	22	4	1	3	10
12	+++	1	5	3	1	2
7	++	—	—	2	3	2
22	+	3	—	1	10	8
83	—	5	—	4	10	64



Nach diesen Versuchsergebnissen haben nur wenige Seren mit dem alkoholischen und dem wässerigen Extrakte gleich stark reagiert. Ja, eine Reihe der Seren konnte mit dem einen der Extrakte ermittelt werden, während sie von dem anderen Extrakte nicht berührt wurden.

Daraus erhebt sich zunächst die Forderung, daß die auf Beschälseuche zu untersuchenden Seren stets mit beiden Extrakten untersucht werden müssen.

Diese verschiedenen Versuchsergebnisse zeigen aber auch die Möglichkeit, daß in dem Serum der beschälseuchekranken Pferde zwei verschiedene komplementablenkende Stoffe vorhanden sind, von denen die einen mit wässrigem, die anderen mit alkoholischem Extrakte reagieren.

Um diese Frage zu klären, habe ich folgende Versuche angestellt:

1. Trypanosomen wurden zuerst nach Vorschrift (S. 242) mit Carbol Kochsalzlösung und darauf mit Alkohol extrahiert.

2. Trypanosomen wurden zuerst mit Alkohol und darauf mit Carbol Kochsalzlösung extrahiert.

3. Trypanosomen wurden zuerst mit Carbol Kochsalzlösung, dann nochmals mit Carbol Kochsalzlösung und darauf mit Alkohol extrahiert.

4. Trypanosomen wurden zuerst mit Alkohol, dann nochmals mit Alkohol und darauf mit Carbol Kochsalzlösung extrahiert.

Mit diesen verschiedenen Extrakten habe ich 22 Seren, die mit wässrigem und alkoholischem Extrakte gleich stark reagierten, 21 Seren, die nur mit einem der beiden Extrakte reagierten, 5 Seren, die mit keinem der beiden Extrakte reagierten, aber von beschälseuchekranken Pferden stammten, und 20 Seren von gesunden Pferden untersucht.

Diese Versuche, über die ich im Bd. 47 des Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. berichtet habe, zeigten, daß das gleiche Trypanosomenmaterial zunächst ein brauchbares wässriges und alkoholisches Extrakt lieferte. Trypanosomenmaterial, das schon einmal mit Kochsalzlösung oder mit Alkohol extrahiert wurde, lieferte zum zweiten Male mit dem gleichen Extraktionsmittel behandelt nur noch ein dürftiges Antigen. Wechselte man aber das Extraktionsmittel, so konnte noch ein vollwertiges alkoholisches oder wässriges Antigen gewonnen werden. Damit ist der Nachweis erbracht, daß durch die wässrige und alkoholische Extraktion zwei verschiedene Stoffe aus dem Trypanosomen eliminiert werden können, und zwar:

1. eiweißähnliche Stoffe, und
2. lipide Stoffe.

Mit diesen beiden Stoffen können, wie ich oben gezeigt habe, bei den einzelnen Seren beschälseuchekranker Pferde verschiedene Reaktionen erzielt werden. In Anbetracht des verschiedenen Inhalts der beiden Extrakte muß angenommen werden, daß auch in den betreffenden Seren verschiedene Antikörper vorhanden sind, von denen die einen eine Affinität zu den eiweißähnlichen, die anderen eine Affinität an den lipoiden Extraktstoffen besitzen.

Es besteht demnach bei der Beschälseuche eine Duplizität der Antikörper. Die Komplementablenkung bei der Beschälseuche ist einmal eine Eiweiß-, das andere Mal eine Lipidreaktion.

### Über die Schwankungen bei den Ergebnissen der Komplementablenkung.

Entnimmt man einem Pferde an verschiedenen Tagen Blutproben, so findet man, daß der Gehalt an Antikörpern des Serums an den einzelnen Tagen zuweilen beträchtliche Schwankungen aufweist. So konnte ich das Serum eines Pferdes an 30 Tagen untersuchen und feststellen, daß 19 mal eine komplette, 8 mal eine schwache und 3 mal keine Hemmung auftrat. Ich habe bei den täglichen Untersuchungen stets Seren früherer Tage zur Kontrolle in den Versuch gebracht. Diese Kontrollen behielten ihren anfänglichen Reaktionswert mit wenigen Ausnahmen bis zu 3 Monaten bei.

Ein anderes Pferd, das ich an 22 Tagen untersuchte, zeigte 13 mal eine positive, 8 mal eine zweifelhafte und 1 mal eine negative Reaktion. Während bei dem ersten Pferde keine klinischen Erscheinungen auftraten, zeigte das zweite Pferd an allen den Tagen, an denen eine zweifelhafte oder negative Reaktion auftrat, frische klinische Erscheinungen (Quaddeln und Talerflecke).

Das gleiche konnte ich auch noch bei 6 anderen Tieren beobachten.

Da die in den Versuch gebrachten Kontrollen nach ihrem Wert reagierten, mußten die bei den obigen Pferden gewonnenen Resultate in der Eigenschaft des betreffenden Serums zu suchen sein. Eine Erklärung der von heute auf morgen eintretenden Veränderungen fand ich in der Theorie der Neutralisation der im Blute kreisenden Antikörper durch einbrechende Trypanosomen oder deren Produkte.

Auch die gleichzeitig mit diesen geringen Reaktionen auftretenden klinischen Erscheinungen bieten eine Stütze dieser Annahme. In den Quaddeln und den Talerflecken der oben angeführten Pferde habe ich stets Trypanosomen nachweisen können. Die Trypanosomen gelangen auf dem Wege der Blutbahn an den Ort, an dem sie die Quaddel oder den Talerfleck hervorrufen. Es ist erklärlich, daß auf diesem Wege die im Blute kreisenden Immunstoffe das schädliche Agens zu neutralisieren versuchen. Dabei werden sie selbst verbraucht. Es spielt sich also im Tierkörper derselbe Vorgang ab, den man täglich bei der Komplementablenkung im Reagensglase beobachten kann.

Das Fallen der komplementablenkenden Stoffe wird also um so weiter gehen, je stärker die Überschwemmung des Blutes mit Trypanosomenmaterial erfolgt. Daraus folgt für den Verlauf der Beschälseuche, daß die klinischen Erscheinungen der Beschälseuche um so weniger auftreten, je mehr Antikörper in der Lage sind, das schädliche Agens zu bannen.

Bei einem Pferde, das 10 Tage immer neue Talerflecke aufwies, war die Reaktion während dieser Zeit ständig gering. Sein Nährzustand verschlechterte sich in dieser Zeit zusehends. Der dauernde Tiefstand der komplementablenkenden Stoffe läßt es auf Grund der eben geschilderten Neutralisation wahrscheinlich werden, daß bei diesem Pferde während der in Frage stehenden Zeit ein Trypanosomeneinbruch dem anderen gefolgt ist. Die vielleicht dauernde Produktion von Antikörpern hat die Schädigung nicht aufhalten können. Ein dauernder Tiefstand der komplementablenkenden Stoffe in Verbindung mit frischen klinischen Erscheinungen ist demnach von schlechter prognostischer Bedeutung.

Wenn diese Annahme zu Recht bestand, müßte der Schwund der komplementablenkenden Stoffe auch künstlich durch Einverleiben von Trypanosomen oder deren Stoffe hervorgerufen werden können.

Ich habe dies durch Versuche an Kaninchen und einem Pferde durch intravenöse Applikation von Trypanosomen oder Extrakten auch tatsächlich erhärten können.

Der Zusammenhang zwischen Einbrüchen von Trypanosomen oder der Produkte in die Blutbahn und dem Schwund der Antikörper ist damit erwiesen.

Da nun klinische Erscheinungen nur an den Tagen, wo ein Tiefstand der komplementablenkenden Stoffe nachgewiesen wurde, auftraten, muß angenommen werden, daß die Komplementablenkung bei der Untersuchung solcher Seren, deren Spender am Tage der Entnahme eine frische klinische Erscheinung zeigen, nur sehr schwache Werte liefert oder gar negativ sein kann. Ein dauernder Tiefstand der komplementablenkenden Substanzen bei frischen klinischen Erscheinungen, verbunden mit Verschlechterung im Ernährungszustande, ist prognostisch von schlechter Bedeutung.

### **Die Spezifität der Komplementablenkung bei der Beschälseuche.**

Nach den vorstehenden Ausführungen sind Extrakte aus reinen Trypanosomen in der Lage, mit Seren von beschälseuchekranken Tieren eine positive Komplementablenkung zu geben.

Zum Beweis, daß dieses Antigen nun auch für die Beschälseucheantikörper spezifisch ist, habe ich mit Seren von Pferden, die an den nachstehenden Krankheiten litten, unter Verwendung von wässrigen und alkoholischen Extrakten Komplementablenkungsversuche gemacht:

1. Seren von 16 rotzkranken Pferden;
2. Seren von 15 Pferden, die mit Rotlaufbacillen immunisiert waren;
3. Seren von 4 Pferden, die an Lymphangitis epizootica erkrankt waren;
4. Seren von 13 Pferden, die an infektiöser Anämie litten;
5. Seren von 34 Pferden, die serologisch auf seuchenhaftes Verfohlen (Paratyphus Abortus equi) positiv reagierten;
6. Seren von 12 drusekranken Pferden;
7. Seren von 340 gesunden Pferden.

Keines dieser Seren vermochte mit den Extrakten aus Trypanosomen im üblichen Prozentsatze eine positive Komplementablenkung zu geben.

Daraus geht hervor, daß das wässrige und alkoholische Trypanosomenextrakt nur mit Seren von beschälseuchekranken Pferden eine positive Komplementablenkung gibt.

Weiterhin habe ich geprüft, ob die im Serum beschälseuchekranker Pferde auftretenden Antistoffe auch durch andersartige Extrakte gebunden werden können.

Zu diesem Zwecke habe ich wässrige und alkoholische Extrakte aus normalen Organen sowie aus Rotz-, Paratyphus-, Coli- und Bangbacillen an 20 Seren von beschälseuchekranken Pferden und 10 Seren von gesunden Pferden geprüft. Das Ergebnis war in allen Fällen negativ.

Nimmt man jedoch Organe von trypanosomeninfizierten Versuchstieren oder fügt man den Extrakten aus Normalorganen geringe Mengen Trypanosomenextrakt hinzu, so vermögen sie geringe Hemmungen zu erzielen. Diese Extrakte jedoch besitzen dann eine hohe Eigenhemmung, die sie für den Gebrauch ausschließen.

Diese Prüfung beweist, daß die Komplementablenkung bei der Beschälseuche eine spezifische Reaktion ist.

### Über den diagnostischen Wert der Komplementablenkung.

Ich habe auf S. 241 gezeigt, daß die Komplementablenkung erst mit dem Gebrauch von Extrakten oder Aufschwemmungen von reinen Trypanosomen verwertbar wurde.

Die in der Literatur aufgezeichneten Ergebnisse, die mit diesen reinen Antigenen erzielt wurden, verteilen sich auf Untersuchungen mit Serum von Meerschweinchen, Kaninchen, Rindern und Pferden.

Levaditi und Mutermilch untersuchten das Serum immunisierter Meerschweinchen und hatten brauchbare Resultate.

Schilling und Jaffé hatten bei ihren Untersuchungen wenig Erfolg.

Braun und Teichmann untersuchten Seren von Kaninchen, die an Dourine erkrankt waren. Sie konnten auf der Höhe der Erkrankung stets mit Sicherheit Antikörper nachweisen. Sie halten die Komplementablenkung diagnostisch für brauchbar.

Braun berichtet, daß die Versuche mit Serum von Kaninchen und Rindern eindeutige Resultate lieferten.

Winkler und Wyschelesky fanden bei 15 beschälseuchekranken Pferden eine positive, bei 25 gesunden Pferden dagegen keine Reaktion.

Angleitner und Danek untersuchten:

- 4 dourinekranke Pferde,
- 10 gesunde Pferde,
- 4 rotzkrankte Pferde,
- 10 brustseuchekranke Pferde.

Positive Komplementablenkung erhielten sie nur bei den dourineinfizierten Pferden.

Wehrbein berichtet, daß in Kanada 5000 Proben von Pferden untersucht wurden. Davon reagierten etwa 10% positiv. Über die Bestätigung der Reaktion durch den klinischen Befund sagt er nichts. Er teilt nur mit, daß die reagierenden Pferde abgeschlachtet worden sind, um die Seuche zu tilgen.

Offermann untersuchte ein künstlich mit Beschälseuche infiziertes Pferd, das innerhalb 2 Jahre mit Ausnahme von unregelmäßigen Fieberanfällen keinerlei Krankheitserscheinungen zeigte. Die Hemmung der Hämolyse war entweder komplett oder fast komplett. Mit Seren von 13 infizierten Kaninchen fand er mehr oder weniger ausgeprägte Hemmung der Hämolyse.

Hawke untersuchte in Kanada dourinekranke Pferde. Außer den Reaktionen mit Serum kranker Pferde fand er auch positive Ausschläge mit Serum von anscheinend gesunden Pferden. In diesen letzten Fällen entwickelten sich später ausgesprochene Krankheitssymptome. Bei Pferden, die eine negative Reaktion aufwiesen, wurden niemals Krankheitserscheinungen beobachtet.

Watson hat in Kanada während der Jahre 1913—1915 insgesamt 15000 Proben untersucht und bei 100% der klinisch erkrankten Pferde spezifische, die Hämolyse hemmende Antikörper nachweisen können.

Nusschag fand mittels der Komplementablenkung von 148 erkrankten Pferden 146 reagierende. Diese Ergebnisse sind aber nicht, wie er schreibt, das

Ergebnis einer einmaligen Untersuchung: sie stellen vielmehr die höchsten, in mehrfachen Untersuchungen erreichten Werte dar. In späteren Monaten der Erkrankung fand Nussbag seltener positive Resultate. Im 13. Monat nach der Infektion konnte er nur noch 45% der erkrankten Tiere nachweisen. Die Untersuchungen, die ich bei sicher unbehandelten Tieren angestellt habe, zeigten, daß die komplementablenkenden Substanzen nur bei wenigen Pferden völlig verschwinden. Das gleiche konnte Watson bei seinen Untersuchungen in Kanada feststellen. Watson fand noch 7 Jahre nach der Infektion positive Reaktionen. Bei Nussbag werden demnach die negativ reagierenden Seren von behandelten Pferden stammen, zumal gerade in den thüringischen Staaten bei der Beschälseucheepidemie 1920 unter Anleitung Pfeilers von der Behandlung beschälseuchekrankter Pferde weitgehender Gebrauch gemacht worden ist.

Meine Untersuchungen wurden vielfach durch die im Jahre 1920 allgemein einsetzende Behandlung der erkrankten Tiere gestört. Ein einwandfreies Bild über den Wert der Reaktion können nur solche Pferde geben, bei denen nachweislich eine Behandlung nicht vorgenommen worden ist.

Von 74 unbehandelten Pferden reagierten im Komplementablenkungsversuche 68 Proben = 92%. Diese 92% wurden in einer Untersuchung ermittelt.

Die oben auseinandergesetzten Schwankungen in den Ergebnissen der Komplementablenkung bei der fortgesetzten Untersuchung der Seren einzelner Pferde machen es notwendig, daß die Seren der ansteckungsverdächtigen Pferde mehrfach zur Untersuchung kommen, um alle erkrankten bzw. infizierten zu ermitteln. Die einsetzende Behandlung mit trypanoziden Mitteln läßt die komplementablenkenden Substanzen in den Seren der erkrankten Pferde verschwinden, wie dies einheitlich aus den Untersuchungen Davids, Pfeilers und Dahmens hervorgeht.

In meinen Untersuchungen konnten 57% der behandelten Pferde nicht mehr ermittelt werden.

Nach den vorstehenden Aufzeichnungen kann die Komplementablenkung bei der Beschälseuche der Pferde, sofern sie keiner Behandlung mit trypanoziden Mitteln unterworfen werden, als ein brauchbares Hilfsmittel gelten.

## II. Die Agglomeration.

Das Agglomerationsphänomen ist zuerst von Laveran und Mesnil mit *Trypanosoma Lewisi* beobachtet worden. Frisches und auch auf Eis aufbewahrtes Serum von infizierten Ratten vermag hinzugefügte Trypanosomen zu agglomerieren. Lebende Trypanosomen werden mit dem Serum zusammengebracht und unter dem Mikroskop betrachtet. Das Serum infizierter Tiere vermag dabei die Trypanosomen so zu beeinflussen, daß sie mit den Hinterenden verkleben und eine Rosette bilden. Bei stark wirkenden Seren erfolgt eine starke Zusammenballung, so daß man nicht mehr von einer Rosette, sondern nur noch von einem wirren Knäuel lebender Trypanosomen sprechen kann. Die Beweglichkeit der Trypanosomen bleibt bei diesem Vorgange vollständig erhalten. Es hat sogar in vielen Fällen den Anschein, als ob sie noch gesteigert sei. Das

*Trypanosoma Lewisi* wird jedoch auch von anderen Seren (Pferd und Huhn stark, Schaf und Ziege, Hund und Kaninchen schwächer) agglomeriert.

Laveran und Mesnil führten die Agglomeration auf Agglutinine zurück. Ihnen gegenüber weist aber Manteufel darauf hin, daß man von einer echten Agglomeration unter Rosettenbildung nur bei Verwendung lebender Trypanosomen sprechen könne.

Schilling und Jaffé erzielten bei Tieren, die mit *Nagana* infiziert wurden, eine Agglomeration:

beim Pferd	8—10 Tage nach der Infektion
beim Rind	22 Tage nach der Infektion
beim Schaf	21 Tage nach der Infektion
beim Kaninchen	10 Tage nach der Infektion

Jürgens, Düring, von Provazek, Schilling und Jaffé sowie Manteufel fanden bei Verwendung von Seren infizierter Tiere positive Agglomeration.

Zwick und Fischer sahen aber auch bei Verwendung von Seren brustseuche- und drusekranker Pferde mit *Dourinetrypanosomen* Agglomeration. Sie sprechen der Reaktion deshalb keine Bedeutung für die Serodiagnose der Beschälseuche zu.

Mießner und Immisch prüften, ob durch die Agglomeration eine Unterscheidung der deutschen Beschälseuche und der afrikanischen *Dourine* herbeigeführt werden könne. Nach ihren Resultaten ist diese Methode nicht geeignet, die beiden — damals noch als verschieden aufgefaßten — *Trypanosomiasen* zu trennen.

Um den diagnostischen Wert der Agglomeration zu prüfen, hat David auf meine Veranlassung 36 Seren von beschälseuchekranken und 120 Seren von gesunden Pferden untersucht. Die von ihm eingehaltene Technik war folgende:

Zu einem Tropfen des zu untersuchenden Serums wurde eine Öse lebender Trypanosomen, die nach der Methode von Lange durch Zentrifugieren gewonnen waren, oder 1 Tropfen trypanosomenhaltiges Citratblut gefügt. Die Beobachtung der Reaktion erfolgte unter dem Mikroskop bei 400facher Vergrößerung.

Nach den Versuchen Davids habe ich selbst noch das Serum von 43 kranken und 326 gesunden Pferden untersucht. Die kranken Pferde agglomerierten sämtlich in mehr oder weniger starkem Maße innerhalb 5 Minuten. Bei der Vornahme der Reaktion wurde auf demselben Objektträger ein bekanntes negatives Serum mit der gleichen Menge Trypanosomenmaterials versetzt und gleichfalls beobachtet.

Bei Davids und meinen Versuchen setzte die Agglomeration bei kranken Pferden sofort oder nach wenigen Minuten ein bzw. war sie vollendet. In der Kontrolle erfolgte während dieser Zeit keine Veränderung. Nach 15—20 Minuten traten auch in den negativen Seren, jedoch nicht in allen, ähnliche Zusammenballungen wie bei der echten Agglomeration auf. Diese begannen damit, daß zunächst einige Trypanosomen mit den Hinterenden zusammenkamen wie bei der echten Agglomeration. Nach einiger Zeit jedoch lösten sich die Trypanosomen wieder und bewegten sich einzeln im Gesichtsfelde. Dieses Zusammenkommen und Auseinandergehen wiederholte sich in steigendem Maße, bis große Zusammenballungen entstanden, die sich nicht wieder lösten und von der durch ein positives Serum bewirkten Agglomeration nicht zu unterscheiden waren. Daraufhin wurde die

verwendete Trypanosomenaufschwemmung ohne Serumzusatz untersucht; auch hierbei fanden wir bereits Zusammenballungen. Nach Verlauf von etwa 15—30 Minuten mußten die Versuche mit der betreffenden Trypanosomenaufschwemmung abgebrochen werden, da keine einwandfreie Reaktion mehr erzielt werden konnte.

Aus den Untersuchungen von David und mir ergibt sich, daß Reaktionen, die innerhalb 5 Minuten auftreten, als spezifische anzusehen sind. Ein jedes Serum muß deshalb mindestens 5 Minuten unter dem Mikroskop betrachtet werden.

Die Einführung dieser vorzüglichen Reaktion als ständiges diagnostisches Hilfsmittel scheiterte zunächst an der Unmöglichkeit, mit dieser Methode Massenuntersuchungen anzustellen, da sie ungebührlich viel Zeit in Anspruch nimmt (für 50 Seren mindestens 8 Stunden) und die Trypanosomenaufschwemmungen, die eine Erleichterung bedeuten würden, nicht so haltbar sind, um einwandfreie Ergebnisse zu erzielen.

Eine zweite Behinderung für den täglichen Gebrauch der Agglomeration ist die Schwierigkeit, beim regellosen Eintreffen der Untersuchungsproben genügend Trypanosomen (hochinfizierte Tiere) bereit zu haben.

Aus diesen beiden technischen Gründen habe ich die Agglomeration als dauernde und ständige Untersuchungsmethode nicht angewandt.

Die vorzüglichen Ergebnisse, die ich mit dieser Methode erhalten habe, haben mich aber veranlaßt, sie in Zweifelsfällen zur Entscheidung heranzuziehen. Die Untersuchung mit der Agglomeration wird vor allem in den Fällen angebracht sein, wo eine schnelle und sichere Entscheidung durch die anderen serologischen Hilfsmittel nicht erzielt wird.

Wird z. B. bei einem deckenden Hengste mit einer der angewandten Methoden ein zweifelhaftes oder nicht einwandfreies Ergebnis gewonnen, so gestattet die Agglomeration die Entscheidung nach der positiven oder negativen Seite. Dadurch wird evtl. vermieden, daß der Hengst bis zur folgenden Blutuntersuchung vom Decken gesperrt wird.

### III. Die makroskopische Agglutination.

Für die makroskopische Agglutination hat Lange eine Arbeitsmethode angegeben, nach der er, Winkler und Wschelessky, Ruppert, Matthes und Offermann gute Ergebnisse erzielten. Sie verwandten reines Trypanosomenmaterial, das durch Zentrifugieren von trypanosomenhaltigen Ratten- bzw. Mäuseblut (in Natriumcitrat) gewonnen wurde. Diese Autoren haben übereinstimmend angegeben, daß die als Testflüssigkeit verwandte Trypanosomenaufschwemmung nach etwa 14 Tagen nicht mehr zu verwenden sei.

Die nach den Angaben Langes hergestellte Trypanosomenaufschwemmung ist feinkörnig. Schon der Name makroskopische Agglutination sagt, daß das Ergebnis mit unbewaffnetem Auge beobachtet werden muß.

Angleitner und Danek, Offermann, David und ich haben beobachtet, daß auch in negativen Seren ein feinkörniger Niederschlag entsteht. Die Beurteilung der Grenzwerte ist aus diesem Verhalten der Trypanosomen sehr schwierig.

Die Frage, wann ein solcher Niederschlag als positiv oder negativ anzusehen ist, muß subjektiv entschieden werden.

Die Agglutination bildet deshalb nur dann ein Entscheidungsmittel, wenn sie nach 5 Stunden deutlich und stark eingetreten ist.

Bei den oben angeführten Autoren und in meinen Untersuchungen haben manche Seren in der Verdünnung 1 : 8000 bis 1 : 12 000 vollkommen agglutiniert. Negative Seren reagierten in meinen Untersuchungen bis zur Verdünnung 1 : 400. Viele meiner untersuchten Seren zeigten mit einem Titer von 1 : 1000 die kranken Pferde an.

Mit der makroskopischen Agglutination habe ich untersucht:

	156 Seren von gesunden Pferden	
	41 Seren von kranken Pferden	
Von den 41 kranken Pferden zeigten:		
	1 Pferd einen Titer von 1:12000	
	4 Pferde „ „ „ 1: 8000	
	26 „ „ „ 1: 800 bzw. 1000	
	4 „ „ „ 1: 500	
	2 „ „ „ 1: 300	
	3 „ „ „ 1: 100	
	1 Pferd „ „ „ 1: 50	
Von den 156 gesunden Pferden zeigten:		
	16 Pferde einen Titer von 1: 400	
	75 „ „ „ 1: 100	
	65 „ „ „ 1: 50	

Hiernach kann die Agglutination 86% der erkrankten Tiere ermitteln. Die subjektive und schwierige Beurteilung sowie die kurzfristige Haltbarkeit der Testflüssigkeit lassen die Agglutination für die Serodiagnose der Beschälseuche nicht geeignet erscheinen.

#### IV. Die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion.

Die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion, die in der Serodiagnose der Syphilis neben der Wassermannschen Reaktion und der Lipoidbindungsreaktion von Meinicke eine große diagnostische Bedeutung erlangt hat, fußt im allgemeinen auf demselben Prinzip wie die Lecithinausflockung von Porges und Meier. Sie benutzt aber nicht wie diese das Lecithin, sondern ein durch Cholesterin verstärktes Rinderherzextrakt. Sie hat auch dieselben Versuchsanordnungen mit der Lecithinausflockung gemeinsam. Die mit dem verdünnten Extrakte beschickten Serumproben bleiben 2 Stunden im Brutschrank stehen und weiterhin über Nacht bei Zimmertemperatur. Das Vorhandensein und die Stärke der Flocken entscheidet über Positiv oder Negativ.

Gilbricht hat die Sachs-Georgische Methode bei der Rotzdiagnose angewandt. Nach ihm ist sie für Rotz weder spezifisch noch charakteristisch.

Sani und ich haben die Sachs-Georgische Methode für die Beschälseuche anzuwenden versucht; Sani ist bei seinen Versuchen zu den gleichen Resultaten gekommen wie ich. Die Ausflockungen erfolgen sowohl bei Seren von gesunden als auch von kranken Pferden.

Zu meinen Versuchen habe ich 3 selbsthergestellte Rinderherzextrakte und ein käufliches, cholesteriniertes Rinderherzextrakt (nach Lesser: Fa. Leitz-



Berlin) verwandt. Ich habe dann die Methode zu variieren versucht, indem ich einmal Versuche anstellte mit abgestuften Cholesterinmengen, das andere Mal bei gleichbleibender Cholesterinmenge mit verschieden prozentierter Kochsalzlösung. Die Ergebnisse auch dieser Versuche blieben die gleichen wie bei der vorchriftsmäßigen Sachs-Georgischen Reaktion. Die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion ist demnach zur Diagnose der Beschälseuche nicht verwendbar.

## V. Die Lipoidbindungsreaktion.

Meinicke versuchte durch alkoholische Extraktstoffe aus Pferdeherzmuskel, die er mit destilliertem Wasser verdünnte, bei Seren von Luetikern eine Ausflockung zu erzielen, die kochsalzbeständig sein sollten.

Seine Reaktion war demnach eine zweiphasige:

1. In der ersten Phase flockten die mit dem verdünnten Pferdeherzextrakt beschickten Seren von kranken und gesunden Menschen mehr oder weniger stark aus.

2. In der zweiten Phase wurden durch Kochsalzzugabe die Flocken in den Röhren mit Seren von gesunden Menschen wieder gelöst.

Diese Reaktion hat sich in der Luesdiagnose gut bewährt. Meinicke hat sie später zu einer einzeitigen Reaktion ausgebaut und gezeigt, daß die Ausflockung auch stattfand, wenn er das Pferdeherzextrakt mit Kochsalzlösung verdünnte und den zu untersuchenden Seren zufügte.

Die zweizeitige Reaktion hat er in Gemeinschaft mit Bley in die Sero-diagnose der Rotzkrankheit der Pferde eingeführt. Sie ist später von Meinicke und Neumann, Bley und Meinicke weiter ausgebaut worden.

Die bei der Rotzkrankheit der Pferde inaugurierte Methode entspricht nicht der bei der Lues ausgeführten. Bringt man nämlich nur das verdünnte Pferdeherzextrakt zu einem Serum von einem rotzkranken oder gesunden Pferde, so können die Flocken bei dem gesunden und bei dem kranken Pferde einmal kochsalzbeständig, das andere Mal kochsalzlöslich sein. Die Flocken in dem Serum der kranken Tiere werden aber sofort kochsalzbeständig, wenn man der Pferdeherzextraktverdünnung geringe Mengen eines Extraktes aus Rotzbacillen zufügt. Bei einer solchen Versuchsanordnung bleiben die Flocken, die mit Serum von gesunden Versuchspferden erzielt werden, kochsalzlöslich. Bleiben aber auch in den Röhren mit Serum von gesunden Pferden, die mit Rotzbacillenextrakt beschickt waren, die Flocken kochsalzbeständig, so entscheidet die mit einem anderen Extrakt (z. B. Colibacillen) beschickte Kontrolle.

Die Nachprüfung der Ergebnisse der oben angeführten Versuchsansteller hat kein klares Bild über die Verwendungsmöglichkeit der Reaktion bei der Rotzkrankheit der Pferde ergeben.

Im Gegensatz zu Kohler, der die Lipoidbindungsreaktion als eine spezifische Reaktion für Rotz darstellt, die im gleichen Grade spezifisch ist wie die Komplementbindungsreaktion und das Agglutinationsverfahren, lehnen Lührs und sein Mitarbeiter Richters die Brauchbarkeit der Reaktion für Rotz ab. Lührs geht sogar noch weiter und stellt die Reaktion überhaupt für die Sero-diagnose der Tierkrankheiten als unbrauchbar dar.

Trotz der widerstreitenden Meinungen habe ich versucht, die Lipoidbindungsreaktion für die Sero-diagnose der Beschälseuche anzuwenden. Im Laufe meiner

Untersuchungen habe ich folgende Technik der Versuchsanordnung herausgearbeitet, deren genaue Befolgung einwandfreie Resultate erzielen läßt.

### Technik der Lipoidbindungsreaktion.

**Reagentien.** 1. Alkoholisches Pferdeherzextrakt: Pferdeherzmuskel wird von Fett und Sehnen befreit, fein zerkleinert, bei 50° getrocknet und in einem Mörser zu einem feinen Pulver zerrieben. Zu je 1 g dieses Pulvers gibt man 10 ccm absoluten Alkohol und läßt 2 Tage extrahieren. Die überstehende schwachgelbliche Flüssigkeit klärt man durch Papierfilter (Schleicher-Schüll Nr. 595).

2. Beschälseucheantigen: Als Antigen wird das wässrige Trypanosomenextrakt verwendet (vgl. S. 242).

3. Kontrollextrakt: 48stündige Agarkulturen von Colibacillen werden mit je 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und 1 Stunde lang bei 100° gehalten. Die Flüssigkeit wird durch 1/2ständiges Zentrifugieren geklärt und mit Carbonsäure (0,5proz.) konserviert.

4. Eine 3proz. Kochsalzlösung: Die 3proz. Kochsalzlösung stellt man sich täglich frisch aus einer 10proz. Kochsalzlösung mit destilliertem Wasser her. Sämtliche Reagentien müssen klar und sauber sein.

5. Aktive Seren.

### Extrakteinstellungen.

1. Pferdeherzextrakt: Das Pferdeherzextrakt füllt man in Mengen von 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 und 0,1 ccm in Reagensgläser und nivelliert mit absolutem Alkohol auf 0,5 ccm. Zu jedem Röhrchen fügt man dann 0,25 ccm destilliertes Wasser. Nach Ablauf 1 Stunde ist in den meisten Röhrchen eine deutliche Trübung eingetreten; durch Zugabe von 3, 5 ccm destillierten Wassers hellt sich die Trübung auf. Der Gebrauchswert der Extrakte liegt zwischen dem Röhrchen, bei dem eine deutliche Trübung bleibt, und jenem Röhrchen, in dem die Trübung sich stark aufhellt.

Röhrchen	1	2	3	4	5
Extrakt . .	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1
Alkohol . .	—	0,1	0,2	0,3	0,4
Aqua dest. .	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

Eine Stunde stehenlassen!

Aqua dest. .	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Trübung . .	++++	+++	++	+	—

++++ sehr starke Trübung. +++ starke Trübung. ++ mittlere Trübung.  
+ schwache Trübung. — keine Trübung.

In diesem Falle würde der Gebrauchswert des Extraktes zwischen dem 2. und 3. Röhrchen liegen. Die weitere Einstellung des Pferdeherzextraktes erfolgt mit wässrigem Trypanosomenextrakt, das man in dem Prozentsatz gebraucht, mit dem es bei der Komplementablenkung verwandt wird.

0,8, 0,76, 0,72, 0,68, 0,64 und 0,6 ccm des alkoholischen Pferdeherzextraktes werden in Röhrchen gegeben und mit Alkohol auf 1 ccm nivelliert. Nach Zugabe von 0,5 ccm destilliertem Wasser wartet man 1 Stunde und fügt zu jedem Röhrchen 7 ccm destillierten Wassers. In jedes Röhrchen füllt man nun das prozentual benötigte Beschälseuchenantigen.

## Schema der Extraktverdünnung:

Extraktverdünnung Nr.	1	2	3	4	5	6
Pferdeherzextrakt . . . . .	0,8	0,76	0,72	0,68	0,64	0,6
Alkohol . . . . .	0,2	0,24	0,28	0,32	0,36	0,4
Destilliertes Wasser . . . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Eine Stunde stehenlassen!						
Destilliertes Wasser . . . . .	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Beschläusecheantigen (5%)	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43

Von diesen Verdünnungen gibt man sofort 1 ccm auf je 0,2 ccm der folgenden Serumreihen:

1. Reihe positives klares Serum,
2. Reihe negatives klares Serum,
3. Reihe positives verdorbenes Serum,
4. Reihe negatives verdorbenes Serum.

Das verdorbene Serum stellt man sich auf folgende Weise künstlich her:  
0,1 ccm Blutkörperchen löst man in 5 ccm Aqua destillata. Von dieser Lösung fügt man 0,1 ccm zu je 1 ccm des klaren positiven und negativen Serums.

## Schema der Extraktprüfung:

Reihe 1: positives klares Serum

Serum . . . . .	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
1 ccm der Extraktverdünnung Nr.	1	2	3	4	5	6

20 Stunden im Brutschrank bei 37° C.

3proz. Kochsalzlösung ccm . . . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
-------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 Stunde im Brutschrank bei 37° C.

In gleicher Weise werden auch die anderen Serumreihen angesetzt. Das Extrakt ist in der Menge brauchbar, mit der es noch mit den beiden (klaren und verdorbenen) positiven Seren 1 Stunde nach der Kochsalzzugabe deutlich ausflockt, — nicht aber mit den negativen (klaren und verdorbenen) Seren. Nach dem Ausfall dieser Prüfung wird das gesamte Extrakt mit Alkohol so verdünnt, daß in 1 ccm die benötigte Extraktmenge enthalten ist.

**Einstellung des Beschläusechenantigens und des Kontrolleextraktes.**

Die im vorhergehenden Versuche gefundene Pferdeherzextraktmenge wird in gleicher Weise wie oben zunächst mit der halben und nach einer Stunde mit der 7fachen Menge destillierten Wassers gemischt. Dann gibt man mit einer Capillarpipette in Reagensgläschen 0,06, 0,05, 0,04, 0,03 und 0,02 des Trypanosomenextraktes und nivelliert mit der Pferdeherzextraktverdünnung auf 1 ccm.

Man stellt sich 4 solcher Reihen her und gibt zu

- der 1. Reihe 0,2 des positiven klaren Serums,
- zur 2. Reihe 0,2 des negativen klaren Serums,
- zur 3. Reihe 0,2 des positiven verdorbenen Serums,
- zur 4. Reihe 0,2 des negativen verdorbenen Serums

und schüttelt. In gleicher Weise verfährt man mit den abgestuften Mengen des Kontrolleextraktes. Diese Proben läßt man 20 Stunden im Brutschrank bei 37° C stehen und fügt dann 1 ccm einer 3proz. Kochsalzlösung zu. Nach 1 Stunde

weiteren Aufenthaltes im Brutschrank wird das Resultat abgelesen. Das Beschälseuchenantigen ist in dem Prozentsatz verwendbar, mit dem es starke Flockungen mit klarem und verdorbenem positivem Serum zeigt, aber mit negativem klarem und verdorbenem Serum keine Flocken gebildet hat. Das Kontrollextrakt ist in dem Prozentsatz verwendbar, der die klaren negativen und positiven Seren ohne Flockung läßt, dagegen in den verdorbenen Serumproben eine schwache Flockung zeigt, z. B.

	Klares Serum		Verdorbenes Serum	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Hauptextrakt	++++	—	++++	—
Kontrollextrakt	—	—	++	++

### Hauptversuche.

Nachdem man das Pferdeherzextrakt 1 Stunde mit der halben Menge destillierten Wassers behandelt hat, wird die 7fache Menge destilliertes Wasser zu gegossen und das Gemisch geteilt. In die eine Hälfte gibt man die in den Extraktprüfungen gefundene notwendige Beschälseucheextraktmenge, in die andere Hälfte die Kontrollextraktmenge.

Von jedem zu untersuchenden Serum füllt man in 2 Röhren je 0,2 ccm und fügt in das erste Röhren 1 ccm des Antigenextraktgemisches und in das zweite Röhren 1 ccm des Kontrollextraktgemisches. Die Röhren werden gut geschüttelt und kommen für 20 Stunden in den Brutschrank. In allen Röhren ist nun eine mehr oder weniger starke Ausflockung eingetreten. Die Flocken werden durch vorsichtiges Schütteln in der Flüssigkeit verteilt. In jedes Röhren füllt man nun 1 ccm einer 3proz. Kochsalzlösung. Nach einer weiteren Stunde im Brutschrank wird das Resultat abgelesen. Das Ergebnis wird wie folgt bewertet:

1. Flocken nur in Röhren 1 (Hauptröhren) werden nach der Stärke (++++, +++ = positiv, ++, + = zweifelhaft) bewertet.
2. Keine Flocken im Hauptröhren: negativ (auch wenn das Kontrollröhren Flocken zeigt).
3. Flocken im Haupt- und Kontrollröhren: Die Reaktion ist nicht einwandfrei (abgekürzt „E“).

### Die Spezifität der Lipoidbindungsreaktion.

Bei meinen Untersuchungen mit der Lipoidbindungsreaktion habe ich 11 Seren gefunden, die kochsalzbeständige Flocken hervorriefen. Diese Reaktion wurde aber nicht durch den Krankheitsverlauf bestätigt. Bei 9 dieser Ergebnisse war die Stärke der Flockung gering; derartige Ergebnisse habe ich immer als zweifelhaft vermerkt. Bei 2 Pferden jedoch war die Stärke der Flocken so groß, wie ich sie als positiv erachte. Diese Pferde hatten an den Tagen der Blutentnahme Abszesse der Deckdrüse. Bei bestehenden Abscedierungen der Drüse kann es mithin zu einem Fehlergebnis bei der Lipoidbindungsreaktion kommen. Der Prozentsatz der Fehlergebnisse beläuft sich auf 2%. Durch die scharfe Einstellung des Kontrollextraktes sind nach der Zeit, in der die obigen Fehlergebnisse auftraten, derartige Ergebnisse als Fehlergebnisse angezeigt worden.

### Spezifitätsprüfungen mit Seren von Pferden, die an anderen Krankheiten als Beschälseuche litten.

Um zu zeigen, daß die Lipoidbindungsreaktion mit wässrigen Trypanosomenextrakten nur die beschälseuchekranken Pferde nachweist, habe ich Untersuchungen mit folgenden Seren angestellt:

16 Seren von rotzkranken Pferden flockten mit dem Beschälseucheextrakt nie aus; dagegen wurden sie durch mein Kontrollextrakt sämtlich ausgeflockt.

Des weiteren wurden untersucht:

1. Seren von 15 Pferden, die mit Rotlaufbacillen immunisiert waren,
2. Seren von 4 Pferden, die an Lymphangitis erkrankt waren,
3. Seren von 13 Pferden, die an infektiöser Anämie erkrankt waren,
4. Seren von 12 drusekranken Pferden,
5. Seren von 24 Pferden, die serologisch auf seuchenhaftes Verfohlen (Paratyphus abortus equi) positiv reagierten.

Keines dieser Seren vermochte mit Beschälseucheextrakt eine positive Lipoidbindungsreaktion zu liefern.

Andererseits habe ich Seren, die von beschälseuchekranken Pferden stammten und mit der Lipoidbindungsreaktion positiv reagiert hatten, mit Extrakten aus anderen Bakterien angesetzt usw.:

1. Extrakt aus Rotzbacillen,
2. Extrakt aus Paratyphusbacillen,
3. Extrakt aus Bangschen Bacillen,
4. Extrakt aus Drusestreptokokken.

Mit diesen Extrakten wurden Seren von 20 beschälseuchekranken und 20 gesunden Pferden angesetzt, unter gleichzeitiger Kontrolle mit Beschälseucheextrakt. Die verschiedenen Extrakte wurden nach der oben (S. 255) beschriebenen Methode an Seren von gesunden und kranken Pferden in fallenden Mengen eingestellt. Die Flockungsfähigkeit trat in den Seren gesunder und kranker Pferde gleichmäßig auf. Zu der Spezifitätsprüfung wurden diese Extrakte in einer Verdünnung verwandt, die unter dieser flockenden Grenze lag. Bei Verwendung in diesem Prozentsatze vermochten sie weder bei den Seren von beschälseuchekranken noch von den gesunden Pferden eine Flockung zu erzielen. Die Proben (Kontrollen), die mit Beschälseucheextrakt beschickt worden waren, zeigten bei den positiven Seren Flocken, nicht dagegen bei den negativen Seren. Dagegen zeigten Rotz-, Paratyphus- und Bang-Seren bei den entsprechenden Extrakten deutliche Flocken.

Die Lipoidbindungsreaktion kann nach diesen Ausführungen als eine spezifische Reaktion für die Serodiagnose der Beschälseuche angesehen werden.

### Über die Ergebnisse der Lipoidbindungsreaktion.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Lipoidbindungsreaktion ist es ebenso zweckmäßig wie bei der Komplementablenkung die Resultate, die vor einer trypanoziden Behandlung erzielt worden sind und diejenigen, die nach einer solchen Behandlung gefunden werden, getrennt zu betrachten. Vor einer Behandlung konnten mit der Lipoidbindungsreaktion 0,8% und nach einer Behandlung 7,4% der erkrankten Pferde nicht ermittelt werden. Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen bei beschälseuchekranken Pferden, die mit der Komple-

mentablenkung erzielt worden sind, und denjenigen, die durch die Lipoidbindungsreaktion nachgewiesen wurden, ergibt folgendes Bild:

### 1. Vor der Behandlung.

Stärke der Reaktion	Mit der Komplementablenkung reagierten	Mit der Lipoidbindungsreaktion flockten aus
++++	21	27
+++	13	16
++	13	9
+	21	21
—	6	1

### 2. Nach der Behandlung.

Stärke der Reaktion	Es reagierten	
	mit der Komplementablenkung	mit der Lipoidbindungsreaktion
++++	52	74
+++	7	42
++	13	48
+	22	38
—	123	16
	217	212
Eigenhemmung bzw. Eigenflockung	—	5 <sup>1)</sup>

Die Lipoidbindungsreaktion hat nach den vorstehenden Untersuchungsergebnissen bei den behandelten Pferden ihre deutliche Überlegenheit über die Komplementablenkung dargetan. Sie kann vor allem dort nicht außer acht gelassen werden, wo eine Behandlung der Pferde vermutet werden darf.

### Die Schwankungen der Komplementablenkung im Vergleich zu den Resultaten der Lipoidbindungsreaktion.

Die Lipoidbindungsreaktion hat im Vergleich zu der Komplementablenkung eine größere Anzahl der Seren als positiv nachweisen können. Dies läßt die Vermutung zu, daß die Lipoidbindungsreaktion in ihren Ergebnissen bei wiederholten Untersuchungen von Seren einzelner Pferde gleichmäßiger sein muß als die Komplementablenkung. Ich habe zu diesem Zwecke eine Reihenuntersuchung angestellt:

	Pferd Nr. 1		Pferd Nr. 2		Pferd Nr. 3		Pferd Nr. 4	
	Komplementablenkung	L. R.	Komplementablenkung	L. R.	Komplementablenkung	L. R.	Komplementablenkung	L. R.
1.	++++	++++	++++	++++	+	++++	++++	++++
2.	+++	+++	—	++++	+	++++	++++	++++
3.	++	+++	—	++	—	++++	+	++++
4.	+	+	—	++++	+	++++	—	++++
5.	+++	++++	—	++++	—	++++	—	++++
6.	++++	+++	+++	++++	+	++++	+	++++
7.	++++	++++	++	++++	+	++++	+	++
8.	++++	++++	++	++++	—	++++	+	++++

<sup>1)</sup> Diese Proben stammen von Pferden, die mit Bayer 205 behandelt worden sind.

Während bei diesen Untersuchungen die Komplementablenkung beträchtlichen Schwankungen unterliegt, sind die Ergebnisse der Lipoidbindungsreaktion im wesentlichen sich gleich geblieben.

Die Lipoidbindungsreaktion kennt demnach die Schwankungen der Komplementablenkung nicht in dem Maße.

Bleibt nun die Lipoidbindungsreaktion positiv, wo eine Neutralisation der Trypanosomengifte stattgefunden hat, so folgt daraus, daß man in der Lage ist, auch dann, wenn die Neutralisation stattgefunden hat, in den Seren beschälseuchekranker Pferde eine kochsalzbeständige Ausflockung zu erzielen. Zum Beweise, daß dies tatsächlich der Fall ist, habe ich folgenden Versuch gemacht.

Seren, die mit der Komplementablenkung positiv (++++) reagierten, habe ich im Wasserbad mit fallenden Antigenmengen zusammengebracht und dadurch die nach meiner Auffassung freien Antikörper im Serum abzusättigen versucht.

Reihe I.										
Serum . . . . .	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Beschälseucheantigen	0,2	0,15	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	—	—
½ Stunde Wasserbad bei 37° C.										
Beschälseucheantigen u. Pferdeherzextrakt wie im Hauptversuch	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ergebnis . . . . .	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Reihe II.										
Serum . . . . .	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Beschälseucheantigen	0,2	0,15	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	—	—
½ Stunde Wasserbad bei 37° C.										
Pferdeherzextrakt ohne Beschälseuche- antigen . . . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ergebnis . . . . .	++++	++++	+++	++	++	+	—	—	—	—

Diese Versuche sind insgesamt an 6 Seren von beschälseuchekranken Pferden angestellt worden. Bei diesen 6 Seren war der Ausfall der Reaktion mit unwesentlichen Schwankungen in der Flockenstärke der gleiche.

Die Reihe I hat alle Serumproben positiv nachgewiesen. In der Reihe II ist da, wo vermutlich ein Überschuß an Antigen vorhanden war, noch eine Flockung eingetreten, dagegen nicht mehr unter dieser Grenze.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Lipoidbindungsreaktion trotz eingetretener Bindung zwischen Antigen und Antikörper positive Resultate erzielen kann.

Ich halte das Gelingen der Lipoidbindungsreaktion abhängig von dem Zustande, in dem sich das Serum zur Zeit der Untersuchung befindet. Dieser für die Lipoidbindungsreaktion günstige Zustand erleidet bald eine Änderung. Anfänglich positive Reaktionen schwächen sich mit dem Älterwerden des Serums ab und treten zuletzt nicht mehr auf. Dieser Verlust der Reaktionsfähigkeit des Serums bei der Lipoidbindungsreaktion betrifft aber nicht die Reaktionsmöglichkeit im Komplementablenkungsversuch. Ich habe in dieser Richtung Seren prüfen können, die sowohl mit der Lipoidbindungsreaktion als auch mit der

Komplementablenkungsmethode anfänglich stark positiv reagierten. Während die Lipoidbindungsreaktion nach 10 Tagen schon eine merkliche Abnahme in der Flockungsfähigkeit zeigte und nach etwa 18—23 Tagen vollständig negativ wurde, behielten dieselben Seren im Komplementablenkungsversuche ihren vollen Wert während zweier Monate bei.

Da nun die Lipoidbindungsreaktion auch dann noch positive Reaktionen gibt, wenn wir gebundene Antikörper vermuten, d. h. wenn die Komplementablenkung überhaupt negativ ist, und andererseits die komplementablenkenden Stoffe beim Aufbewahren des Serums bestehen bleiben, während die Lipoidbindungsreaktion negativ wird, muß die Lipoidbindungsreaktion dem Wesen nach eine ganz andere sein als die Komplementablenkung.

Dold und Niederhoff haben bei luetischen Seren in den Flocken fast ausschließlich Extraktlipide gefunden. Der Zustand des luetischen Serums muß also gegenüber dem Zustand des gesunden Serums so verändert sein, daß eine kochsalzbeständige Flockung der Extraktlipide erfolgt.

Betrachtet man nun die Lipoidbindungsreaktion bei der Beschälseuche unter dem Gesichtswinkel Meinickes als Bindung zwischen Antikörper und Lipoid, so ist für die Bindung der Extraktlipide an die Beschälseucheantikörper kein Platz; denn ich habe durch die obigen Absättigungsversuche dargetan, daß die Antikörper durch das Trypanosomenextrakt neutralisiert worden sind. Dennoch war die Lipoidbindungsreaktion mit Beschälseucheextrakt positiv und ohne Beschälseucheextrakt negativ.

Betrachtet man aber die Lipoidflockung als einen Indikator für eine abgelaufene Reaktion zwischen irgendeinem Stoff in dem Serum des kranken Menschen mit Lues oder des kranken Tieres mit Beschälseuche, so erscheinen die Flockungsreaktionen bei menschlichen und tierischen Seren als gleiche Vorgänge.

Meines Erachtens wirkt das Trypanosomenextrakt auf den Zustand des Beschälseucheserums so, daß dadurch eine Flockung der Extraktlipide hervorgerufen wird. Nimmt man bei den Flockungsreaktionen bei der Lues an, daß ein Teil der Extraktlipide zunächst als Antigen auf das Serum wirkt und dieses so beeinflußt, daß die Flockung der übrigen Extraktlipide stattfinden kann, so würde uns der Vorgang als ein Analogon des Reaktionsverlaufes bei der Flockungsreaktion für die Beschälseuche erscheinen. Ob dies mit der elektrischen Ladung der einzelnen Serumbestandteile zusammenhängt, konnte ich aus Mangel an Untersuchungsmöglichkeiten nicht feststellen. Daß die elektrische Ladung bei Luetikerseren bei Antigenzusatz stark verändert wird, haben Seki und Kosaka und Seki dargetan. Die Sicherheit der Erkennung solcher elektrischen Veränderungen war bei den Untersuchern so groß, daß sie durch die Bestimmung der Ana- bzw. Kataphorese mit Sicherheit die Seren von Luetikern von den Seren gesunder Menschen trennen konnten.

## VI. Die Präzipitation.

Die Präzipitationsmethode wurde bei den Trypanosomenkrankheiten zuerst von Mayer angewandt. Mayer ließ Tsetsetrypanosomen in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° C 48 Stunden lang digerieren und klärte das Extrakt durch Pukalfilter. Mit diesem Extrakte konnte er bei Seren von Hunden, die er



mit Tsetsetrypanosomen infiziert hatte, keine Präzipitation erzielen. Bei einem weiteren Versuche setzte er die Trypanosomen 9 Tage lang einem Verdauungsversuche durch Trypsin aus. Das Filtrat wurde zur Präzipitation benutzt. Mayer erzielte durch diesen Verdauungsextrakt mit Seren tsetsekranker Hunde positive Ergebnisse.

Bei der Beschälseuche haben Winkler und Wschelessky die ersten Präzipitationsversuche angestellt. Sie benutzten zu diesen Versuchen ein Extrakt aus gut ausgewaschenen Trypanosomen, die nach Hinzufügen von 10—20 Teilen physiologischer Kochsalzlösung 1—3 Tage mit Glasperlen geschüttelt wurden. Das Extrakt wurde durch Berkefeldkerze filtriert und geklärt. Die Versuche fielen positiv aus. Die Ringe traten bei der Schichtmethode bei kranken Tieren sofort oder spätestens innerhalb 10 Minuten auf. Seren von gesunden Pferden lieferten mit dem Antigen zwar auch Ringe, doch traten diese bedeutend später auf und waren auch nicht deutlich abgesetzt, sondern undeutlich und verschwommen.

Nach Uhlenhuth und Woithe ist die Präzipitationsmethode für Trypanosomenerkrankungen ebensowenig zu verwenden wie die Komplementablenkung. Nussbag erhielt trotz hochwertiger Extrakte niemals starke Ringe, schwache und undeutliche Ringe nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle. Nach ihm hat die Präzipitation für den Nachweis der Beschälseuche keine Bedeutung.

Die Präzipitationsmethode habe ich mit wässerigen Schüttelextrakten aus reinen Trypanosomen und einem Extrakt aus Milz von infizierten Ratten angestellt.

Ich habe die Überschichtungsmethode, die Unterschichtungsmethode und die Mischmethode angewandt.

Bei der Überschichtungsmethode konnten 20,6%, bei der Unterschichtungsmethode konnten 27%, bei der Mischmethode 14,3% bzw. 10,9% von Seren, die mit der Komplementablenkung positiv reagiert hatten, nicht ermittelt werden. Unspezifische Reaktionen traten bei den Schichtmethoden nach 5 Minuten, bei der Mischmethode nach 10 Minuten auf. Mit dem Milzextrakt konnten von 63 Seren kranker Tiere 44 nicht ermittelt werden. Die Präzipitation kann hier nach nicht als Ergänzungsreaktion zur Komplementablenkung in Frage kommen, da sie in ihren Ergebnissen weit hinter den positiven Resultaten der Komplementablenkung zurückbleibt.

## VII. Das Fällungsphänomen.

Bei meinen Untersuchungen mit der Mischmethode bei der Präzipitation fand ich, daß neben starken Trübungen auch schwache aufgetreten waren. Eine Reihe der Seren zeigten überhaupt keine Trübung. In der Annahme, daß in allen Seren, die von kranken Tieren stammten, eine Präzipitation vor sich gegangen sein müßte, die aber für das unbewaffnete Auge nicht sichtbar sei, habe ich das sog. Tyndallphänomen zur Sichtbarmachung feinsten Trübungen angewandt.

Das Tyndallphänomen beruht darauf, daß in einen dunklen Raum durch einen Lichtstrahl feinste Stäubchen sichtbar gemacht werden können.

### Untersuchungstechnik bei dem Fällungsphänomen.

Reagentien:

1. Alkoholisches Trypanosomenextrakt als Hauptextrakt (S. 242),
2. alkoholisches Pferdeherzextrakt als Kontrollextrakt (S. 254).
3. physiologische Kochsalzlösung,
4. frische klare Seren (Verdünnung 1:10).

#### 1. Die Prüfung des Hauptextraktes.

Von je 2 positiven und 2 negativen Seren in der Verdünnung 1:10 saugt man je 0,1 ccm in die Pipette und läßt 0,04 ccm so austreten, daß der Tropfen am Auslaufende haften bleibt; diesen setzt man auf die Oberfläche der Extraktmischung. Ein Hineinfallen des Tropfens muß vermieden werden, da sonst Luftbläschen mit heruntergerissen werden, die das Bild trüben. Die positiven Seren zeigen sofort einen schönen rauchblauen Ring, der sich abwärts bewegt und sich verbreitert, um alsdann schlierenartig wieder zu steigen. Die negativen Seren zeigen keinen Ring. Jedoch kann man bei ihnen auch das Fallen des Tropfens beobachten, er bleibt aber farblos.

Erscheinen die negativen Seren bei dieser Prüfung ebenfalls mit einem Ring, so ist die Extraktmischung zu stark und muß durch Zugabe von Kochsalzlösung verdünnt werden. Zeigen dagegen die positiven Seren einen nur schwachgetrübten Ring, so ist die Extraktmischung zu schwach und muß durch Zugabe von Extrakt angereichert werden.

#### 2. Die Prüfung des Kontrollextraktes.

Das Kontrollextrakt wird an frischen und verdorbenen Seren geprüft. Zu diesem Zweck stellt man sich ein verdorbenes Serum auf folgende Weise künstlich her.

Von dem Blutkuchen einer Blutprobe nimmt man 0,1 ccm und löst diese in 5,0 ccm Aqua dest. auf. Von dieser Lösung fügt man 0,2 ccm zu je 1,0 ccm eines klaren positiven und negativen Serums.

Das Kontrollextrakt setzt man in gleicher Weise wie das Hauptextrakt an. Seine Auswertung erfolgt ebenfalls durch Anreicherung oder Verdünnung. Die künstlich verdorbenen Seren sollen im Kontrollextrakt mit einem grauen Ring erscheinen, während in der Hauptextraktmischung nur das positive verdorbene Serum einen blauen Ring zeigt. Die klaren positiven und negativen Seren dürfen in dem Kontrollextrakt nicht sichtbar werden.

#### Prüfung der zu untersuchenden Seren.

Die Prüfung der Seren erfolgt zunächst in der Verdünnung 1:10. Von dieser Verdünnung läßt man 0,04 ccm auf die oben beschriebene Weise in die Extraktmischung tropfen. Positive Seren geben, wie ich schon anführte, einen schönen rauchblauen Ring, der bei negativen Seren ausbleibt. Nach dem Auftreten eines Ringes wird die Flüssigkeit mit einem sauberen Glasstab vorsichtig zur Verteilung der Trübung umgerührt. In der Mischung von 25 ccm Kochsalzlösungs-Extrakt kann man eine Reihe Seren (etwa 40—50) hintereinander untersuchen; jedoch muß man in Abständen von etwa 10 Seren eine positive und eine negative Kontrolle einschalten. Nur bei einwandfreiem Ausfall dieser Prüfung sind die

Ergebnisse der vorhergehenden Untersuchungen zu verwerten und die Extraktmischung für weitere Prüfung zu verwenden. Darauf werden die Seren in der Kontrollextraktmischung geprüft. Seren, die auch hier mit einem Ring erscheinen, sind als verdorben zu betrachten. Solche Reaktionen haben keinen diagnostischen Wert. Bei dieser Prüfung gefundene positive Seren werden in den Verdünnungen 1:20, 1:40, 1:80 und 1:100 austitriert. Sehr stark reagierende Seren wirken auch noch über diesen Prozentsatz hinaus. So konnten 2 Seren mit einem Titer von 1 : 320 festgestellt werden. Mit dem Fällungsphänomen wurden insgesamt 2102 Proben untersucht. Nachstehend führe ich die Ergebnisse vergleichsweise mit den Ergebnissen der Lipoidbindungsreaktion an:

	Mit der Lipoidbindungsreaktion	Mit dem Fällungsphänomen
Positiv . . . . .	190	164
Zweifelhaft . . . . .	56	53
Negativ . . . . .	1680	1323
Nicht einwandfrei . . . .	176	562
Summe:	2102	2102

Von den 562 Proben, die mit dem Fällungsphänomen keine einwandfreie Reaktion lieferten, reagierten mit der Lipoidbindungsreaktion:

- 26 Seren positiv,
- 3 Seren zweifelhaft,
- 357 Seren negativ,
- 176 Seren nicht einwandfrei.

Als nicht einwandfrei werden alle Reaktionen bezeichnet, die auch in der Kontrolle einen Ausschlag zeigen.

Es haben demnach von 2102 Seren mit dem Fällungsphänomen 562 Seren = 27% nicht einwandfrei reagiert.

Der Hauptanteil an diesen Reaktionen fiel in die Monate Mai, Juni und Juli 1921.

Ich habe schon in meinen ersten Veröffentlichungen über das Fällungsphänomen gesagt, daß die Seren nicht zu alt sein dürfen. Durch das Fällungsphänomen werden auch die geringsten Veränderungen, wie sie besonders durch Witterungseinflüsse (hohe Außentemperatur bei langem Transport) hervorgerufen werden, angezeigt.

Die vielen nicht einwandfreien Reaktionen lassen das Fällungsphänomen als regelmäßige Untersuchungsmethode nicht geeignet erscheinen.

Von der weiteren Verwendung des Fällungsphänomens wurde aus diesem Grunde Abstand genommen.

### VIII. Die Lipoidpräzipitation.

Das Fällungsphänomen hatte mit den verwendeten alkoholischen Trypanosomenextrakten eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Lipoidbindungsreaktion bei der Untersuchung der Seren beschälseuchekranker und gesunder Pferde gezeigt. Damit war eine Präzipitationsmöglichkeit mit alkoholischen Trypanosomenextrakten erwiesen. Bei der Komplementablenkung

ist, wie ich oben dargetan habe (S. 243) die Reaktionsstärke der alkoholischen Trypanosomenextrakte abhängig von der Schnelligkeit, mit der das Extrakt durch Kochsalzlösung verdünnt wird. Bei meinen Versuchen zur fraktionierten Verdünnung der Trypanosomenextrakte fand ich, daß beim tropfenweisen Zusetzen der Kochsalzlösung eine deutliche Trübung der Extrakte entstand. Während beim schnellen Zugeben die Verdünnung vollständig klar blieb. Mit dieser klaren Verdünnung war die Bedingung für ein brauchbares Präzipitinogen erfüllt.

Reagentien:

1. Alkoholisches Trypanosomenextrakt,
2. alkoholisches Pferdeherzextrakt als Kontrollextrakt,
3. aktives klares Serum.

### Extraktprüfungen.

Wie bei der Lipoidbindungsreaktion stellt man sich 2 mal 4 Reihen von positiven klaren und verdorbenen sowie negativen klaren und verdorbenen Seren her. In Uhlenhuthröhrchen werden je 0,3 ccm des betreffenden Serums abgefüllt. Darauf überschichtet man das Serum einmal mit 0,4 ccm der klaren Verdünnung des Trypanosomenextraktes und das andere Mal mit 0,4 ccm der klaren Verdünnung des Pferdeherzextraktes, und zwar so, daß die einzelnen Röhrchen prozentual abgestufte Mengen des betreffenden Extraktes enthalten. Nach einer Stunde Aufenthalt im Brutschrank erfolgt das erste Ablesen und nach einer weiteren Stunde bei Zimmertemperatur das 2. Ablesen. Die klaren Extraktverdünnungen stellt man sich her, indem die zur Verdünnung benötigte Menge einer physiologischen Kochsalzlösung unter starkem Druck in das Extrakt hineingeblasen wird. Man bedient sich dazu am besten einer Pipette mit weitem Auslaufende. Das Trypanosomenextrakt ist in dem Prozentsatz zu verwenden, in dem es mit dem positiven Serum einen deutlichen Ring bildet, aber die negativen Seren unberührt läßt; das Kontrollextrakt in dem Prozentsatz, mit dem es bei den klaren Seren nicht reagiert, dagegen mit den verdorbenen Seren einen schwachen Ring bildet. Um eine etwaige Alkoholwirkung ausschließen zu können, lege ich Wert darauf, daß die Kontrollextraktverdünnung reicher an Alkohol ist als die Trypanosomenextraktverdünnung. Sofern es nötig ist, muß das Kontrollextrakt zu diesem Zwecke weiter mit Alkohol verdünnt werden.

### Hauptversuch.

Das zu untersuchende Serum wird zu je 0,3 ccm in 2 Uhlenhuthröhrchen gefüllt. In das erste Röhrchen gibt man 0,4 der Trypanosomenextraktverdünnung, in das zweite 0,4 ccm der Pferdeherzextraktverdünnung. Eine Stunde Brutschrank: erstes Ablesen; dann eine Stunde Zimmertemperatur: Zweites Ablesen. Die Beurteilung erfolgt nach dem zweiten Ablesen analog der Beurteilung, wie ich sie vorhin bei der Lipoidbindungsreaktion angegeben habe, und zwar:

- |                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| Starker deutlicher Ring | = positiv (++++)       |
| Schwacher Ring          | = schwach positiv (++) |
| Trübung                 | = zweifelhaft (?)      |
| Ohne Ring oder Trübung  | = negativ (-).         |

Die Röhrcchen bleiben einen Tag bei Zimmertemperatur stehen. Sind nunmehr neue Ringe in den Hauptröhrcchen (ohne Ringbildung in der Kontrolle) aufgetreten, so werden diese als zweifelhafte Reaktion bewertet.

Mit der Lipoidpräzipitation reagierten von 56 beschälseuchekranken Pferden 53 Pferde = 94,6% positiv (F u e s t). Mit der Komplementablenkung reagierten von diesen 56 Pferden nur 40 = 71,4% positiv. Mit beiden Reaktionen zusammen wurden 55 kranke Pferde erfaßt, so daß also, wenn nur diese beiden Reaktionen in Anwendung kommen, nur ein Fehlbetrag von 1,8% besteht.

### Die Specificität der Lipoidpräzipitation.

Mit den alkoholischen Trypanosomenextrakten wurden untersucht:

- 12 Seren von rotzkranken Pferden,
- 2 Seren von Pferden, die an infektiöser Anämie litten,
- 26 Seren von Pferden, die serologisch auf seuchenhaftes Verfohlen (Paratyphus Abortusinfektion) reagierten.

Keines dieser Seren vermochte mit der gebräuchlichen 2proz. Verdünnung des Trypanosomenextraktes einen Ring oder eine Trübung zu bilden.

Weiterhin wurden 25 Seren von beschälseuchekranken und 43 Seren von einwandfrei gesunden Pferden mit nachfolgenden Extrakten geprüft:

1. alkoholisches Extrakt aus Paratyphusbacillen,
2. alkoholisches Extrakt aus Abortusbacillen (Bang),
3. alkoholisches Extrakt aus Colibacillen,
4. alkoholisches Extrakt aus Rotzbacillen,
5. alkoholisches Extrakt aus Milz eines anämiekranken Pferdes,
6. alkoholisches Extrakt aus Lungenseuchelymphe,
7. alkoholisches Extrakt aus Herzen trypanosomeninfizierter Ratten,
8. alkoholisches Extrakt aus Herzen gesunder Ratten.

Die Extrakte wurden eingestellt an einem positiven (Beschälseuche) und einem negativen Serum. Sie zeigten bei dieser Einstellung im gleichen Prozentsatz bei positiven und negativen Seren Ringe und wurden in den Prozentsätzen verwandt, in denen sie weder bei dem positiven noch bei dem negativen Serum Ringe oder Trübung an der Schichtfläche zeigten.

Das Extrakt aus Paratyphusbakterien wurde 4proz. und die übrigen Extrakte 2proz. verwandt.

Sie vermochten in diesen Prozentsätzen weder bei 25 Seren von beschälseuchekranken noch bei 42 Seren von gesunden Pferden einen Ring oder eine Trübung zu erzielen.

Das alkoholische Trypanosomenextrakt dagegen zeigte bei diesen Versuchen alle beschälseuchekranken Pferde durch eine mehr oder weniger deutliche Reaktion an.

Bei den laufenden Untersuchungen konnten mit dem Extrakte Seren nachgewiesen werden, deren Spender an Beschälseuche erkrankt waren. Reaktionen, die über diese Zahl hinausgingen, wurden durch die Komplementablenkung, Lipidbindungsreaktion oder durch den Ausfall der Agglomeration bestätigt.

Die Lipoidpräzipitation kann demnach als eine brauchbare Methode zur serologischen Untersuchung bei der Beschälseuche bezeichnet werden.

### Gesamtergebnis.

Für die laufenden Untersuchungen der eingesandten Seren habe ich die Lipoidbindungsreaktion, die Komplementablenkung und die Lipoidpräzipitation verwandt. In Zweifelsfällen wurde die Agglomeration herangezogen. Von 201 kranken Tieren konnten 3 nicht ermittelt werden, die längere Zeit mit Neosalvarsan behandelt worden waren. 85 Tiere zeigten serologische Ausschläge, ohne klinisch krank zu sein. 68% dieser Fälle zeigten später klinische Erscheinungen.

Die allergischen Reaktionen eignen sich zum Nachweis nicht, da auch gesunde Tiere zeitweilig darauf reagieren können.

**Behandlung.** Von den Behandlungsmitteln, die bei der Beschälseuche angewandt worden sind, stehen Brechweinstein und die Arsenikalien im Vordergrund. Arsenige Säuren, Atoxyl und Sublimat, Atoxyl und Arsentrisulfid, Atoxyl und Hydragyrum bichromatum, Arsenophenylglycin, Arsenophenylglycin und Trypanblau, Salvarsan, Neosalvarsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und das Präparat Bayer 205 sind bei der Beschälseuche in Anwendung gekommen. Mit dem Arsenophenylglycin hatte Mießner einen Dauererfolg. Die Salvarsanpräparate haben nach Davids und meinen Versuchen sowie nach den Angaben Möllers eine günstige Wirkung. Das Silbersalvarsan ist vorsichtig anzuwenden, da es kurz nach der Einverleibung nervöse Störungen, die jedoch binnen weniger Stunden vorübergehen, hervorruft. Von den Salvarsanpräparaten hat nach meinen Versuchen das Neosilbersalvarsan die beste und unschädlichste Wirkung. Eine einmalige Einspritzung von 10 g genügt, um die Prozesse zum Verschwinden zu bringen. Schädliche oder unangenehme Nebenwirkungen sind nicht zu beobachten. Ein Rezidiv ist 2 Jahre nach der Behandlung nicht mehr beobachtet worden.

Dem Präparat Bayer 205 haftet der Mangel an, daß häufig nach den zu wiederholenden Einspritzungen Pododermatitis entsteht. Die Heilerfolge sind nach den Angaben der einzelnen Autoren verschieden. Pataki konnte von 13 Pferden nur bei einem eine eigentliche Heilung feststellen. Ich hatte bei 15 behandelten Pferden 3 Rezidive, darunter eins erst nach der Frist von 1½ Jahren. Trotz dieser Mißerfolge hat das Präparat eine ausgezeichnete trypanocide Kraft. Ob man bei allen in den letzten 3 Jahren angestellten Behandlungsversuchen von einer Heilung sprechen kann, muß dahingestellt bleiben, da die Beschälseuche oft lange Latenzperioden hat. Ein endgültiges Urteil über die Heilerfolge kann erst nach einigen Jahren abgegeben werden.

**Immunität und Immunisierung.** Eine natürliche Immunität ist beim Pferde nicht festzustellen. Die erworbene Immunität jedoch ist eine bedeutende. Zwick und Fischer, Lange und Winkler und W yschelesski konnten diese schützende Kraft des Beschälseucheserums im Tierversuch nachweisen. Watson stellte fest, daß Stuten, die die Beschälseuche überstanden hatten, der Reinfizierung einen bedeutenden Widerstand entgegensetzten. Die Versuche Watsons haben ergeben, daß das Serum beschälseuchekranker Pferde gesunden Tieren eingespritzt einen wirksamen Schutz gegen eine Infektion mit *Trypanosoma equiperdum* bietet. Dieses Verfahren dürfte jedoch für die Praxis kaum durchführbar sein, da es schwer ist, die genügenden Mengen Serum zu beschaffen.

Auch zum Schutze für Deckhengste wird das Serum kaum in Frage kommen, da die Vermehrung der Trypanosomen auf der Harnröhrenschleimhaut und damit die Übertragungsmöglichkeit nicht verhindert wird. Der Verlauf der Krankheit wird jedoch durch die Einverleibung des Serums ein leichter.

Die aktive Immunisierung mit getrockneten oder angetöteten Trypanosomen führt bei kleinen Versuchstieren zu einem Erfolge. Jedoch ist der Schutz nur ein verhältnismäßig kurzer, so daß ihm keine Bedeutung zukommt. Bei Pferden versagt sie überhaupt. Die aktive Immunisierung mit lebenden Trypanosomen ist nicht ungefährlich, da die geimpften Tiere zu Trypanosomenträgern werden können und dadurch einer Weiterverbreitung der Beschälseuche Vorschub leisten.

**Veterinärpolizei.** Das Deutsche Viehseuchengesetz bestimmt, daß die erkrankten Stuten 3 Jahre lang, nachdem sämtliche Erscheinungen verschwunden sind, nicht mehr zum Decken zugelassen werden. Die vom gleichen Hengst gedeckten Stuten, die keine Krankheitserscheinungen zeigen, gelten als ansteckungsverdächtig und sind mindestens 1 Jahr lang vom Decken gesperrt. Den kranken Hengsten und Stuten wird ein 10 cm großes B auf die Hinterbacke gebrannt. Sofern Hengste kastriert werden, werden für sie etwaige Sperrmaßnahmen aufgehoben. Die sorgfältige Durchführung des Ermittlungsverfahrens und die strenge Überwachung des Deckens sowie die Heranziehung der serologischen Hilfsmittel hat es in Preußen ermöglicht, den Umfang der Epizootien innerhalb 4—6 Wochen vollständig festzustellen.

#### Literatur.

- Aoki u. Kodama: Beitrag zur Immunisierung mit abgetöteten Trypanosomen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 18, S. 693—700.
- Ammon: Gestütskunde 1833.
- Angleitner, Fr. u. St. Danek: Zur Serodiagnose der Beschälseuche der Pferde mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode und der K.-H.-Reaktion (Hämagglutination). Berl. tierärztl. Wochenschr. 1916, Nr. 46, S. 541.
- Archangelski u. Tschernogoroff: Die Behandlung der Beschälseuche bei Hengsten. Ref.: Berl. tierärztl. Wochenschr. 1903, S. 6.
- Baldrey, F. H. S. (1): Dourine in India. Vet. rec. 3. Oktober 1903.
- (2): Dourine. J. comp. path. Bd. 18, S. 1. 1905.
- Baltarescu, V. G.: Contribution la tratamentul durinei naturale prin Trioxidul de Antimoniu. Inaug.-Diss. Bukarest 1914.
- Baron, Ch.: Observations sur la maladie du coit. Rec. de méd. vét. Bd. 31, S. 102. 1854.
- Bergeret et Bonin: Un cas de Dourine par contagion de la jument à l'homme. Lyon. méd. Bd. 104, S. 622. 1905.
- Bessemans: Valeur comparative des techniques de préparation de l'antigène destiné à la réaction de Bordet et Gengou pour la diagnostic de la dourine. Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, S. 289—292.
- Bielitzer, A. W. (1): Ein Fall von Trypanosomenkonstatierung bei einem beschälseuchekranken Pferde. Bote f. allgem. Veterinärwesen 1912, Nr. 15, S. 659 (russ.).
- , Nina Kohl-Yakimoff et W. L. Yakimoff: Tryp. equiperdum en Russie d'Europe. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 5, S. 822. 1912.
- Blacekovic: Beobachtungen über Schankerseuche. Vierteljahrsschr. f. wiss. Veterinärk. Bd. 50, S. 71. 1878.
- Blacklock, B. and W. Yorke: The trypanosome causing Dourine (Mal du Coit or Beschälseuche). Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 87, S. 89. 1913.

- Blumenthal, F. (1): Über Konstitution und Giftwirkung verschiedener Körper der Atoxylgruppe. *Med. Klinik* Bd. 4, S. 1687. 1908.
- (2): Diskussionsbemerkungen der Berl. med. Gesellschaft v. 11. März 1908. *Berl. klin. Wochenschr.* S. 618.
- Blumenthal, F. und E. Jacoby: Über Atoxyl. Dritte Mitteilung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 26, S. 20. 1909.
- Boikinoff: Dourine. *Vet. sbirka* 1903, H. 3, 4 (bulg.).
- Boquet, A.: Sur les principales affections contagieuses des animaux de l'Afrique du Nord. *Bull. et mém. de la soc. des sc. vét. de Lyon* 1914, July 2.
- Bouley, H.: Note sur une paraplegie épizootique ayant sévi sur les chevaux de la tribu des Rigas (province de Constantine). *Rec. méd. vét.* Bd. 31, S. 127. 1854.
- Braun: Über das Verhalten der Trypanosomen Antikörpern gegenüber. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., I. Abt. Ref., 54. Beih., S. 11.*
- Braun, H. u. E. Teichmann: Die Spezifität der Immunitätsreaktion bei verschiedenen Trypanosomenarten. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenkrankh.* 1912, Bd. 16. Beih., S. 427.
- Breinl, A. und Nierenstein: Beitrag zur Kenntnis des Arsenophenylglycins. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 4, S. 169.* 1910.
- Bruce: Preliminary Report on the tsetse fly disease or Nagana in Zululand. *Ref. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 22, S. 366.
- Brumpt et Lavier: Mode d'action du „Bayer 205“ sur divers hématozoaires: Trypanosomes, Piroplasmes, Theileries, Anaplasmes. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* 1922, S. 613 bis 621. *Ref. Trop. vet. bull.* 1922, S. 111.
- Buffard, M.: Affection parasitaire simulant la Dourine. *Bull. soc. centr. méd. vétér.* Bd. 54, S. 197. 1900.
- Buffard, M. et G. E. Schneider (1): Note sur un parasite trouvé dans le sang d'animaux atteints de dourine ou maladie du coit. *Bull. de l'acad. de méd.* Bd. 42, S. 162.
- (2): Contribution a l'étude de la dourine. *Nouvelles recherches.* *Bull. de l'acad. de méd.* Bd. 42, S. 223. 1899.
- (3): La dourine expérimentale du chien fonction d'un trypanosome. *Bull. de l'acad. de méd.* 1899, Bd. 42. S. 258.
- (4): Le trypanosome de la dourine (Mal du coit). *Arch. de parasit.* Bd. 3, S. 124. 1900.
- (5): Rapport sur les notes de MM. Buffard et Schneider concernant l'étude expérimentale de la dourine du cheval au nom d'une commission composé de MM. Weber et Nocard rapporteurs. *Revue vét.* Bd. 25, S. 589. 1900; *Bull. de l'acad. de méd.* Bd. 44, S. 154; *Rec. méd. vét.* Bd. 7, S. 81, 157 u. 220.
- (6): Prophylaxis de la Dourine. *Journ. de méd. vét.* 1901. S. 390.
- (7): Syphilis et dourine. *Revue de méd.* 1901, S. 135.
- (8): Note sur l'existence en Algérie d'une trypanosome autre que la dourine. *Rec. méd. vét.* Bd. 9, S. 721. 1902.
- (9): Parasitisme latent et immunisation dans la dourine. *Journ. de méd. vét.* Bd. 53, S. 144. 1902.
- (10): Trypanosomes en Algérie. *Revue gén. de méd. vét.* Bd. 3, S. 593. 1904.
- (11): Au sujet de la dourine. *Bull. de la soc. centr. méd. vét.* Bd. 84, S. 520. 1907.
- Busquet et Chenot: Sur l'étiologie de la dourine. *Bull. de l'acad. de méd.* 1903, 564.
- Busse: Die Beschälseuche der Pferde. *St. Petersburg* 1857.
- Busy (1): Rapport à M. le Colonel Directeur des Remontes. *Sept.* 1899.
- (2): Au sujets des mesures à prendre contre la dourine. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* Bd. 59, S. 324. 1905.
- Chauvrat: Un cas d'anémie pernicieuse du cheval en Algérie, causé par une trypanosome. *Rec. de méd. vét.* 1896, S. 344.
- Chomel: Die Geschlechtskrankheiten des Menschen und die Beschälseuche des Pferdes; ihre Prophylaxe. *Le rep. de police sanit. vét.* 1908, S. 1—10.
- Citron (1): Die Komplementbindungsversuche bei Erkrankungen mit bekannten, aber nicht züchtbaren Erregern. *Kraus Levaditi: Handb. d. Technik und Methodik d. Immunitätsforschung* Bd. 2, S. 1112. 1909.
- (2): Über Komplementbindungsversuche bei infektiösen und postinfektiösen Erkrankungen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1907, S. 1165.



- Claude et Renaud (1): Remarques sur les lésions des tissus de quelques chiens infectés par le trypanosome de la dourine. Assoc. franc. pour l'avancement des sciences. Cpt. rend. de la 36. Session. I. Partie, S. 318; II. Partie S. 1069. Ref. in Presse méd. 1907.
- (2): Réactions organiques dans l'infection par le trypanosome de la dourine. Presse méd. Bd. 16, S. 281. 1908.
- Dahmen (1): Zur Serodiagnostik der Beschälseuche. II. Mitteilung: Die Lipoidbindungsreaktion. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 532.
- (2): Zur Serodiagnostik der Beschälseuche. V. Mitteilung: Die Lipoidpräzipitation. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 52.
- (3): Über ein neues serologisches Verfahren zur Diagnose von Infektionskrankh. (Zur Serodiagnostik der Beschälseuche. III. Mitteilung.) Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 31.
- (4): Die Serodiagnose der Beschälseuche. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 47, S. 319. 1922.
- (5): Technik und Ergebnisse der Blutuntersuchung bei der Beschälseuche der Pferde. Vortrag, gehalten auf der Hundertjahrfeier der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Leipzig 1922. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1923, S. 75.
- (6): Die Diagnose der Beschälseuche. Jahrb. d. Dtsch. Landwirtschafts.-Ges. Bd. 37, S. 271. 1922.
- Dahmen und David, Zur Serodiagnostik der Beschälseuche. IV. Mitteilung: Die Agglomeration und die Agglutination. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921. Nr. 26.
- David (1): Zur Behandlung der Beschälseuche mit Neosalvarsan. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 520.
- (2): Über den Einfluß der Neosalvarsanbehandlung auf den Ausfall der Komplementablenkung bei der Beschälseuche der Pferde. Inaug.-Diss. Berlin 1921.
- Dausel: Beitrag zur Kasuistik der „Dourine“ (Beschälseuche). Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere 1909, S. 448—452.
- Davison (1): Health of Animal Branch. Special Report on Maladie du Coit or Dourine. November 1907, Dep. of Agric. Ottawa.
- (2): Dourine and a few conditions simulating it. Amer. vet. rev. 1908, S. 44.
- Day: Second outbreak of maladie du coit in Nebraska. U. S. Dep. of Agric.; Rep. Bur. of anim. industr. for 1889. Washington, S. 134.
- Delafond: Document sur une maladie particulière des organes génitaux des étalons et des juments poulinières. Rec. de méd. vét. 1852, S. 481.
- Dexler: Nervenkrankheiten des Pferdes. 1899, S. 241.
- Does, de (1): Boosardige dekziekte in het Soemedangsche. Veeartseneijk. Bladen voor Nederl. Indie 1900, S. 104; 1901, S. 20 und 207.
- (2): Bijdrage tot de kennis der trypanosomenziekten, in het bezonder die, welke op Java voorkomen. Veeartseneijk. Bladen voor Nederl. Indie 1901, S. 313.
- Doflein: Lehrbuch der Protozoenkunde. Jena: Gust. Fischer 1916.
- Dold: Über die Beziehungen der Lueskomplementbindungsreaktion zu den Luesflockungsreaktionen. Arbeiten a. d. Staatsinst. f. exp. Ther. und vom Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. M. 1921, S. 31.
- Dubin: Studies of Urobilin. Elimination in the normal and anaemie dog. Journ. of exp. med. 1918, S. 313.
- Düring: Studien über die Agglomeration und Immunität bei Trypanosoma Lewisi. Inaug.-Diss. Bern 1908.
- van Durme: Über Trypanosomiasis. Die Verteilung der Trypanosomen in den Organen. Ann. de la soc. de méd. de Gand. Bd. 5, H. 5. 1905. Ref.: Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere II, S. 107. 1907.
- Dourine unter den französischen Militärpferden im Jahre 1908. Rec. d'Hyg. et de méd. vét. 1909, S. 91.
- Ehrlich, P. (1): Über moderne Chemotherapie. Verhandl. d. Deutsch. Dermatolog. Gesellschaft. 10. Kongreß 1908, S. 52.
- (2): Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. Vortrag, gehalten vor der Deutsch. Chem. Gesellschaft am 31. Oktober 1908. Berlin 1909.
- Ehrlich, Köhl und Gulbransen: Über serumfeste Trypanosomenstämme. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 1909, S. 269—299.

- Ellinger: Neuere Behandlungsmethode gegen die Beschälseuche der Pferde. B. t. W. 36, S. 492.
- Farmer: Dourine. Journ. of vet. new series 1908, S. 383.
- Favero: Wirkung von Ehrlich-Hata 606 auf den Erreger der Beschälseuche. Clin. vet 1912. Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 721.
- Faville: Exstirpation of maladie du coit. Ann. Rep. Bur. of Anim. Indust. U. S. Dep. of Agricult. for 1891—1893, S. 359. 1899.
- Florez: Chemotherapie der Dourine. Rev. de hyg. y sanidad vet. Mai 1911.
- Formad: Pathologie of dourine with special reference to the microscopic changes in the Nerves tissus and other structures. Journ. agric. res. Washington 1919, S. 145—154. Ref.: Trop. vet. bull. 1920, S. 102.
- Forster: Bericht über die Ergebnisse am K. K. Tierarznei-Institute in Wien. 1857/58. II. Die Klinik. Vierteljahrsschrift 1859, S. 101; 1860, S. 59.
- Foster: Über Dourine. Amer. vet. rev. 1911, S. 604.
- Franke: Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankungen. Inaug.-Diss. Gießen 1905. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere Bd. 1, S. 91.
- Frei: Serodiagnostische Reaktionen in der Veterinärmedizin. Weichardt, Jahresber. über die Ergebnisse der Immunitätsforschung 1912, S. 103.
- Fröhner (1): Untersuchungen über die Beschälseuche in Ostpreußen. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1909, S. 385 u. 481.
- (2): Die Behandlung der Beschälseuche mit Arsenophenylglycin. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1910, S. 461.
- Fröhner und Zwick: Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie der Haustiere, S. 355. Stuttgart: Ferd. Enke 1920,
- Fuest, H.: Lipoidpräzipitation bei der Beschälseuche; Arch. f. Thlkde. 1922, S. 10.
- Gilbricht: Prüfung der Fällungsreaktion von Sachs und Georgi auf Rotz. Inaug.-Diss. Berlin 1920.
- Goldbeck: Die Beschälseuche. Illustr. landwirtschaftl. Ztg. 1909, S. 79.
- Gordsjalkowsky und Iwanow: Zur Frage der Behandlung der Beschälseuche. Veterinärarzt 1912, S. 357 (Russisch).
- Göppert: Beobachtung über die sogenannte venerische Nervenkrankheit oder Beschälkrankheit der Zuchtstuten im Reg.-Bez. Liegnitz im Jahre 1836. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 15, S. 466—482.
- Gray and Borthwick: Rep. of the Vet. Dir. (Union of South-Africa) 1919/20. Ref.: Trop. vet. bull. 1921, S. 277.
- Hallot: Maladies à trypanosomes des chevaux de Tonkin. Rev. gén. de méd. vét. 1908, S. 129.
- Harms: Chemotherapeutische Versuche bei der Nagana. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 36, S. 485.
- Hartoch, Rothermund und Schürmann: Beziehungen zwischen toxischen und chemo-therapeutischen Wirkungen der Antimonpräparate, im besonderen bei Dourine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Ref.: Abt. I, Beiheft 1913, S. 174.
- Hartoch und Yakimoff (1): Zur Frage der Komplementbindung bei experimentellen Trypanosomen. Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 753.
- (2): Beobachtung über Komplementschwund bei experimentellen Trypanosomenerkrankungen. Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 1376.
- Hawke: An outbreak of Dourine. Rep. of the Vet. Dir. General, Canada for the year ending March 31. Appendix Nr. 20, S. 117. 1914.
- Haxthausen: Die venerische Krankheit der Pferde. Breslau 1839.
- Hayne: Über sogenannte Beschäl- oder Schankerseuche der Pferde. Vierteljahrsschr. f. wiss. Veterinärk. 1852, S. 98.
- Hertwig (1): Über die Beschälkrankheit der Pferde. Mag. f. d. ges. Tierheilk. 1842, S. 267.
- (2): Zur Beschälkrankheit. Mag. f. d. ges. Tierheilk. 1847, S. 373.
- Higgins: Maladie du coit or Dourine. Special Rep. on Maladie du Coit or Dourine. Dep. Agricult. Ottawa, November 1907, S. 7.
- Hintze: Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 377—398. 1915.

- Hutyra und Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena: Gustav Fischer 1913, S. 840.
- Jakobsen: Viehseuchen und Herdenkrankheiten in Deutsch-Südwestafrika. Berlin: R. Schoetz 1908.
- Immisch: Untersuchungen über die Beschälseuche der Pferde. Verhandl. d. Gesellschaft dtsh. Naturforscher u. Ärzte und Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 678.
- MacIntosh: On the Specific Complement-fixing Substances in the Serum of Animale infektet with Trypanosoma brucei. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 183. 1911.
- Jessen (1): Zur Beschälkrankheit. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 27, S. 392.
- (2): Über die sog. Beschälkrankheit in den Reichsgestüten. Mag. f. Thlk. Bd. 26, S. 299, 1860.
- Jürgens: Beitrag zur Biologie des Rattentrypanosomes. Arch. f. Hyg. Bd. 42, S. 265. 1902.
- Kaestner (1): Die Trypanosomen als Parasiten und Krankheitserreger. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere Bd. 1, S. 395, 475 u. 481.
- (2): Die tierpathogenen Protozoen. Berlin: R. Schoetz 1906.
- Kanthack, Durham and Blandford (1): On Nagana or Tsetse-fly Disease. Proc. of the roy. soc. 1898, S. 100.
- (2): Über Nagana oder die Tsetsefliegenkrankheit. Hyg. Rundschau Bd. 8, S. 1185. 1898.
- Kern (1): Studien über das Wesen der Beschälseuche. Zeitschr. f. Tierm. Bd. 9, S. 259 u. 350. 1905.
- (2): Wissenschaftliche Untersuchungen über Dourine mit Bemerkungen von dem Übersetzer Dr. N. Dobreff. Vet. skirba (bulg.) 1906.
- Kitt: Beschälseuche und Trypanosomen. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1901, S. 223.
- Kleinpaul: Die Beschälseuche in den Kreisen Lyck und Johannsburg. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1908, S. 915.
- Knuth und du Toit: Tropenkrankheiten der Haustiere. 6. Bd. des Handbuches der Tropenkrankheiten. Verlag: Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1921.
- Körper: Die Schankerseuche des Pferdes. Spez. Pathol. 1839, S. 265.
- Kohler: Untersuchungen über die praktische Anwendung der Lipoidbindungsreaktion (MR) nach Meinicke und Bley zur Rotzdiagnose. Inaug.-Diss. Berlin 1919.
- Kosaka und Seki: Further Elektro-biological Studies. Okayam-Igakkwei Zassi. 1922, S. 386.
- Kolle, Hartoch Rothermund und Schürmann: Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 19, S. 66, Bd. 20, S. 436.
- Kolmer, Schamberg and Raiziss (1): Various methods for determining the trypanocidal activity of substances in vitro and their relation to the chemotherapy of experimental trypanosomiasis. Journ. of infect. dis. Bd. 20, S. 10. 1917.
- (2): The numeric relationship of infection to the Chemotherapie of experimental trypanosomiasis. Journ. of infect. dis. Bd. 20, S. 35. 1917.
- Komsthöft, Fr.: Vergleichende Untersuchungen über Präzipitation mit wässerigen und alkoholischen Trypanosomenextrakten bei der Beschälseuche. Inaug. Diss. Berlin 1922.
- Krumhaar: Experimental Trypanosomiasis: T. equiperdum Infection in the Dog. Journ. of infect. dis. Bd. 22, S. 34. 1918.
- Landsteiner, Müller und Plötzl: Über Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourinetieren. Wiener klin. Wochenschr. Bd. 20, S. 1421. 1907.
- Lanfranchi et Sani: L'intrapalpebro reazione nella diagnosi del morbo coitale maligno. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1921, S. 374, 378.
- Lange: Makroskopische Agglutination bei Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, 1911. Ref.: 50. Beih. S. 171.
- Laquerrière: De la syphilis equine (mal du coit etc.). Gazette hebdomadaire de méd. et de chir. Bd. 20, S. 515, 543, 560. 1883.
- Laveran: Sur le traitement des trypanosomiasis par l'acide arsénieux et le trypanrot. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 141, S. 91. 1905.
- Laveran, Mesnil (1): Sur la morphologie et la systematique des Flagellés à membrane ondulante (Genes Trypanosomes Gruby et Trichomonas Donné). Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 133, S. 131. 1901.

- Laveran, Mesnil (2): Trypanosomes et Trypanosomiasis (2). Paris: Masson & Co. 1912.
- Law: „Maladie du coit“ or Venereal Diseases of Horses. Ann. Rep. Bur. Anim. Industr. U. S. Depart. of Agric. 1887—88, 1899, S. 490.
- Lazillo: La durina (Siflide equina) in due asini. Giorn. di med. vet. Bd. 62, S. 45. 1913.
- Leurink (1): Die Soemedangsche Beschälkrankheit auf Java. Veeartsenijk. Bladen voor Nederl. Indie Bd. 25, S. 240. 1913.
- (2): Beschälseuche in der Regentschaft Preanger. Veeartsenijk. Mededeeling van het Departm. v. Landb. Nijverh. en Handel Nr. IX. Ref. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 55.
- Levaditi und Mutermilch: Recherches sur la méthode de Bordet et Gengou appliquée à l'étude des trypanosomiasis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 2, S. 702. 1909.
- Levaditi und Yamanuchi: La réaction des lipoides dans les Trypanosomiasis et les spirilloses expérimentales. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1, S. 140. 1908.
- Levi della Vida: Anal. d'igiene sperimentale 1907, S. 698. Zit. nach Levaditi und Mutermilch: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Abt. II, 1909, S. 702.
- Lichtenfeld und Walther: Über Nagana (Tsetse) und Beschälseuche, insbesondere über Behandlung erkrankter Pferde. D. T. W. 1921, S. 147.
- Lignières (1): Contribution à l'étude de la paraplegie du cheval. Rec. vét. méd. 1898. 30. Decemb.
- (2): Contribution à l'étude de la Trypanosomiasis des équidés sudaméricains connue sous le nom de „Mal de Cadera“ (Trypanosoma elmassiani). Rev. soc. méd. arg. Bd. 10, S. 112 u. 481. 1902.
- (3): Les maladies tropicales des animaux domestiques. Verhandl. d. 8. intern. tierärztl. Kongr. Budapest 1905.
- Lingard (1): The trypanosoma of Dourine and its life history. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 37, S. 537. 1904.
- (2): Report on Dourine in different breeds of equines, together with an account of vesicular exanthem and piroplasmiasis which occurred as complications. Calcutta: Office of the Superintendent of Government Printing, India. Ref.: Journ. of comp. path. Bd. 18, S. 247. 1905.
- (3): Further notes bearing on the T, equiperdum with special reference to its presence in plaques, measurements under various conditions and immunity conferred, if any, against the T. Evansi. Journ. of trop. vet. sciences Bd. 1, S. 353. 1906.
- Loewe: Studien über experimentelle Dourine. Inaug.-Diss. Bern 1910.
- Loir (1): Les trypanosomiasis au Canada. L'Union méd. du Canada (Montreal) Bd. 36, S. 123. 1907.
- (2): La dourine au Canada. Cpt. rend. assoc. franc. pour l'avanc. des sciences 1908, S. 1082.
- Lorenz (1): Über den gegenwärtigen Stand der Beschälseuche in Masuren und die in bezug auf ihre definitive Tilgung bestehenden Aussichten. Protokoll über die 30. Sitzung ostpr. Tierärzte. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 567.
- (2): Ausbruch der Beschälseuche in den Kreisen Lyk und Johannsburg und Debatte hierüber (Vortrag). Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1908, S. 684.
- Lorenz und Klein paul: Die Beschälseuche in den Kreisen Lyck und Johannsburg. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1908, S. 915.
- Lührs (1): Alkoholische Rotzextrakte. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 30, S. 11 u. 12.
- (2): Diskussionsbemerkungen zum Vortrage Dahmens: Die Serodiagnose der Beschälseuche. Hundertjahrfeier der Ges. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Leipzig 1922.
- Maladie du coit in Italy for 1897 and 1898. Ann. rep. Bur. of Anim. Industr. U. S. Departm. of Agricult. for 1893, 1894, S. 62.
- Maladie du coit in Nebraska (Second outbreak of). Ann. Rep. Bur. Anim. Industr. U. S. Departm. of Agricult. for 1899, 1900, S. 134.
- Manteufel (1): Untersuchungen über spezifische Agglomeration und Komplementbindung bei Trypanosomen und Spirochäten. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 28, S. 172. 1908.
- (2): Diskussionsbemerkungen gelegentlich der 2. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref.: Bd. 42, Beiheft, S. 95. 1908.

- Manteufel (3): Studien über die Trypanosomiasis der Ratten mit Berücksichtigung der Übertragung unter natürlichen Verhältnissen und der Immunität. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 33, S. 46. 1909.
- Manteufel und Woithe: Über die diagnostische Bedeutung der Komplementbindungsreaktion bei Trypanosomeninfektionen. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 29, S. 452. 1908.
- Marek (1): Die Zuchtlähme der Pferde. Zeitschr. f. Tierm. Bd. 4, S. 401. 1900.
- (2): Die Zuchtlähme der Pferde. Mitteilungen aus dem Gebiete der vergleichenden Physiologie und Pathologie Bd. 4. 1900.
- (3): Weitere Beiträge zur Kenntnis der Beschälseuche. Zeitschr. f. Tierm. Bd. 8, S. 13 u. 161. 1904.
- (4): Über den Artikel „Trypanosomen in Algier“ von Schneider und Buffard. Rev. gén. de méd. vét. Bd. 4, S. 114. 1904.
- (5): Impfversuche bei Beschälseuche. 8. intern. tierärztl. Kongr. Budapest Bd. 3, S. 299 1905.
- (6): Untersuchungen über die Beschälseuche. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 17, S. 121 u. 133. 1909.
- Marasescu: Die Dourine. Rev. de med. vet. Bd. 33, S. 24. 1910 (rumänisch).
- Marchal (1): Du traitement de la dourine par les cacodylates. Rec. de méd. vét. Bd. 10, S. 230. 1903.
- (2): La dourine et son traitement. Rec. méd. vét. Bd. 81. S. 231. 1904.
- (3): Versuchte Serotherapie der Dourine. Rec. d'hyg. et de méd. vét. mil. Bd. 10. 1908.
- Marcoro: Über die Anaphylatoxinbildung in vitro durch Trypanosomen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 12, S. 595.
- Maresch: Bericht über die bei Schankerseuche in Böhmen während der Jahre 1859—62 gemachten Beobachtungen. Vierteljahrsschr. f. wiss. Veterinärk. Bd. 10, S. 149. 1863; und Bd. 23, S. 99. 1865.
- Mayer: Über intralumbale Behandlung mit Bayer 205 bei Trypanosomenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 375—376.
- Mayer, Nast und Zeiß: Über intralumbale Behandlung der Dourine mit Bayer 205. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 185.
- Mayer und Mark: Über die Ausscheidung von Bayer 205 in wirksamer Form im Harn behandelter Tiere. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 376—379.
- Mayer und Zeiß: Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittels „Bayer 205“ im Blute. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 140—146.
- Markoff: Piroplasmose und andere blutparasitäre Krankheiten der Haustiere am Balkan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 20, S. 313. 1916.
- Marty (1): Agglutination et desagglutination des globules rouges dans la trypanosomiase. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10, S. 392. 1917.
- (2): De la Pseudo-agglutination des globules rouges dans quelques affections à parasites sanguicoles. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 10, S. 484. 1917.
- Mattes: Agglutinationserscheinungen bei den Trypanosomen der Schlafkrankheit, Nagana, Dourine, Beschälseuche und des Kongoküstenfiebers unter Berücksichtigung der Färbemethoden, der morphologischen und biologischen Verhältnisse der Erreger. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 65, S. 538.
- Mayer: Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 1, S. 539. 1905.
- Meinicke (1): Über eine neue Methode der serologischen Luesdiagnose. Berl. klin. Wochenschrift 1917, S. 613.
- (2): Die Lipoidbindungsreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 27, S. 350. 1918.
- (3): Die Lipoidbindungsreaktion. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 38, S. 280. 1919.
- (4): Über die 3. Modifikation einer Luesreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33.
- (5): Die Lipoidbindungsreaktion. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, Nr. 44, S. 485.
- (6): Zur Theorie der Lipoidbindungsreaktion. Dtsche. med. Wochenschr. 1920. Nr. 37.

- Meinicke und Bley: Eine neue Methode der serologischen Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Veterinärk. 1918, H. 3, S. 97.
- Meinicke und Neumann: Die Anwendung der Lipoidbindungsreaktion zur Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Veterinärk. 1918, H. 61, S. 265.
- Michaelis und Lesser: Erfahrungen mit der Serodiagnostik der Syphilis. Berl. klin. Wochenschrift 1908, Nr. 6, S. 301.
- Mesnil: Sur l'identification de quelques Trypanosomés pathogènes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 3, S. 376. 1910.
- Mesnil und Nicolle: Traitement des Trypanosomiasés par les „Couleurs de Benzidine“ Seconde partie: Etude expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 513. 1906.
- Mesnil et Rouget: Sensibilité des ruminants et des singes au Trypanosome de la Dourine. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 689. 1906.
- Mießner (1): Die Beschälseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1909, Nr. 34, S. 634.
- (2): Die Beschälseuche des Pferdes. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. 13, Beih., S. 131.
- (3): Kriegstierseuchen und ihre Bekämpfung. Hannover: M. und H. Schaper, 1918.
- Mießner und Berge: Chemotherapeutische Versuche mit „Bayer 205“ bei Beschälseuche. D. T. W. 1921, S. 183.
- Mießner und Berge: Chemotherapeutische Versuche mit „Bayer 205“ bei Beschälseuche und Tsetse. D. T. W. 1922, S. 111.
- Mießner und Evers: Ansteckender pustulöser Hautausschlag der Geschlechtsteile. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 43, S. 367. 1915.
- Mießner und Immisch: Untersuchungen über die ostpreußische Beschälseuche und ihre Beziehung zur algerischen Dourine. Arch. f. wiss. Tierheilk. 36. Suppl., S. 306. 1910.
- Mießner und Weber: Vergleichende Untersuchungen über die Trypanosomen der ostpreußischen Beschälseuche und algerischen Dourine. Mitt. a. d. Kaiser Wilhelm-Inst. f. Landwirtschaft i. Bromberg Bd. 4, S. 188. 1912.
- Moeller: Die Beschälseuche in Polen (1917/18). Monatsh. f. prakt. Thlk. Bd. 30, S. 481. 1919.
- Möllers: Beitrag zur Epidemiologie der Trypanosomenkrankheiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 62, S. 428.
- Mohler (1): Dourine of horses. Its cause and suppression. U. S. Dep. agr. bur. anim. industr. Bull. 142 Washington. 1911.
- (2): Dourine. Report of Committee in Diseases. Americ. journ. of proc. vet. med. assoc. 1912, S. 99.
- (3): American Veterinary Association. Report of Committee on Diseases. Americ. journ. of proc. vet. med. assoc. Bd. 50. S. 895. 1917. (New series Nr. 3).
- Mohler, Eichhorn and Buck: The diagnosis of Dourine by Complement-Fixation. Americ. journ. of proc. vet. med. Bd. 8, S. 581. 1913; und Journ. of research. Dep. of agricult. 1. Nov.
- Monod (1): La dourine au dépôt de remonte de Constantine. Bull. de la soc. de méd. vét. Bd. 84, S. 448. 1907; Rec. hyg. et de méd. vét. mil. Bd. 10, 1908.
- (2): La dourine au dépôt de remonte de Constantine 1907. Guérison d'un étalon traité par l'atoxyl. Rec. hyg. et de méd. vét. mil. Bd. 62, S. 303. 1908.
- (3): Cure of a stallion suffering from Dourine by means of Atoxyl at the Remonte Depot of Constantine. Journ. trop. vet. sciences Bd. 3, S. 456.
- (4): Le problème de la Dourine. Bull. de la soc. centr. méd. vét. 1909, S. 510.
- (5): Curabilité de la dourine. Rev. vét. mil. Dec. 1912.
- Motas: La dourine en Roumanie. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 2, S. 211. 1909.
- Mott (1): The microscopic changes in the nervous system in a case of Chronic Dourine or „Mal de coit“ and a comparison of the same with those found in sleeping sickness. Proc. of the roy. soc. Bd. 78, S. 1. 1906; Ref. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1907, Referate 39, S. 1.
- (2): The comparative neuro-pathology of Trypanosome and Spirochaete infections, with a résumé of our knowledge of human Trypanosomiasis. Proc. of the roy. soc. of med., Path. Section 1910, Nov., S. k. Ref. Sleeping Sickness Bull. 1911, S. 25.
- Nawrozky: Zur Methodik des Trypanosomennachweises bei beschälseuchekranken Pferden. Bote f. allgem. Veterinärwesen 1912, Nr. 21, S. 793 (russisch).
- Nattan-Larsier: Essais de transmission héréditaire de la dourine. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1921, S. 273—277.

- Neumann und Dahmen: Zur Diagnose der Beschälseuche (Hodenpunktion). Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 527.
- Neven: Über die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis. Inaug.-Diss. Bern 1909.
- Nevermann (1): Zur Beschälseuche in Ostpreußen. Berlin. tierärztl. Wschr. 1908, S. 884.
- (2): Beschälseuche der Pferde. Veröffentl. d. beamt. Tierärzte Preußens für das Jahr 1908, Bd. 9, S. 71. 1910.
- Niederhoff: Zur Frage der Herkunft der bei den verschiedenen Flockungsreaktionen auftretenden Lipoidflocken. Arbeit. a. d. Staatsinst. f. exp. Therapie und vom Georg Speyer-Hause in Frankfurt a. M. 1921, S. 73.
- Nissle: Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Arch. f. Hyg. Bd. 53, S. 181—204.
- Nocard (1): Sur l'inoculabilité de la dourine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 114, S. 188. 1892.
- (2): Sur les rapports, qui existent entre la dourine et le surra ou le nagana. Bull. de l'acad. méd. 1900, S. 154, 31. Juli.
- (3): Sur les notes de MM. Buffard et Schneider. Convenant l'étude expérimentale de la dourine du cheval, au nom d'une Commission composée de MM. Weber et Nocard. Bull. de l'acad. de méd. 1900. 31. Juli.
- (4): Travail de M. Buffard intitulé: Affection parasitaire simulant la Dourine. Bull. de la soc. centr. méd. vét. Bd. 54, S. 197. 1900.
- (5): Sur les rapports, qui existent entre la dourine et la surra ou le nagana. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 464. 1901.
- Nocard et Leclainche: Les maladies microbiennes des animaux. Paris 1903. S. 612.
- Nolte: Die Beschälseuche im Regierungsbezirke Erfurt. Monatsh. f. prakt. Thlk. 1921, S. 551.
- Nußhag (1): Ein Beitrag zur Pathologie und Diagnose der Beschälseuche. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. 1921, S. 513.
- (2): Zur Diagnostik der Beschälseuche. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 43.
- Nußhag: Ein Beitrag zur Übertragungsweise der Beschälseuche. D. T. W. 1921, S. 482.
- Nußhag: Allergische Reaktionen bei der Beschälseuche. B. T. W. 1921, S. 567
- Offermann (1): Zur Frage der Immunität bei Trypanosomenkrankheiten. Zeitschr. f. Veterinärk. Bd. 25, S. 299. 1913.
- (2): Über die serologischen Untersuchungsmethoden als Hilfsmittel zum Nachweis der Trypanosomenkrankheiten, im besonderen der Beschälseuche. Inaug.-Diss. Berlin und Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt Bd. 50, H. 1, S. 1. 1914.
- Ostertag (1): Das Veterinärwesen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika einschließlich des Vieh- und Schlachthofwesens, der Fleischverarbeitung und Milchkontrolle. Reise-studie 1906, S. 42.
- (2): Diskussionsbemerkung im Anschluß an den Vortrag von Mießner über die Beschälseuche in Ostpreußen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, Beiheft 6, S. 140. 1909.
- Pavlosevici: Recherches sur l'application de la méthode Wassermann dans le diagnostic de la dourine. Arch. vét. Bd. 7, S. 69. 1910 (rum.).
- Pease (1): Further note on Dourine. Published by Punjab Government. 1903.
- (2): Surra und Dourine. Journ. of vet. new-series Bd. 9, S. 187. 1904; Bd. 10, S. 279.
- (3): Dourine and its treatment. Journ. vet. new-series Bd. 12, S. 209. 1905.
- (4): A disease simulating dourine caused by filaria. Journ. trop. vet. sciences Bd. 2, S. 310. 1907.
- Pease and Smith: Note on Dourine or Maladie du Coit-Published by Punjab Depart. 1903.
- Penning: Les trypanosomes aux Indes Néerlandaises. Janus 1904, S. 514, 557, 620; 1905, S. 29, 69 und 137.
- Pfeiler (1): Über bisher bei der Behandlung der Beschälseuche mit „Bayer 205“ gemachte Erfahrungen. Mitt. d. Tierseuchenstelle d. Thür. Landesanstalt f. Viehversicherung, Jena 1920—21.
- (2): Prophylaxe bei Beschälseuche. Mitt. d. Tierseuchenstelle d. Thür. Landesanstalt f. Viehversicherung 1922, S. 13—15.
- (3): Kasuistische Mitteilungen über ein anscheinendes Versagen der Bayer-205-Behandlung bei an natürlicher Beschälseuche leidenden Pferden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., 1922, S. 48—53.

- Pfeiler (4): Beschälseuche der Pferde. Mittlg. der Tierseuchenstelle d. Thür. Landesanstalt f. Viehverh. Jahrg. I, S. 20.
- Pfeiler, W. und W. Nußhag: Beitrag zur Diagnose der Beschälseuche. Augen- und Unterhautprobe bei kranken Pferden. B. t. W. 36, S. 477.
- Pillwax: Beiträge zur sog. Beschälseuche der Zuchtpferde. Vierteljahrsschr. f. wiss. Veterinärk. 1853, S. 55.
- Popescu (1): Contributiuni La Studiul Tratamentului Durinei Naturale si a sursei experimentale la cal cu arsenofeniglicin si tripan albastru (cu 4, Planse in Text). Inaug.-Diss. Bukarest 1911.
- (2): Contributiuni la studiul modificarilor elementelor figurate ale sangelui in Durina. Inaug.-Diss. Bukarest 1912.
- (3): Contribution à l'étude des modifications des éléments figurés du sang dans la dourine. Archiva veterinara Bd. 10, S. 131. 1913.
- (4): Un cas de eosinofilie locale in durina. Archiva veterinara Bd. 12, S. 101. 1915.
- Porges: Vortrag in der Berl. med. Gesellsch. v. 11. Dez. 1907. Berl. klin. Wochenschr. S. 1655.
- Porges u. Meyer: Über die Rolle der Lipoide bei der Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 731.
- Prince et Lafosse: Rapport et études sur la maladie du coit. Journ. des vét. du midi Bd. 7. 1855,
- Process-Verbaux sommaires de la conférence international pour l'étude des épizootiques, réunie à Paris du 24.—28. Mai 1921. Rec. de méd. vét. 1921, S. 387—395.
- Prowazek: Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 22, S. 351. 1905.
- Quin: Clinical Symptoms of dourine. Americ. vet. rev. Bd. 41, S. 592. 1912.
- Rabinowitsch und Kempner: Die Trypanosomen in der Menschen- und Tierpathologie, sowie vergleichende Trypanosomenuntersuchungen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 34, S. 804.
- Renner: Über die Behandlung der experimentellen-Beschälseuche der Equiden. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1909, S. 131.
- Reynolds and Schöning (1): The precipitation of Colloidal-Gold in the Cerebrospinal fluid of horses with dourine. Journ. Infect. diseases. 1922, S. 59—63; Ref.: Bull. trop. vet. 1922, S. 109.
- (2): Separation of Trypanosomes from Blood in Antigen Preparation. Journ. of agric. research 1918, S. 573; Ref.: Journ. of trop. med. and hyg. S. 20. 1920.
- Richters: Klinische Verwendbarkeit der Lipoidbindungsreaktion nach Meinicke. Zeitschr. f. Veterinärk. 1922, S. 112.
- Reckenberg: Eine neue Immunitätsreaktion bei experimenteller Trypanosomeninfektion: Die Blutplättchenprobe. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 26, S. 53. 1917.
- Riegler, Ciuca et Popescu: Le traitement de la Dourine par l'Arsenophenyl-Glicine. Archiva vete:inara Bd. 13, S. 12. 1916.
- Riegler et Popescu: Recherches sur la Transmission expérimentale de la dourine en Roumanie. Archiva veterinara Bd. 11, S. 323. 1914; Bd. 12, S. 387.
- Riquier: Das „606“ bei der experimentellen Infektion durch Trypanosoma-Brucei und Trypanosoma equiperdum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, I. Abt., (Orig., Bd. 16, S. 92. 1912.
- Rodloff: Die Beschälkrankheit und der Beschäl ausschlag der Pferde. Birnbaum 1852.
- Roger: Über die Ausbreitung der Dourine und ihre Behandlung. Rev. gén. de méd. vét. Bd. 6, S. 65. 1905.
- Röhl: Heilveruche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 1, S. 633. 1909.
- Rosenthal und Nossen: Serolog. Trypanosomenstudien. Berl. klin. Wschr. 1921, S. 1093.
- Rosenthal (1): Untersuchungen über die Genese des Rezidivs bei der experimentellen Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 74, S. 489.
- (2): Beiträge zur Immunität bei Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 27, S. 293.
- Rouget (1): Contribution à l'étude du trypanosoma des mammifères. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 10, S. 716. 1896.
- (2): Contribution à l'étude de la dourine. Rec. méd. vét. Bd. 10, S. 81. 1903.



- Rouget (3): Trypanosome de la dourine: son inoculation aux souris et aux rats. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1904, S. 744; und Rev. vét. 1904, S. 415.
- Ruhs: Die Beschälseuche, ihre Erkennung, Behandlung und veterinärpolizeiliche Bekämpfung. D. T. W. 1922, S. 139.
- Ruppert, Serologische Methoden zur Diagnostik von Trypanosomenkrankheiten. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912, S. 381.
- Ruthe: Beobachtungen über die Beschälkrankheit der Pferde. Wochenschr. f. Tierheilk. 1876, S. 221; 1877, S. 53.
- Rutherford (1): Dourine. Journ. vet. Bd. 65, S. 527. 1904.
- (2): The Trypanosoma equiperdum in Canada. Vet. rec. 1906—07, 19.
- (3): Maladie du coit. Vet. rec. 1907, 19.
- (4): Dourine in Canada: Demonstration of the Trypanosoma equiperdum. Lancet 1907, S. 1315.
- (5): A new trypanosome. Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, S. 48.
- (6): Maladie du coit or Dourine. Dep. of agricult. Ottawa 1907.
- (7): Report of the Veterinary Director-General and Live Stock Commissioner. Dep. of agricult. Ottawa 1911, S. 59.
- (8): Report of the Veterinary Director-General and Live Stock Commissioner, for the year ending March 31. 1912. Dep. of agricult. Ottawa.
- Rules for the efficient inspection of Stallions in Algeria. Journ. of the trop. vet. science Bd. 1, S. 347. 1906.
- Sabola: Sobre a natureza da epizootica das equidas etc. Brazil medico Nr. 2. Ref.: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 10, S. 384. 1912.
- Saint-Cyr (1): La dourine. Ann. de dermatol. et de syphiligr. Bd. 8, S. 241 u. 367. 1877.
- (2): La dourine. Journ. méd. vét. pratique et de Zoot. Bd. 29, S. 15ff. 1878.
- Salvin-Moor and Breinl: The life history of Trypanosoma equiperdum. Proc. of the roy. soc. Bd. 80, S. 288. 1908.
- Saalfelder: Epidemiologische und klinische Beobachtungen sowie bei der in Thüringen in den Jahren 1919—21 herrschenden Beschälseuche der Pferde. Inaug.-Diss. Dresden 1921.
- Sachs und Georgi (1): Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. Med. Klin. 1918, S. 805.
- (2): Zur Kritik des serologischen Luesnachweises mittels Ausflockung. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 440.
- Sachs und Rondoni: Beiträge zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1968.
- van Saceghem: Serotherapie des Trypanosomiasen animales. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, S. 515—516.
- Sani (1): Die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion bei der Beschälseuche. Ref.: Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 36.
- (2): Il morbo coitale maligno in Italia ed i diversi metodi di diagnosi sperimentale. La clin. vet. 1922, S. 87.
- Schilling und Hößlin: Trypanosomeninfektion und Komplementbindung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 34, S. 1422. 1908.
- Schilling und Jaffé: Weitere chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, S. 525. 1909.
- Schilling und Rondoni: Über Trypanosomentoxine und -immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 18, S. 651.
- Schneider und Buffard (1): Transmission expérimentale du trypanosome de la Dourine par le coit. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 42, S. 498. 1899.
- (2): La Dourine et son parasite. Rec. méd. vét. Bd. 7, S. 81, 157 u. 220. 1900.
- (3): Unicité de la dourine. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 19, S. 715. 1905.
- Schräpe: Zur Behandlung dourinekranker Tiere mit „Bayer 205“. D. T. W. 1921, S. 629.
- Schuberg und Böing: Über den Weg der Infektion bei Trypanosomen- und Spirochäten-erkrankungen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref., 57. Beih., S. 277. 1913; Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 19.
- Schuberg und Kuhn (1): Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische Stechfliegen. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1909.

- Schuberg u. Kuhn (2): Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten. 1. Teil. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 31, S. 377. 1911.
- Schuscha: Über die Wirkung von Emetinum hydrochloricum auf Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 79, S. 180.
- Schweinitz: Second outbreak of maladie du coit in Nebraska 16. Ann. Rep. of the Bur. of anim. industr. for the Year 1899. Washington 1900, S. 134.
- Schütz und Schubert: Die Ermittlung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 35, S. 44.
- Seki: Eine neue Diagnose der Syphilis auf Grund der seroelektrischen Reaktion. Okayama Igakkwai Zashi 1922, Nr. 388.
- Semmler: Über die Verwendung von Extrakten aus Organen trypanosomenkranker Tiere zur Komplementbindung bei Beschälseuche. Inaug.-Diss. Hannover 1921.
- Sergent, Donatien et Lhéritier: Du diagnosis expérimental de la Dourine. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1920, S. 519—520.
- Sieber und Gonder: Übertragung von Trypanosoma equiperdum. Berlin. tierärztl. Wochenschrift 1910, S. 369.
- Simon und Erdt: Über eine wahrscheinliche Ursache der bösartigen Beschälkrankheit der Pferde. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 21, S. 223.
- Special Report on Maladie du coit or dourine. Dep. of agricult. Ottawa 1909, 1910, 1911.
- Spielmeyer (1): Experimentelle Tabes bei Hunden (Trypanosomen-Tabes). Münch. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 2338. 1906.
- (2): Die Opticusdegeneration bei der Trypanosomen- (Tsetse-) Tabes der Hunde. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 35, S. 545. 1907. (Neue Folge.)
- (3): Über die nervösen Veränderungen bei der Dourine (mal du coit) der Tiere. Vortrag, Neurol. Zentralbl. Bd. 26, S. 1141. 1907.
- (4): Die Trypanosomenkrankheiten und ihre Beziehungen zu den syphiligen Nervenkrankheiten aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und aus der psychiatrischen Klinik in Freiburg i. Br. Jena: Gustav Fischer 1908.
- Stühmer: Über lokale Krankheitserscheinungen an der Stelle der Infektion bei der Naganaerkrankung des Kaninchens. Ihre Bedeutung für die Beurteilung des Verlaufes der Kaninchentrypanosomiasis. Übergang des primären in das sekundäre Stadium (Rezidivstambildung). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 24, S. 315.
- Tatscheff: Die Dourine. Veterinarna Sbirka Jg. 12, H. 3, 4.
- Thanhofer: Über Zuchtlähme. Rev. vét. 1883, S. 92.
- Theiler: Union of South Africa. Dep. of Agriculture. Report of Appendices for the year ended 31. March 1917. Cape Town. Cape Times. Ltd. Appendix III. Vet. Research. Annual Report of the Director. Ref.: Bull. trop. vet. 1918.
- Thomas and Breinl: Trypanosomes, Trypanosomiasis and Sleeping Sickness: Pathology and Treatment Liverpool School of trop. Med. Memoir Bd. 16, S. 1. 1905.
- Trasbot: Mémoire sur la dourine. Arch. vét. 1878, S. 722.
- Tschernogorow: Zur Frage über die Beschälseuche der Pferde. Arb. des 1. allruss. Veterinärkongr. Bd. 2, S. 397. 1903.
- Tscheulin und Duttenhofer: Handbuch der Kenntnis und Heilung der Krankheiten unserer Haustiere 1843, S. 236.
- Uhlenhuth (1): Demonstration von mit Atoxyl behandelten Dourinekaninchen. Sitzung des Vereins für innere Medizin zu Berlin am 24. Juni 1907. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 30, S. 1237. 1907.
- (2): Diskussionsbemerkungen (2. Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 42, S. 1. 1908.
- (3): Diskussionsbemerkungen zu dem Vortrag von Mießner. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, Beih. S. 141.
- Uhlenhuth, Groß und Bickel: Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 30, S. 129. 1907.
- Uhlenhuth, Hübner und Woithe: Experimentelle Untersuchungen über die Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 27, S. 256. 1907.
- Uhlenhuth und Woithe: Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer

- Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. Nachtrag und Schlußbericht. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 29, S. 403. 1908.
- Viardot: Considérations générale . . . sur l'affection désignée par les Arabes sous le nom el Dourin. Journ. méd. vét. milit. Bd. 4, S. 587, 641 u. 705. 1865—66.
- Vital: Rapport sur la dourine. 1863.
- Waldmann und Knuth: Die praktische Verwendbarkeit der Komplementablenkungsmethode für die Diagnose der Beschälseuche der Pferde. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1920, Nr. 24, S. 269.
- Walker: The occurrence of dourine (Slapziekte) in South Africa. Departm. of agric. Union of South Africa. Reports of the Director of Veterin. Research. Bd. 6 u 7, S. 187. 1919.
- Watson (1): Report on an Case of Dourine with experimental inoculations and Miscellaneous notes on its symptomatology and Diagnosis. Spec. Report on Maladie du Coit or Dourine. Dep. of agricult. Ottawa 1907, S. 32.
- (2): Special Report on Sarcosporidiae and their association with „Loco“ diseases and Dourine. Dep. of agricult. Ottawa. Health of Animals Branch. 1908.
- (3): Dourine or maladie du Coit: An Experimental Study. Dep. of agricult. Canada. Rep. of the vet. Inspect. General and Live Stock Commissioner J. G. Ruthenford for the year ending. March 31. 1910. Ottawa 1911, S. 59.
- (4): On the diagnosis of dourine. Rep. of the Veterinary Director General and Live Stock Commissioner. J. G. Ruthenford. Dep. of agric. Canada 1911, S. 149.
- (5): Dourine. Its pathogenicity and a practical test of the efficacy of drug treatment with especial reference to the action of atoxyl and arsenophenylglycin. Journ. of comp. pathol. a. therapeut. Bd. 25, S. 39. 1912.
- (6): The serum reactions and serum diagnosis of dourine. Proc. of the vet. med. amer. assoc. 1912, S. 411.
- (7): I. Report on Dourine. Dep. of agricult. Canada. Report of the Veterinary Director General for the year ending. 31. March. Ottawa 1913, S. 81. II. The Serum Reactions and Serum Diagnosis of Dourine. Ibid. 1913, S. 102.
- (8): Dourine and the Complement fixation test. Parasitology Bd. 8, S. 156. 1915.
- (9): The serum test for Dourine. Report of the Veterinary Director General. Canada, for the year ending. March 31. 1914. Appendix Nr. 19, S. 111. 1915.
- (10): Dourine in Canada 1914—1920. Ref.: Trop. vet. bull. 1921, S. 61.
- Watson et Gallerian: La dourine au Canada. Communication manuscrite du Directeur Vétérinaire Général etc. 1907. Ann. de l'inst. Pasteur. S. 696.
- Watson and Hadwen: Trypanosomes found in Canadian Mammals. Parasitology Bd. 5, S. 21. 1912.
- Wassermann, Neißer und Bruck: Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 19, S. 745. 1906.
- Wassermann, Neißer, Bruck und Schucht: Weitere Mitteilungen über den Nachweis spezifisch luetischer Substanzen durch Komplementverankerung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1906, S. 450.
- Weber: Über Immunisierungs- und Behandlungsversuche bei Trypanosomenkrankheiten. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 4, S. 576. 1907.
- Weber et Nocard: Sur des Notes de Mm. Buffard et Schneider concernant l'étude expérimentale de la dourine du cheval, au nom d'une Commission composée de Mm. Weber et Nocard rapporteur. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 44, S. 154. 1900. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Bd. 31, S. 188. 1902.
- Wehrbein (1): Die Beschälseuchebekämpfung in Canada. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 621.
- (2): Conglutination in the diagnosis of Dourine. (Trypanosomiasis of the horse.) Journ. of infect. dis. Bd. 16, S. 461. 1915.
- (3): Die Diagnose der Beschälseuche mittels der Konglutinationsmethode. Arch. f. Tierheilk. Bd. 43, S. 233. 1917.
- Weil und Braun: Über Antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 1570.
- Wendelstadt: Über Versuche mit neuen Arsenverbindungen gegen Trypanosomen bei Ratten und dabei beobachtete Erblindungen. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 45, S. 2263. 1908.

- Williams: Maladie du Coit: Americ. vet. rev. Bd. 12, S. 295, 341, 402, 445. 1889.
- Wilson-Barker (1): Maladie du coit in Nebraska. Vet. Journ. Bd. 35, S. 424. 1892.
- (2): Maladie du coit. Vet. Journ. Bd. 36, S. 406. 1893.
- Winkler und Wschelessky: Die Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung als Hilfsmittel zum Nachweis der Trypanosomenkrankheiten, im besonderen der Beschälseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1911, S. 933.
- Woods and Morris: Complement fixation in experimental trypanosomiasis. Journ. of infect. dis. Bd. 22, S. 43. 1918.
- Woods and de Schweinitz: Trypanosome Keratitis — an Experimental Study. Arch. of Ophthalm. New Rochelle Bd. 46, S. 431. 1917.
- Yakimoff (1): Vitalité du Trypanosome de la Dourine dans les conditions artificielles. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61, S. 631. 1906.
- (2): Lebensdauer von Trypanosoma Rouget unter künstlichen Bedingungen. Russky Vrach Bd. 5, S. 1476. Ref.: in International Catalogue of Scientific literature 1909. R. Bacteriology 1906, S. 729.
- (3): Über die Behandlung der „Coitus-Krankheit“. Behandlungsversuche mit Trypanrot bei Laboratoriumstieren. Arch. vet. nauk Bd. 36, 1906.
- (4): Zur Frage der Behandlung der Dourine mittels Atoxyl. Vestnik Obshchestvennoi Veterinarii 1907, Nr. 24.
- (5): Zur Atoxylbehandlung der experimentellen Dourine. Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 33, S. 641.
- (6): Zur Frage der Behandlung der Dourine. Behandlungsversuche mit einer Kombination von Arsenpräparaten und Trypanrot. Arch. vet. nauk 1907.
- (7): Zur Behandlung der Dourine. Therapeutische Versuche mit Trypanrot an Laboratoriumstieren. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 45, S. 437. 1908.
- (8): Über die Behandlung der Dourine bei Pferden während des Jahres 1908. Veterinarnoje Obosrenje 1909, Nr. 1, S. 11; Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 7, S. 890. 1909.
- (9): Zur Frage der Behandlung der Dourine mit Atoxyl. Zeitschr. f. Infektionskrankh., Krankh. d. Haustiere Bd. 9, S. 307 u. 392. 1911.
- (10): Traitement de la Dourine par le Trypanrot et par des Préparations arsénicales. Bull. de la soc. de pathol. et exot. Bd. 4, S. 116. 1911.
- (11): A propos de l'identification des trypanosomes russes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 78, S. 303. 1915.
- Yakimoff und Kohl: Zur Infektionsmöglichkeit der Hühner mit Dourinetrypanosomen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 47, S. 485. 1908; Vrachebnaya Gazeta St. Petersburg Bd. 55, S. 189.
- Yakimoff und Schiller: Zur Trypanosomeninfektion durch die Schleimhaut des Verdauungskanales. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 43, S. 694. 1907.
- Yakimoff et Wassilevsky: Essais biologiques sur le luargol (102 de Danysz). Traitement de la dourine expérimentale des souris. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 80, S. 387. 1917.
- Yorke and Blacklock: A Note on the morphology of a strain of Trypanosoma equiperdum. Brit. med. journ. 1912, S. 473.
- Zucker: Beobachtungen über die Beschälseuche und die Maßnahmen gegen die Seuche. Referat für die Dienstversammlung der Kreistierärzte in Warschau. Zit. nach Möller 1918.
- Zwick (1): Diskussionsbemerkungen über die Beschälseuchetrypanosomen. Verhandl. des 9. intern. tierärztl. Kongr. im Haag Bd. 3, S. 261. 1909.
- (2): Über Beschälseuche. Vortrag, gehalten im Verein beamteter Tierärzte Preußens. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1910, S. 195.
- (3): Die Beschälseuche. In: Kolle und v. Wassermann. Handb. d. pathog. Mikroorganismen (2) Bd. 7, S. 467. 1913.
- Zwick und Fischer (1): Zur Ätiologie der Beschälseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 683.
- (2): Untersuchungen über die Beschälseuche. I. Mitteil. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 36, S. 1. 1910.

## IV. Die Lungenseuche des Rindviehs.

Von

Hans Dahmen-Berlin.

Die Lungenseuche ist eine ansteckende Erkrankung des Rindviehs, die sich durch eine exsudative Entzündung der interlobulären Lymphgefäße und des alveolären Gewebes der Lungen bei gleichzeitiger serofibrinöser Brustfellentzündung kennzeichnet und durch ein filtrierbares Virus, den *Micromyces peripneumoniae bovis contagiosae* Frosch, verursacht wird. Sie ist eine chronische Erkrankung, die als croupös nekrotisierende Lungenbrustfellentzündung verläuft.

**Bezeichnung der Krankheit.** Lungenseuche, Peripneumonie, Pleuropneumonia contagiosa bovis, Péripneumonie contagieuse, Lung plaque, Lung sickness, Polmonera, Pleuropneumonite essudativa.

**Geschichte.** Die erste zuverlässige Nachricht über das Herrschen der Lungenseuche in Deutschland stammt von Valenti ni. Nach ihm soll sie 1693 in Hessen den größten Teil des Rindviehbestandes vernichtet haben. Ihren Ausgang soll die Lungenseuche in Europa von der Schweiz aus genommen haben. Ob die von Laubender referierten Angaben Virgils und Collumellas Lungenseuche gewesen sind, ist nicht feststellbar. In der Schweiz trat die Seuche zuerst auf im Jahre 1743, in Frankreich 1796, in Belgien 1828, in Holland 1833, in Spanien 1846, in England 1841, in Schweden 1847, in Norwegen 1860, in Dänemark 1848, in Südafrika 1840, in Nordamerika 1843, in Südamerika 1849 und in Australien 1854. Die erste ausführliche Beschreibung der Seuche gab im Jahre 1773 der Berner Gelehrte Haller, der mit den verschiedenen damals herrschenden Auffassungen über die Seuche aufräumte, ihre Symptome und den anatomischen Befund beschrieb sowie polizeiliche Schutzmaßregeln angab.

**Ätiologie.** Die Lungenseuche wird durch einen 0,2 bis 0,8 $\mu$  großen Mikroorganismus von ovaler, runder oder polygonaler Form (*Micromyces peripneumoniae bovis contagiosae* Frosch 1923) verursacht. Der Mikroorganismus passiert die Berkefeld- und die Chamberland F-Kerze. Bei 1500-facher Vergrößerung ist er in Form von unbeweglichen, kleinsten, kokkenförmigen Gebilden wahrnehmbar. Die Form kann durch die Betrachtung mit gewöhnlichem Lichte selbst bei starken Vergrößerungen (Bordet 5000fach) nicht deutlich ermittelt werden. Die beste Auflösung der Innenstruktur hat Frosch mit dem A. Köhlerschen Apparat für die Photographie mit ultraviolettem Lichte erzielt. Bordet fand auf Blutkartoffelnährboden und in mit Serum versetzter Peptonbouillon spirochäten- und spirillenähnliche Gebilde.

Borrel beschreibt kokken-, streptokokken- und kranzförmig angeordnete Gebilde, die er in Präparaten, nach der Löfflerschen Beizungsmethode angefertigt, beobachtete. Er fand auch Fäden und gabelförmig verzweigte Gebilde und Mycel. Martzinowski beschreibt kleine Kokken oder stäbchenförmige Gebilde im Lungensaft und im hepatisierten Gewebe.

Frosch ging bei seinen Versuchen, den Lungenseucheerreger darzustellen, von der festen Kultur auf Serumagar aus, die er entweder in toto oder im Schnitt (Gefriermikrotom- oder Doppelmesserschnitt) oder zerzupft, unfixiert und ungefärbt mit ultraviolettem Lichte photographierte. Er beschreibt sie als doppelkonturierte Formen und Scheiben, anscheinend mit einer zentralen Delle, und kleine ringförmige Gebilde. In manchen der doppelkonturierten Formen fand sich ein zentrales punktförmiges Innenkörperchen. Dieselben Gebilde fand er auch im Lungensaft eines frisch erkrankten und getöteten Rindes in großer Zahl. In älteren Kulturen konnte er Gebilde feststellen, die er als Mycel anspricht. Nach seiner Ansicht zeigen alle diese Formen große Ähnlichkeit mit Conidien von Fadenpilzen, noch mehr vielleicht mit Hefezellen.

**Die Züchtung.** Nocard und Roux brachten ein Kollodiumsäckchen, das sie mit Bouillon und etwas Lungenseuchelymphe füllten, in die Bauchhöhle von Kaninchen. Nach 15–20 Tagen war die Flüssigkeit deutlich getrübt, während die Kontrolle ohne Lungenseuchesaft ungetrübt blieb. Später benutzten sie die von Martin für Diphtherie angegebene Schweinemagenpeptonbouillon, die sie mit 6–8% Rinder- bzw. Kaninchenserum versetzten. Dujardin-Beaumont gelang die Züchtung auf Martin-Bouillonagar, dessen Oberfläche er mit Serum imprägnierte. Schmidt wies nach, daß das Schweinemagenpepton zur Züchtung des Lungenseucheerregers nicht notwendig sei. Giese stellte als den besten Alkalitätsgrad der Nährflüssigkeit eine  $p_H$ -Zahl von 7,8–8,0 fest. Dahmen wies durch Versuche mit gewöhnlichem Agar, mit Agar + destilliertem Wasser, mit Agar + physiologischer Kochsalzlösung, auf deren Oberfläche er Serum antrocknen ließ, sowie mit Serum, das er mit destilliertem Wasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung verdünnte, nach, daß das Serum der Hauptträger des Wachstums sei. Durch Zählversuche ermittelte Dahmen, daß das Wachstum in Martinbouillon + Serum von 3. bis 10. Tage sein Optimum erreicht. In zuckerhaltigen Nährböden fand er eine starke Säurebildung, die so weit ging, daß die Erreger durch die gebildete Säure abgetötet wurden.

Die Bouillon wird durch das Wachstum nach 2–3 Tagen getrübt. Die Trübung ist bei Neuzüchtung nicht immer ein zuverlässiges Zeichen der erfolgreichen Impfung. Der Erfolg der Impfung kann nachgewiesen werden durch die antigene Wirkung der Nährflüssigkeit oder durch die Überimpfung auf feste Nährböden. Eine kürzere und sichere Züchtung aus dem Lungenseuchesaft wird durch direktes Überimpfen auf feste Nährböden erzielt. Dahmen konnte häufig 3–4 Tage nach der Beschickung der Röhren die Diagnose stellen.

Die Kolonien auf festen Nährböden sind entweder kleinste, glasig durchscheinende Pünktchen, die dicht nebeneinanderliegen oder meistens 0,3 bis 1 mm große Kolonien mit einem zentralen bräunlichen Nabel und einem flachen durchscheinenden Rande. Der Nabel wächst in das Nährsubstrat hinein. Frosch vergleicht die Kolonien mit einem in den Nährboden hineingedrückten Hut, dessen Krämpfe den flachen Rand bildet. Die Kolonie löst sich kaum von dem

Nährboden. Jedoch bleibt beim Überstreichen der Kolonie mit der Öse genügend Material an dieser haften, um eine erfolgreiche Beschickung eines neuen Nährbodens zu erzielen. Bei Verwendung von hochprozentigem Agar (3proz. und höher) sowie bei Vermischung des Agars mit Serum vermochte Dahmen die Kolonien zum größten Teil abzuschwemmen; aber auch hierbei waren die Konturen der Kolonien nach dem Abschwemmen noch sichtbar.

Auf Kartoffelblutagar zeigt sich das Wachstum durch eine dunkle Verfärbung der Impfstriche an. Das Temperaturoptimum befindet sich bei Körpertemperatur. Unter 27° C findet ein Wachstum nicht mehr statt.

Der Lungenseucheerreger ist ein obligater Aerobier. In Gärungskölbchen (U-förmig) wird die Nährflüssigkeit nur 1–2 ccm in dem geschlossenen Schenkel hinauf getrübt. Setzt man ein solches Kölbchen unbeimpft mit Lackmuslösung an, so entfärbt sich in dem geschlossenen Schenkel die Lackmuslösung. Schüttelt man das Kölbchen, so daß sich Luftblasen in dem geschlossenen Schenkel verteilen können, so bläut sich die Lackmuslösung wieder, ein Beweis, daß das in dem Nährboden enthaltene Serum den Sauerstoff absorbiert. Das Wachstum des Lungenseucheerregers in den Schenkel hinein geht gleichmäßig und gleichzeitig mit dem Wiederhineindiffundieren des Sauerstoffs. Die oben erwähnte trübe Wachstumszone in Gärungskölbchen fließt beim Neigen des geschlossenen Schenkels diesen zusammenhängend hinab und beim Wiederaufrichten sinkt sie wieder in ihre alte Lage zurück. Hieraus und aus mikroskopischen Beobachtungen von Frosch schließen Frosch und Dahmen auf die Unbeweglichkeit des Lungenseucheerregers.

Die Virulenz des Erregers in der Kultur wird durch längeren Aufenthalt im Brutschranke abgeschwächt und endlich vernichtet. In zugeschmolzenen Glasröhrchen bleiben sie nach Nocard und Roux und Dujardin-Beaumetz bei geringer Temperatur (bis zu 12° C) fast 1 Jahr lang virulent. Der Lungensaft schwächt sich innerhalb eines Monats ab. Sonnenlicht vermag den Erreger sehr schnell (Beobachtung von 5 Stunden) abzutöten. Bei 58° C wird das Virus abgetötet, während kalte Temperaturen es längere Zeit zu konservieren vermögen. Durch konzentriertes Glycerin und 0,5proz. Carbonsäure wird die Virulenz nicht beeinflusst.

**Die künstliche Übertragung.** Bei subcutaner Applikation von Lungensaft am Trierl, am Halse, an der Schulter oder am Rumpfe bildet sich eine ausgedehnte heiße, ödematöse Schwellung. Die Temperatur steigt gewöhnlich nach 6 Tagen, vielfach auch früher auf 40–42° C. Der Tod kann innerhalb 10–14 Tagen eintreten. Das Sektionsergebnis läßt Veränderungen an der Lunge vermissen. In anderen Fällen verschwindet die Geschwulst nach etwa 2 Wochen. Das typische Bild der Lungenseuche ist durch die Impfung nicht zu erzeugen. Die Sektion zeigt nur eine seröse Infiltration des subkutanen und intramuskulären Bindegewebes und eine Schwellung der zugehörigen Lymphdrüsen. Die aus den Gewebslücken abfließende seröse Flüssigkeit ist virulent. Die intrathorakale Impfung mit virulentem Material ruft eine serofibrinöse Brust- und Bauchfellentzündung hervor. Die Impfung in die Bauchhöhle bedingt eine serofibrinöse Peritonitis. Intracerebral injiziert ruft das Virus Fieber, Gehirnreizung, Schwindelanfälle, Schlafsucht und später Ernährungsstörungen und Kachexie hervor. Die intravenöse Impfung verläuft reaktionslos. Desgleichen die Fütterungsinfektion.

Die Injektion von virulentem Material in die Milchzisterne verursacht eine heftige Mastitis, die nach einigen Wochen zur Abheilung kommt. Die Milch enthält noch nach 2 Monaten den Ansteckungsstoff. Chauveau und Nocard gelang es, bei je einem Tiere Lungenseuche dadurch zu erzeugen, daß sie den Kopf durch einen Leinwandsack mit dem Kopfe eines lungenseuchekranken Rindes verbanden. Der natürliche Infektionsweg ist noch nicht genau bekannt. Die Einschleppung der Krankheit in einen unverseuchten Stall erfolgt durch Neueinstellung von kranken oder infizierten Rindern. Eine Übertragung des Ansteckungsstoffes durch Zwischenträger ist noch nicht einwandfrei nachgewiesen. Ein krankes Tier kann in jedem Stadium der Erkrankung andere anstecken. Der Seuchenverlauf in einem Stalle ist oft verschieden. Manchmal sind fast sämtliche Tiere binnen wenigen Wochen erkrankt, manchmal bilden die kranken Tiere nur einen geringen Prozentsatz des Gesamtbestandes.

Die intrauterine Übertragung der Lungenseuche ist nur in wenigen Fällen bekanntgeworden.

**Symptome.** Das Inkubationsstadium beträgt durchschnittlich 2–8 Wochen. Die Tiere zeigen als erstes Symptom eine um etwa 1 Grad gesteigerte Temperatur, Mattigkeit, mangelnden Appetit und einen kurzen, trockenen, schmerzhaften Husten, der sich oft nur bei Bewegungen des Tieres einstellt. Später wird der Husten häufiger, dumpf und quälend. Die Atmung wird beschleunigt, oberflächlich und angestrengt. Die Tiere stehen mit weit auseinandergestellten Vorderfüßen und treten von der Krippe zurück. Der Brustkorb ist auf Druck sehr empfindlich.

Bei ausgebreiteten Prozessen ergibt die Perkussion einen gedämpften und leeren Schall; bei der Auscultation wird auf dem Gebiete des gedämpften Schalles kein Atmungsgeräusch wahrgenommen. Ist nur eine Seite erkrankt, so ist das Bläschenatmen auf der nichterkrankten Seite verschärft und oft Rasselgeräusche vorhanden. Bei erkrankter Pleura sind Reibungsgeräusche stets wahrzunehmen. Zuletzt tritt eine deutliche Abmagerung ein, die Atembeschwerden werden größer, der Herzschlag ist beschleunigt und pochend, der Puls schwach. Es entwickeln sich am Unterbauch und am Halse ödematöse Infiltrationen.

Die Temperatur steigt bis auf 40 und 42° C, während die peripheren Teile (Ohren, Hörner und Beine) abwechselnd heiß oder kalt sind. Der Puls schlägt 80–100 mal in der Minute, die Freßlust und das Wiederkäuen liegen darnieder. Es tritt Verstopfung ein; die etwa entleerten Fäces sind trocken, der Harn ist dunkel und enthält Eiweiß. Die Milchsekretion hört vollends auf. Auf diesem Höhepunkt kann die Erkrankung eine Zeitlang stehen bleiben und sich in einigen Fällen zurückbilden. Oft aber erfolgt nach einer schon eingetretenen Besserung ein Rückschlag, die Erscheinungen erreichen wieder ihren Höhepunkt und führen zum Tode.

**Verlauf.** Das deutliche Bild der Krankheit entwickelt sich nach einer 2- bis 4wöchigen Latenz. Bei jüngeren Tieren verläuft sie rasch und stürmisch, während sie bei älteren Tieren einen mehr schleichenden Verlauf zeigt. Bei dem akuten Verlauf schreitet der Prozeß nach den ersten offensichtlichen Erscheinungen schnell weiter und führt nach etwa 2–3 Wochen zum Tode. In Ausnahmefällen können sich die Symptome schon in 2–3 Tagen entwickeln. Der Tod kann dann schon innerhalb 5–8 Tagen erfolgen. In jedem Stadium der Erkrankung



kann der Prozeß zum Stillstand kommen. Die krankhaften Symptome werden geringer und verschwinden. In einzelnen Fällen von kurzer Krankheitsdauer kann die Seuche abortiv verlaufen. Je milder die Symptome in solchen Fällen gewesen sind, um so eher kann eine vollständige Besserung eintreten, daß das Tier gesund erscheint. Aber nur ein kleiner Teil der Krankheitsfälle geht in eine endgültige Heilung über. Bei vielen Tieren ist die Genesung bloß eine scheinbare. Nach kürzerer oder längerer Zeit bricht die Krankheit von neuem aus und führt dann meistens zum Tode. Nach Fröhner und Zwick ist bei 30—50% aller Fälle der Ausgang tödlich, bei weiteren 30% ist die Heilung unvollkommen, der Gesamtverlust demnach 50—70% aller erkrankten Tiere, wobei 50% als sicher verloren zu betrachten sind. In einem Viehbestande breitet sich die Seuche meistens nur langsam aus. Erst mehrere Wochen nach der Einschleppung ist eine größere Anzahl der Tiere erkrankt. Jedoch habe ich Viehbestände untersuchen können, in denen während 3 Wochen nach der Einschleppung 80—90% des Bestandes durch die Zerlegung als krank befunden wurden. Durch Austausch oder Neueinstellung von Vieh kann die Seuche in einem Stalle und auch in einer ganzen Gemeinde stationär werden.

**Anatomische Veränderungen.** Im Anfangsstadium findet man einzelne hasel- bis walnußgroße lobuläre Herde, die scharf gegen das Nachbargewebe abgesetzt sind. Sie weisen eine Verbreiterung des interlobulären Bindegewebes auf. Unter dem Lungenfell sind sie sichtbar als umschriebene, derbe Knoten. Bei oberflächlicher Lage ist die Pleura getrübt und mit zarten fibrinösen Gerinnseln bedeckt.

Meistens jedoch findet man in den akuten und subakuten Fällen größere Partien der Lungenflügel von der Krankheit ergriffen. Diese Herde liegen entweder unter der Pleura, die dann gleichfalls Veränderungen zeigt, oder sie liegen mitten im Lungengewebe, ohne daß die Pleura miterkrankt ist. Vielfach ist einer oder beide Mittellappen und auch häufig noch die Spitzen und Hauptlappen erkrankt. Die erkrankten Lungenteile sind stark vergrößert und fühlen sich derb an. Beim Einschneiden fließt eine seröse, gelbliche Flüssigkeit ab, die gerinnt. Auf der Schnittfläche ist das interstitielle Bindegewebe stark verbreitert. Die Lymphgefäße sind erweitert und mit flüssiger klarer Lymphe gefüllt. Bei älteren Erkrankungen sind die Wände der Lymphgefäße gelb und undurchsichtig und die in ihnen enthaltene Lymphe trübe bzw. geronnen. Die von dem interstitiellen Bindegewebe eingeschlossenen Lungenläppchen zeigen eine verschiedene Farbe, je nach dem Stadium der Hepatisation. Während die älteren Herde eine totale graue, hellrote oder dunkelbraunrote Farbe haben, zeigen die jüngeren Herde deutlich das Weiterschreiten des Prozesses von der Peripherie des Lobulus zum Zentrum hin. Bei solchen Fällen sieht man den Rand des Lobulus dunkelrot verfärbt, während das Zentrum noch die normale Farbe und Konsistenz besitzt. In dem erkrankten Lungenteil sind auch die Bronchien mit seröser Flüssigkeit angefüllt. Die bronchialen und Mittelfelldrüsen sind geschwollen und saftreich. Die Pleura über den erkrankten Lungenteilen ist häufig nur glanzlos, so daß die krankhaften Veränderungen durch sie durchscheinen, oft aber ist sie verdickt, undurchsichtig und mit graugelben Fibrinauflagen bedeckt.

In chronischen Fällen nekrotisieren die erkrankten Lungenteile. Das abgestorbene Stück wird trocken. Um diesen Teil bildet sich eine Bindegewebskapsel;

die Schnittfläche eines solchen abgestorbenen Lungenstückes zeigt eine gleichmäßige rötliche, braune bis graue Farbe. Die Züge des Interstitiums sind noch deutlich erkennbar. Durch einen Eiterungsprozeß wird dieses abgestorbene Stück von dem gesunden Lungengewebe abgestoßen und durch eine starke bindegewebige Kapsel von diesem getrennt. Der in der bindegewebigen Kapsel liegende Sequester oder Sphacelus ist auf seiner Oberfläche höckerig und weich, in der Mitte fest und derb und zeigt auf der Schnittfläche eine verschwommene Marmorierung. Die Größe dieser Sequester richtet sich nach der früheren akuten Erkrankung. Sie sind oft mannskopfgroß. Ich hatte Gelegenheit, in einem Bestande fast durchweg nur kleine Sequester zu beobachten, von denen die kleinsten etwa bohngroß waren und zu mehreren verstreut bei einem Tiere nachzuweisen waren.

In seltenen Fällen werden Veränderungen am Perikard, am Peritonealüberzug des Zwerchfells, in Gelenken von Kälbern oder eine sulzige Infiltration des subcutanen Bindegewebes gefunden.

**Diagnose.** Am lebenden Tiere ist die Diagnose Lungenseuche mit Sicherheit nicht zu stellen. Die klinische Untersuchung ergibt nur das Bild einer Lungen- oder Lungenbrustfellentzündung. Jedoch kann das Erkranktsein mehrerer Tiere in einem Bestande unter den gleichen Erscheinungen diagnostisch von Bedeutung sein, besonders wenn mehrere Tiere nacheinander unter den gleichen Erscheinungen erkranken. Die sichere Diagnose kann nur durch die Sektion gestellt werden. Differentialdiagnostisch kommen in Betracht die Lungenentzündung, die Tuberkulose, die traumatische Perikarditis bzw. Pneumonie, die Lungenschwämmkrankheiten, die Echinokokkenkrankheit, die pectorale Form der Rinderseuche und die septische Pleuropneumonie der Kälber.

In manchen Fällen zeigt auch das pathologisch-anatomische Bild nicht immer deutliche Hinweise, die die Diagnose Lungenseuche sichern. In solchen Fällen kann durch die Züchtung des Erregers oder durch den Präcipitinogennachweis (Mießner) die Frage, ob es sich um Lungenseuche handelt oder nicht, geklärt werden.

Die bei dem Wachstum des Lungenseucheerregers in Martin-Peptonbouillon + Serum auftretende Trübung darf aber nicht allein als Kriterium des Wachstums gelten. Nach Poppe können gebrauchte Filterkerzen eine solche Trübung bedingen. Dahmen fand, daß auch neue Kerzen, durch die man Preßsaft aus gesunden Lungen verdünnt mit Martin-Serumbouillon filtrierte, ebenfalls eine Trübung der Nährflüssigkeit hervorrufen. Der Nachweis, ob es sich tatsächlich um ein Wachstum des Lungenseucheerregers handelt, kann durch die Prüfung des antigenen Wertes solcher Kulturen erbracht werden. Dahmen findet als kürzeren Weg die Überimpfung solcher flüssigen Kulturen auf feste Nährböden. Die Züchtung des Erregers direkt auf feste Nährböden gelingt ebenfalls leicht und gestattet selbst bei verunreinigten Kulturen bei einiger Übung die Diagnose und die Reinzüchtung des *Micromyces peripneumoniae* Frosch nach 3—5 Tagen (Dahmen).

Auch die histologische Untersuchung der kranken Lungenteile kann nach Ziegler zu einer Klärung führen. Nach ihm sind die Nekrose, die interlobulären Organisationsherde und die parabranchitischen Veränderungen für die Lungenseuche pathognomonisch.

**Serologie.** Die Schwierigkeiten der klinischen Diagnose haben dazu geführt, daß die serologischen Methoden, die bei anderen Infektionskrankheiten mit Erfolg angewandt wurden, auch für die Lungenseuche zu verwerthen versucht worden sind. Dujardin-Beaumez und Poppe haben die Präcipitationsmethode angewandt. Mießner führt die Präcipitation nach 3 verschiedenen Richtungen hin aus, und zwar:

1. Präcipitinnachweis im Serum lungenseuchekranker Rinder,
2. Präcipitinogennachweis im Serum lungenseuchekranker Rinder,
3. Präcipitinogennachweis in den Organen lungenseuchekranker Rinder.

Mit Organextrakten und Kulturfiltraten konnten Mießner und Albrecht etwa 74% der erkrankten Tiere ermitteln. Mit dem Präcipitinogennachweis konnten sie 21% der erkrankten Tiere nachweisen. Den Präcipitinogennachweis in den Organen lungenseuchekranker Rinder vermochten sie in allen Fällen von Lungenseuche zu erbringen. In differentialdiagnostisch schwierigen Fällen konnten sie die Lungenseuche durch die Präcipitation ausschließen. Sie kommen zu dem Schluß, daß die Präcipitationsmethode mit Hilfe des Präcipitin- und Präcipitinogennachweises im Serum gute Dienste in ansteckungsverdächtigen Beständen leistet, und in versuchten Beständen etwa 89% der erkrankten Tiere nachweist.

Dahmen stellte die Präcipitation mit einem Fällungsextrakt aus einer 10tägigen Traubenzuckerserumbouillonkultur an und vermochte etwa 87% der erkrankten Tiere zu ermitteln. 3% der positiven Reaktionen waren Fehlresultate. Mit der Lipoidpräcipitation kam Dahmen zu gleich günstigen Resultaten.

**Komplementablenkung.** Titze und Giese haben die Komplementablenkung mit alkoholischen und mit Kochextrakten aus akuten Krankheitsherden und erkrankten Lymphdrüsen angestellt. Ihre Ergebnisse wurden von Mießner und Albrecht bestätigt. Nach Giese haftete aber dieser Methode eine „Flüchtigkeit der Reaktion“ an, d. i. das baldige Auftreten von Nachlösungen in den Röhrchen mit Hemmungen. Sowohl nach ihren wie nach Dahmens Versuchen waren die aus den Organen gewonnenen Extrakte selten auch nur annähernd gleichwertig. Diese Schwierigkeiten suchte Giese dadurch zu überwinden, daß er Kulturen als Antigene verwandte. Zunächst benutzte er 2—6 Wochen alte Kulturen in Martinbouillon, die er etwa 2 Stunden lang im Wasserbade hielt. Später ging er dazu über, den Erreger in Rindfleischwasser und Serum ohne Schweinemagenpepton zu züchten. Bei diesen Untersuchungen stellte er fest, daß der Erreger bei einer  $p_H$ -Zahl von 7,8—8,0 ausgezeichnet wächst. Diese Kulturen waren nach etwa 4 wöchiger Bebrütung 100 proz. zu verwenden. Bei seinen weiteren Versuchen gelangte er zu einer 0,5 proz. Traubenzuckerserumbouillonkultur, die schon nach wenigen Tagen gebrauchsfähig ist und meist eine 30—50 proz. Verwendung erlaubt. Bei seinen Methoden arbeitet Giese mit halben Mengen, d. h. 0,1 Serum, 0,5 Komplementverdünnung, 0,5 Antigenverdünnung, 0,5 Amboceptorverdünnung und 0,5 Blutkörperchenaufschwemmung.

Das Wachstum in den einzelnen Kölbchen mit oder ohne Traubenzucker ist sehr verschieden. Nach Dahmens Untersuchungen, der über 7000 Proben nach der Methode von Giese untersuchte, vermochten manche dieser Antigene sämtliche erkrankten Tiere in einem Bestande nachzuweisen. Andere dagegen zeigten auch nicht ein einziges an, obschon die Einstellung unter aller Sorgfalt an positiven

und negativen Seren erfolgt war. Mit diesem Antigen vermochte Dahmen etwa 70% der erkrankten Tiere nachzuweisen.

Diese Ungleichheit der Antigene und die Flüchtigkeit der Reaktion veranlaßte Dahmen, Antigene herzustellen, die nur aus reinen Erregern bestanden. Seine Züchtungen auf hochprozentigem Agar erlaubten ihm die Kulturen zum größten Teil abzuschwemmen und als Antigen zu verwenden. Bei seinen Versuchen, die Vermehrung der Keime in flüssigen Nährböden durch Zählversuche festzustellen, fand er, daß sich die Erreger in flüssigen Kulturen durch scharfes Zentrifugieren ausschleudern lassen. Diese abzentrifugierten Erreger benutzte er ebenfalls zur Herstellung alkoholischer und wäßriger Extrakte.

Das Wachstum in einer 3proz. Traubenzuckerserumbouillon war das beste, was Dahmen beobachten konnte. Jedoch nach 10–12 Tagen waren durch Überimpfen auf feste Nährböden keine lebenden Erreger mehr nachzuweisen. Die Säurebildung stieg auf 6,7 bis 6,1 pH. Die antigene Wirkung dieser Kultur verminderte sich vom 6. Tage an täglich. Vom 10. Tage an war überhaupt keine antigene Wirkung der Kultur mehr nachzuweisen. Dahmen nahm an, daß die Erreger durch die Säurebildung abgetötet und aufgelöst würden, und versuchte, die in Lösung befindlichen Erregerbestandteile durch Fällung zu gewinnen. Sowohl mit Ammonsulfat wie mit Alkohol ließ sich ein Niederschlag erzielen, der nach Trocknung und Auflösung in destilliertem Wasser starke antigene Eigenschaften aufwies. Zwar könnten die in der Fällungsmasse befindlichen Serumbestandteile des Nährbodens einen Einfluß unspezifischer Natur auf die Reaktion ausüben, aber der geringe Prozentsatz (2%) des Gebrauchswertes schaltet diese Wirkung aus. Mit den Extrakten — alkoholischen und wäßrigen — aus reinen Erregern und dem Fällungsantigen vermochte Dahmen etwa 96% der erkrankten Tiere nachzuweisen. Bezüglich der Technik hielt sich Dahmen an die von Schütz und Schubert für die Komplementablenkung beim Rotz angegebene Methode. Antigen und Komplement sowie Amboceptor werden auf eine 1,5proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung eingestellt. Bei der Verwendung dieser Antigene wird die Flüchtigkeit der Reaktion nicht beobachtet. Die erzielten Hemmungen bleiben bestehen.

**Agglutination.** Seelemann hat die Agglutination für die Diagnose der Lungenseuche angewandt. Er benutzte dazu Martinbouillonkultur (5 ccm), die er mit den nötigen Mengen Serum versetzte. Nach einem mehrstündigen Aufenthalt im Brutschrank wurden die Proben zentrifugiert, und das Zentrifugat aufgeschüttelt. Bei den positiven Seren wirbelten beim Aufschütteln Flocken hoch, die sich nicht verteilten, während bei den negativen Seren eine Schliere hochging, die sich leicht in der Flüssigkeit homogen verteilen ließ. Titze und Seelemann betonen, daß steril gearbeitet werden müsse. Dies ist jedoch bei Massenuntersuchungen nicht immer möglich.

Dahmen benutzte die 0,5proz. oder 3proz. Traubenzuckerserumbouillonkultur. Zu 0,5 ccm fallender Serumverdünnungen setzte er 0,5 ccm der Traubenzuckerserumbouillonkultur. Er vermochte eine deutliche Unterscheidung in der Reaktion bei gesunden bzw. kranken Tieren zu erzielen. Die Proben blieben 3 Stunden im Brutschrank und wurden dann 10 Minuten lang zentrifugiert. Bei den Seren kranker Tiere war eine vollständige Klärung eingetreten, während bei den Seren gesunder Tiere noch eine geringe Trübung bestand. Auf dem Boden

des Röhrchens von kranken Tieren hatte sich ein breiter Schleier abgesetzt, in den Röhrchen mit Seren von gesunden Tieren dagegen nur ein feines Pünktchen. Nach dem Aufschütteln zeigten sich in den Röhrchen mit Seren von gesunden Tieren starke Flocken. Diese Flocken können nach der Ansicht *Dahmens* nicht als eine bloße Zusammenballung der Erreger aufgefaßt werden, da ihre Größe dieser Annahme widerspricht. Die Tatsache, daß in zuckerhaltigen Nährböden die Erreger abgetötet und aufgelöst werden, läßt es wahrscheinlich werden, daß gleichzeitig neben dem Agglutinationsvorgang eine Präcipitation verläuft. Beide bewirken dann zusammen die erhebliche Größe der Flocken.

*Dahmen* benutzte dann noch Abschwemmungen von festen Kulturen und Aufschwemmungen von Kulturzentrifugaten als Testflüssigkeiten. Dabei traten jedoch sowohl in den Röhrchen mit Serum von gesunden wie auch von kranken Tieren Flocken auf, wenn sich auch die Flocken in den Röhrchen von kranken Tieren durch ihre Größe von den Flocken in Röhrchen von gesunden Tieren unterschieden. Von einer Agglutination der einzelnen Erreger kann nach *Dahmen* überhaupt keine Rede sein, da sie nach den Photogrammen *Froschs* an und für sich Häufchen und Sproßverbände bilden. Es käme demnach lediglich eine Agglutination dieser Konglomerate in Frage. Die Agglutination mit Testflüssigkeit aus reinen Erregern läßt nach den Untersuchungen *Dahmens* nicht in allen Fällen eine einwandfreie Scheidung zwischen gesunden und kranken Tieren zu.

**Allergische Reaktionen.** *Arloing*, *Laquerrière*, *Siedamgrotzky* und *Noak* benutzten Lungenseuchesaft, den sie verdünnt oder eingeengt und sterilisiert subcutan anwandten. *Beitzen* führte mit dem Extrakt die Augenprobe und die cutane Probe aus und maß bei den injizierten Tieren die Temperatur. Er fand bei 71% der kranken Tiere eine Steigerung über 40° C. *Mießner* benutzte Extrakte aus den Veränderungen lungenseuchekrankter Rinder sowie das Pleuraexsudat in den verschiedensten Konzentrationen, teilweise mit, teilweise ohne Carbolzusatz oder durch zweistündige Erwärmung auf 60 Grad abgetötet und in unabgeschwächtem Zustande. Die besten Resultate hatte er mit der Subcutanprobe, bei der eine Reihe Tiere mit geringer Entzündung der Haut sowie mit Steigerung der Körpertemperatur reagierte. *Giese* engte *Martinbouillonkultur* bei 60° auf ein Zehntel des ursprünglichen Volumens ein. Nach seinen Untersuchungen ist die thermische Reaktion mit eingeengter Lungenseuchekultur als ein wertvolles Hilfsmittel zu Feststellung der Lungenseuche anzusehen. Da die subcutane Einspritzung von Lungenseucheantigenen aber die Ergebnisse der Blutuntersuchung beeinflussen kann, so darf sie erst nach deren völligem Abschluß angewandt werden. *Dahmen* benutzte sein Fällungsantigen zur Lidprobe. Die Schwellung des Lides erreichte bei kranken Tieren Walnußgröße, während bei gesunden Tieren nach 1—2 Stunden eine etwa bohngroße Resorptionsschwellung zu verzeichnen war. Bei der Anstellung der Ophthalmoreaktion beobachtete er lediglich einen Tränenfluß bei den erkrankten Tieren.

**Schutzimpfung.** *Hausmann* stellte im Jahre 1819 Lungenseucheimpfungen an und hat sie zur Bekämpfung der Lungenseuche vorgeschlagen. Desgleichen beschäftigten sich *Kerstin*, *Veith* und *Dietrichs* mit Lungenseucheimpfungen, die einen, um die Frage der Ansteckungsfähigkeit der Lungenseuche zu klären, die andern, um ein Hilfsmittel zur Bekämpfung der Lungenseuche zu gewinnen.

Willems fand die von Yvart, Lafosse, Verhayen und Petri gemachte Erfahrung, daß an Lungenseuche krank gewesene Rinder nach ihrer Genesung nicht zum zweiten Male erkrankten, bestätigt. Auf Grund dieser Tatsache versuchte er durch Impfung gesunde Tiere mit Lungensaft zu schützen. Während von 108 geimpften Tieren keins erkrankte, zeigten 17 von 50 nicht geimpften Tieren Erscheinungen der Lungenseuche. Zu seinen Impfungen verwendete Willems den Saft aus erkrankten Lungen, in den er eine Lanzette eintauchte und damit am unteren Ende des Schwanzes impfte.

Zur Impfung mit Lymphe benutzte man den Preßsaft aus erkrankten Lungen (Willems), Kälberlymphe (sekundäre Lymphe, Pasteur) oder Lungensaft, der sich in Einschnitten an den erkrankten Stellen sammelte (Schütz und Steffen). Die Lymphe darf nicht aus schon abgestorbenen Lungenteilen gewonnen werden. Zur Gewinnung der Lymphe schlachtet man ein frisch erkranktes Tier. Die Lunge wird an den Stellen mit frischer Hepatisation eingeschnitten, die reichlich abfließende Lymphe steril aufgefangen und als Impfstoff verwandt.

Schütz und Steffen nahmen die erkrankten Lungen in toto aus der Brusthöhle heraus, schnitten 1 cm tief ein und rissen die Lunge mit den Händen auseinander. Die Lymphe wurde mit sterilen Spritzen aufgefangen.

Pasteur impfte ein 2—3 Monate altes Kalb mit Lungenseuchelymphe subcutan am Triel, hinter der Schulter oder am Widerrist. An den geimpften Stellen entstand eine Anschwellung, aus der eine große Menge reiner Lymphe von guter Wirksamkeit gewonnen werden konnte.

Die Lymphe wurde in Mengen von 1 ccm, 0,5 und 0,3 ccm eingespritzt. Zur Bekämpfung der Lungenseuche wurde in Preußen im Jahre 1896 in Magdeburg eine Anstalt zur Gewinnung von sekundärer Kälberlymphe errichtet. Die gewonnene Lymphe wurde mit sterilen Löffeln gesammelt und mit 25% Glycerin versetzt. Raebiger verwandte 1—4 Jahre alte Rinder und stellte fest, daß die Reaktion nicht von der Menge des Impfstoffes abhängig sei. Nach 2—3 Wochen war an der Impfstelle (Triel) eine mannskopfgroße Geschwulst entstanden, die, nach der Schlachtung des Tieres unter aseptischen Kautelen herausgeschält und in Scheiben zerteilt, zur Lymphegewinnung im Eisschranke gehalten wurde. Die mit Glycerin versetzte Lymphe war 6 Wochen lang brauchbar. Eine Wertbestimmung der Lymphe scheiterte daran, daß kleine Versuchstiere die Impfung selbst größerer Mengen reaktionslos vertrugen. Auch Rinder konnten als Gradmesser der Virulenz nicht in Frage kommen, da 20—30% der Rinder auf die Impfung ebenfalls nicht reagierten.

Eine unangenehme Folge der Lungenseucheschutzimpfung am Schwanz war das Absterben des Schwanzes bei einem Teile der Rinder. Man suchte es zunächst damit zu erklären, daß die gewonnene Lymphe nicht steril gewesen sei. Aber auch nach der vollständig aseptischen Methode von Schütz und Steffen kamen derartige Fälle vor. Man versuchte deshalb das Virus in der Lymphe abzuschwächen. Toussaint erwärmte die Lymphe 15—20 Minuten auf 55°. Eine französische Kommission versuchte durch Verdünnung die Virulenz herabzumindern. Aber die verdünnte Lymphe war ebenso virulent wie die unverdünnte.

Auch die Ansicht, daß die Lymphe sich durch mehrfache Passageimpfungen abschwäche, hat sich nicht als stichhaltig erwiesen. Die Abschwächungsversuche haben zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt.

Nocard und Roux versuchten die Lungenlymphe durch die Kultur zu ersetzen. Sie hatten bei dieser Impfmethode mit 8tägigen Kulturen gute Erfolge, die Verluste durch die Impfung waren geringer. Thiernesse und Dégive haben die intravenöse Impfung empfohlen. Ihre Angaben wurden von Nocard und Roux nachgeprüft. Nach deren Versuchen verlieh die intravenöse Impfung keinen Schutz.

Theiler hat die Immunisierung per os eingeführt, die in Südafrika mit Erfolg angewandt wird.

Dujardin-Beaumont züchtete den Erreger mit Martinbouillon und Pferdeserum. Die Impfung mit dieser Kultur verlief reaktionslos, Kontrollimpfung mit Rinderseerumkultur zeigte, daß die Tiere eine Immunität erworben hatten.

Der Schutz, der durch die Impfung verliehen wird, erstreckt sich nicht auf alle Tiere. 2—4% der geimpften Rinder bleiben für eine Infektion empfänglich. Diese erkranken dann nur geringgradig und werden nicht erkannt. Sie wirken dann als sog. Virusträger und Virusausscheider. Solche geimpften und erkrankten Tiere bilden in Gegenden mit regem Viehverkehr eine große Gefahr, da sie der Weiterverbreitung Vorschub leisten. Die Impfung kann demnach nicht als Tilgungsmaßnahme in Betracht kommen. Die meisten Staaten haben deshalb die Keulung der kranken Tiere bzw. der gesamten verseuchten Bestände angeordnet.

**Veterinärpolizei.** In Deutschland darf die Lungenseucheimpfung nur auf polizeiliche Anordnung vorgenommen werden, weil ein geringer Prozentsatz der geimpften Tiere keine Immunität erlangt und diese scheinbar immunen Tiere, wenn sie später latent erkranken, eine dauernde Infektionsquelle für die gesunden bilden (Begründung des V. G.).

Die Polizeibehörde hat die alsbaldige Tötung der nach dem Gutachten des beamteten Tierarztes an der Lungenseuche erkrankten und verdächtigen Tiere anzuordnen. Die Tötung der Ansteckung verdächtiger Tiere kann durch die höhere Polizeibehörde angeordnet werden.

Die Seuche gilt als erloschen und die angeordneten Schutzmaßregeln sind aufzuheben wenn

- a) der ganze Rindviehbestand gefallen, getötet oder entfernt worden ist, oder
- b) das erkrankte und der Seuche verdächtige Rindvieh beseitigt und unter dem der Ansteckung verdächtigen Vieh während einer Zeit von mindestens 6 Monaten nach der Beseitigung des letzten Krankheitsfalles eine Neuerkrankung nicht vorgekommen ist und
- c) in beiden Fällen die Desinfektion vorschriftsmäßig ausgeführt und durch den beamteten Tierarzt abgenommen ist.

#### Literatur.

- Adam: Die Entstehung der Lungenseuche und ihre Tilgung. Veterinärkunde Bd. 41, S. 68.  
 Amelin: Thoracocentesis in der Diagnostik der Feripneumonie des Rindes. Bote f. allgem. Veterinärwesen Jg. 26, Nr. 21, S. 1013.  
 Anacker (1): Die Lungenseuche der Rinder, Pleuropneumonia infectiosa bovum. Der Tierarzt Bd. 31—33, S. 1, 25, 49.  
 — (2): Ausbildung der Hepatisation bei Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1892, S. 535.

- Arloing (1): Experimentelle Erzeugung der ansteckenden Lungenseuche des Rindes mittels Kulturen. Demonstration der Spezifität des *Pneumobacillus liquefaciens bovis*. Sitzung der Akademie der Wissenschaften in Paris am 9. Juli 1894. *Rev. vet.*, Aout 1894.
- (2): Bericht über das *Pneumobacillin* und seine Verwendung bei der Lungenseuche. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1896, S. 517.
- (3): Zu den von Rossignol geschilderten Versuchen über Lungenseuche in Pouilly-le-Fort. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1891, S. 519.
- (4): Remarques sur l'évolution des lésions de la péripneumonie contagieuse du boeuf. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* Bd. 50, S. 432.
- (5): Untersuchungen über die Virulenz des Saftes aus lungenseuchekranken Rinderlungen. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1894, S. 117.
- (6): Pneumoneserum. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1896, S. 751.
- (7): Sur l'étude bactériologique des lésions de la péripneumonie contagieuse du boeuf. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences de Paris* Bd. 109, S. 428. 1889.
- (8): Experimentalstudien über das Virus der Lungenseuche. *Rec. de méd. vét.* 1889, S. 21.
- (9): *Pneumobacillus liquefaciens*. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1893, S. 52.
- (10): Sur le pneumobacille et ses toxines. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* 1893, S. 127, 136 u. 528; 1894, S. 283 u. 505; 1896, S. 432 u. 496.
- (11): Nouveaux aperçus sur les propriétés pathogènes des matières solubles fabriquées par le microbe de la péripneumonie contagieuse des bovidés et leur valeur dans le diagnostic des formes chroniques de cette maladie. *Lyon. journ.* 1893, S. 65; *Ann. belg.* Bd. 42, S. 196.
- (12): Expériences nouvelles sur la virulence de la sérosité pulmonaire et la nature de son agent chez la péripneumonie contagieuse. *Rec. bull.* 1894, S. 302.
- (13): Note sur quelques variations biologiques du „*Pneumobacillus liquefaciens bovis*“, microbe de la péripneumonie contagieuse du boeuf. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 119, Nr. 3.
- (14): Production expérimentale de la péripneumonie contagieuse du boeuf à l'aide des cultures. *Rec. bull.* 1894, S. 505.
- (15): Nouvelles recherches sur le virus de la péripneumonie contagieuse. *Lyon. méd.* Bd. 76, S. 23.
- (16): Sur la propriété immunisante des cultures du *Pneumobacillus liquefaciens bovis* contre la péripneumonie contagieuse. *Rec. bull.* 1894, S. 283.
- (17): Recherches expérimentales sur le virus de la péripneumonie contagieuse du boeuf. *Lyon. journ.* 1889, S. 503.
- (18) und Duprés: Über die Schutzkraft des Blutserums einer gegen die Lungenseuche immunisierten Kalbin. *Journ. de méd. vét. de Lyon*, Nov. 1899, S. 641.
- (19) und Nocard: Über Lungenseucheimpfung und die Mikroben der Lungenseuche. *Rec. de méd. vét.* 1896, S. 496. Ref.: *Ellenberg v. Schütz* 1896, S. 30.
- Arnoldoff: Maßnahmen zur Bekämpfung der Lungenseuche. *Russ. Arch. f. Veterinärwissenschaft* 1908, S. 451—478.
- Axe: Pleuropneumonia. Slaughter justifier. (Lungenseuche: Rechtfertigung der Schlachtung.) *The Veterin.* Bd. 65, S. 675.
- Bartels: Gutachten über die ärztl. Behandlung und den Wert der Not- und Precautionsimpfung der Lungenseuche des Rindviehs nebst Bericht über den auf Beschluß der Kontrollkommission der Braunschweigischen allgemeinen Viehversicherungsgesellschaft ausgeführten Impfversuche zu Calvörde. *Mag. f. d. ges. Tierheilk.* Bd. 19, S. 420.
- (2): Zur Diagnose der Lungenseuche. Auszug aus dem Bericht über die Hauptversammlung des Vereins beamteter Tierärzte in Preußen. *Dtsche. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 30, S. 451. 1909.
- Baumann: Anwendung von Kulturen der Peripneumonie des Rindes im Punkte Sorbtschinsk im Gouvernement Samara. 1907—09. *Mess de méd. vét. soc. russe* 1909, S. 255 bis 258.
- Baumgärtel und Moebius: Über Lungenseucheimpfung. *Sächs. Ber.* 1888, S. 54.
- Beitzen, C.: Untersuchungen über den Wert der allergischen Reaktionen und der Präzipitationsmethode zur Diagnostik der Lungenseuche. *Diss. Hannover* 1919.



- Beloglazow: Bakterioskopische Untersuchung des Blutes bei Rindern, die starke Reaktion zeigten auf die Schutzimpfung mit Kulturen der Peripneumonie. Arch. f. Veterinärw. Bd. 11, S. 1083. 1913. (Russisch.)
- Benkewitsch (1): Über die Verbreitung der Lungenseuche des Rindes im Turgaischen Gebiete und über die Maßnahmen gegen die Epizootie. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 3, S. 142—143. 1911. (Russisch.)
- (2): Zur Frage über die Bekämpfung der Lungenseuche des Rindes. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 26, S. 889. (Russisch.)
- Berndt (1): Lungenseucheähnliche Krankheit unter den Rindern. Arch. f. Tierheilk. Bd. 22, S. 351.
- (2): Komplikationen bei der Lungenseuche. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 24, S. 291.
- Biljarsky: Die pathologische Anatomie der Lungenseuche des Rindes. Gelehrte Abhandlung des Kasanschen Veterinärinstitutes Bd. 26, S. 150—223 u. 318—390.
- Binder: Ein Beitrag zur Beurteilung des Wertes der Notimpfung als Bekämpfungsmittel gegen Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1891, S. 319.
- de Blicck: Lungenseuche (Pleuropneumonia contagiosa bovum) auf Java. Veeartsenijk. Bladen voor Nederl. Indien Bd. 23, H. 1 u. 2.
- Blier: Der Mikrobe der Peripneumonie (Lungenseuche) ist eine Spirochäte. Sem. vet. Jan. 1910.
- Bordet (1): Spirochäten als Ursache der Lungenseuche. Ref.: Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1911, S. 152.
- (2): La morphologie du microbe de la péripneumonie des bovidés. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 24, S. 161, 165. 1910.
- Borrel, Dujardin-Beaumetz, Jeantet et Juan: La microbe de la peripneumonie. Ann. de l'inst. Pasteur 1910, S. 168.
- Bouley (1): Rapport général des travaux de la commission pour l'étude de la péripneumonie. Paris 1854.
- (2): Sur inoculation préventive de la péripneumonie des bêtes à cornes. Ann. belg. 1882, S. 90.
- Bretsch: 15. Bericht über die Lungenseuche des Rindviehs betreffende Versuche. Fortsetzung der Prüfung des Impfverfahrens. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 22, S. 19.
- Brown: Notes of lectures on the diseases of farm animals. The Veterin. Bd. 59, S. 1.
- Bruce: Die Lungenseuche, ihre Bedeutung für unsere Kolonien Australiens. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 39, S. 267.
- Bruce et Loir: Les maladies du bétail en Australie. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 3, S. 177; Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 9, S. 802.
- Bruylans et Verriest: Recherches sur la microbe de la pleuropneumonie bovine. Arch. vét. 1881, S. 260.
- Cagny (1): L'inoculation préventive de la péripneumonie peut-elle faire naitre cette maladie? Bull. de la soc. centr. 1884, S. 421.
- (2): Sur la péripneumonie contagieuse. Rec. bull. 1888, S. 527.
- (3): De la péripneumonie. Rec. bull. 1889, S. 76.
- McCall (1): On the value of inoculation in pleuropneumonia as distoced in post mortem examination of the bodies of the victims. The vet. Bd. 59, S. 641.
- (2): Pleuropneumonia in cattle. The vet. Bd. 60, S. 789.
- (3): On pleuropneumonia in cattle and its prevention. The vet. Bd. 62, S. 872.
- Colin: Sur les caractères et la nature du processus qui résulte de l'inoculation. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 96, S. 758.
- Constant: La péripneumonie contagieuse. Conférence faite à la soc. des vét. du Nord, Lille 1903.
- Constant et Mesnard (1): Sur la prophylaxie de la péripneumonie. Rev. génér. de méd. vét. Bd. 54, S. 535.
- (2): Péripneumonie contagieuse. (Sur la Pathogénie des accidents consécutifs à l'inoculation préventive et sur la durée de l'immunité requiré. Rec. de méd. vét. 1901, S. 436 u. 569.
- Cullom: Pleuropneumonia in the united states. The vet. 1882, S. 31.

- Cunningham: Inoculation in pleuropneumonia versus „stamping out“. The vet. Bd. 24, S. 1; Bd. 25, S. 332.
- Curasson, G.: Le diagnostic de la péripneumonie bovine dans la brousse. Bul. Soc. de M. vét. 94, 1918 p. 506.
- Curbichley: Pleuropneumonia contagiosa. Rec. vet. 1897, Nr. 469.
- Dahmen (1): Über zwei Lipoidreaktionen zur Diagnose der Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 73.
- (2): Beitrag zum Studium der Lungenseuche des Rindviehs. Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk. Bd. 49, H. 1/3.
- (3): Beitrag zum Studium der Lungenseuche des Rindviehs. II. Mitt. Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk. Bd. 49, H. 6.
- Dauthuille: Die Differentialdiagnose der Lungenseuche. Rec. de méd. vét. 1901, S. 155.
- Dégive (1): Ein neuer Modus der Lungenseucheimpfung. Der Tierarzt Bd. 24—27, S. 232.
- (2): Communication relative à l'inoculation préventive de la péripneumonie contagieuse par injection intraveineuse. Ann. belg. 1884, S. 1; Bull. de l'acad. de méd. belge 1884, S. 1016.
- (3): Prophylaxe de la pneumonie contagieuse des bêtes bovines. Ann. belg. 1889, S. 461.
- Delaforge: Un cas d'autoinoculation du péripneumonie bovine. Rec. bull. 1886, S. 151.
- Dèle: L'extinction de la péripneumonie contagieuse. Ann. belg. 1888, S. 221.
- Dessart: Pleuropneumonie contagieuse chez la chèvre. Ann. de méd. vét. Bd. 39, S. 11.
- De marbais: Mitteilungen über die Lungenseuche und ihre Präventivimpfung in Australien. Veterinärk. Bd. 42, S. 146.
- Didonna: Contributo allo studio delle setticemie amorragiche. Ricerches sperimentale sulla sensibilizzatrice specifica. Ann. d'Igiene speriment. Nuova Serie Bd. 20, S. 281. 1910.
- Dietrich: Lungenseuche — deren Impfung und Erfolg. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 22, S. 1.
- Dmitrije w: Der Kampf mit der Pleuropneumonia contagiosa des Rindes im Ssemiretschen Gebiet. Vet.-Arzt Nr. 51—52, S. 803. 1900. (Russisch.)
- Dorofee w (1): Die Lungenseuche des Rindes im Gebiete Akmolinsk und Maßnahmen zur Bekämpfung der Seuche. Mess. de méd. vét. soc. russe 1908, S. 543 u. 583.
- (2): Resultate der Impfungen gegen die Lungenseuche des Rindes im Akmolinschen Gebiet. Bote f. allgem. Vet.-Wesen Nr. 1, S. 13—18. 1911. (Russisch.)
- (3): Resultate der Schutzimpfungen gegen Lungenseuche der Rinder im Kreise Omsk. Mess. de méd. vét. soc. russe Nr. 21, S. 800. 1907.
- Dschunkowsky: Versuche, ein Renntier mit Lungenseuche zu infizieren. Arch. f. Vet.-Wissenschaft. 1901, S. 119. (Russisch.)
- Dujardin-Beaumetz (1): Transmissin de la péripneumonie des bovidés aux espèces ovine et caprine. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 449—466.
- (2): Die Peripneumonie des Rindes. Handbuch der pathog. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. 2. Aufl., Bd. 8. 1913.
- (3): Le microbe de la péripneumonie et sa culture. Thèse de Paris 1900.
- Duvie nsart: Die Lungenseuche im Juli, August, September 1872 zu Namur. Veterinärk. Bd. 40, S. 47.
- Eberhardt (1): Einige Sektionserscheinungen der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 14, S. 378.
- (2): Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 23, S. 210.
- Eberlein: Über die Zwangsimpfung zum Schutze gegen die Lungenseuche. Gutachten der technischen Deputation für das Veterinärwesen. Arch. f. Tierheilk. Bd. 25, S. 312.
- Eggeling: Die Ursachen des Erlöschens der Lungenseuche im Kreise Wernigerode. Berl. Arch. 1889, S. 128.
- Ellinger: Die bisherigen Erfolge des Kampfes gegen die Lungenseuche in europäischen und außereuropäischen Staaten. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1896, S. 316.
- Farbry: Behandlung der Lungenseuche des Rindviehs (aus den belg. Repertoire de médecine vétérinaire, Juni 1851, S. 281. f. Ref.: Mag. d. d. ges. Tierheilk. Bd. 17, S. 384.
- McFadyean (1): The lesions of contagious pleuro-pneumonia. The Vet. Bd. 65, S. 80.
- (2): Kampf gegen die Lungenseuche in Großbritannien. Journ. of comp. pathol. a. therap. Bd. 5, H. II. Ref.: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 18, S. 464.
- (3): Pleuropneumonia. Journ. of comp. pathol. a. therap. 1891, S. 333.

- Falk: Beobachtungen auf dem Magdeburger Schlachthofe. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 434.
- Felisch: Die Verbreitung der Lungenseuche des Rindviehs in Preußen in den Jahren vom 1. April 1876 bis 1. April 1886. Schneidemühls Rundschau II, 1888, S. 150.
- Frey: Lungenseuche unter einer Rindviehherde. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 15, S. 309.
- Frayberger (1): Über wissenschaftlich-praktische Fragen im Kampfe mit der Peripneumonie des Rindes in Rußland. Arch. f. allgem. Veterinärw. Bd. 5, S. 221—228. 1912. (Russisch.)  
 — (2): Versuche über die Gewinnung von Toxinen aus Peripneumoniekulturen vermittels physikalischer Methoden. Verhandlungen der 1. Zusammenkunft der Veterinärbakteriologen Rußlands. 1912, S. 204.  
 — (3): Über die Spezifität der ultramikroskopischen Körperchen bei der infektiösen Pleuropneumonie (Lungenseuche) des Rindes. (Vorläufige Mitteilung.) Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere Bd. 12, S. 455.  
 — (4): Über die Spezifität der ultramikroskopischen Körperchen der Kulturen der Pleuropneumonia contagiosa bovim. Bote f. allgem. Veterinärw. 1912, S. 75. (Russisch.)  
 — (5): Zur Frage der Virulenz des Blutes lungenseuchekranker Kälber. Bote f. allgem. Veterinärw. 1912, S. 221—228. (Russisch.)
- Fröhner und Zwick: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. Stuttgart: Verlag Ferdinand Enke 1920.
- Frosch (1): Die Morphologie des Lungenseucheerregers. Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk. Bd. 49, H. 1/3.  
 — (2): Die Morphologie des Lungenseucheerregers. II. Mitteilung. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 49, H. 6.
- Fürstenberger, (1): Lungenseuche und Lungenentzündung der Rinder. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 33, S. 331.  
 — (2): Über das Auftreten der Lungenseuche in England. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 10, S. 175.
- Gadsden: How the contagium of pleuropneumonia is communicated why the disease hat not been exterminated, and the only method by which it can be eradicated. Americ. vet. rev. Bd. 9, S. 490.
- Gerlach (1): Beobachtung über die Ansteckungsfähigkeit der Lungenseuche des Rindviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 5, S. 477.  
 — (2): Die Lungenseuche in staatspolizeilicher Beziehung. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 19, S. 32.
- Germont et Loir (1) : La péripneumonie contagieuse et son inoculation préventive en Australie. Rec. de méd. vét. Bd. 6, S. 631.  
 — (2): Report on pleuropneumonia experiments in Queensland. The Vet. 1889. 72.
- Giese (1): Die Ermittlung der Lungenseuche des Rindes mit Hilfe der allergischen Reaktionen durch eingeengte Lungenseuchekultur. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 601.  
 — (2): Die Ermittlung der Lungenseuche des Rindes mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 541.  
 — (3): Zur Züchtung des Erregers der Lungenseuche (Peripneumonie) des Rindes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 25.  
 — (4): Methodik der Schutzverleihung bei der Lungenseuche des Rindes. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden, Abt. XIII, Teil I, H. 2, S. 236—260.
- Glasmer: Tierseuchenbekämpfung im Felde. Inaug.-Diss. Bern (Berlin 1908).
- Gmeiner: Die Behandlung der Frage „Tilgung der Lungenseuche“ auf dem VI. internat. tierärztl. Kongreß zu Bern. Monatsh. f. Tierheilk. Bd. 7, S. 361.
- Göring: Lungenseucheimpfung. Wochenschr. f. Tierheilk. 1896, S. 13.
- Gordielkowski: Über die Lungenseucheimpfung bei Rindern. (Russisch.) Ref.: Baumgartens Jahresber. 1901, S. 786.
- Gordon: Preventive inoculation for pleuropneumonia. Americ. vet. 1890, S. 500.
- Greve: Beobachtungen über die im Jahre 1919 in der Provinz Oldenburg aufgetretene Lungenseuche. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 339.
- Grüner: Herstellung von Lungenseuchekulturen in vitro und Methoden zur Prüfung dieser Kulturen. Arch. f. Veterinärw. 1909, S. 407. (Russisch.)

- Grzedziewski: Die Lungenseuche im Liebnitzer Kreise. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 26, S. 180.
- Greve, L.: Beobachtungen über die im Jahre 1919 in der Provinz Oldenburg aufgetretenen Lungenseuche. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, Nr. 33, S. 339.
- Guérin (1): Inoculation préventive de la péripneumonie contagieuse. Ann. belg. 1882, S. 192.
- (2): Note sur les inoculations virulentes préventives. Ann. belg. 1882, S. 868.
- Gundelach: Lungenseuchekranke Lungen. Vortrag, gehalten auf dem Tierärztlichen Zentralverein der Provinz Sachsen, der anhaltischen und thüringischen Staaten am 10. Dez. 1916. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 226.
- Harenburg: Wie die Lungenseuche verschleppt werden kann. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1889, S. 331.
- De la Harpe: Mitteilungen über die contagieuse Lungenbrustfellentzündung, welche im Jahre 1840 in den Kantonen Waadt und Freiburg unter dem Rindvieh geherrscht hat. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 8, S. 1.
- Hauptmann: Einiges aus der amtstierärztlichen Praxis zur Differentialdiagnose der Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1901, S. 65.
- Heidrich: Beitrag zur Lungenseucheimpfung. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 121.
- Heinrich: Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 30, S. 56.
- Henry: Some untoward results following inoculation against pleuropneumonia contagiosa. Vet. H. 1922, S. 139—145.
- Heyne: Die Lungenseucheimpfungen. Arch. f. Tierheilk. Bd. 27, S. 287.
- Heß: Albrecht Hallers Abhandlung über die Lungenseuche. Sonderabdruck aus „Schweizer Bauer“, Berlin.
- Heßler: Die Bekämpfung der Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Bd. 33, S. 296.
- Hertwig (1): Amtl. Bericht über die auf dem Charité-Amtsgute Prieborn angestellte Lungenseucheimpfung. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 38, S. 233.
- (2): Versuche über das Ansteckungsvermögen der Lungenseuche des Rindviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 6, S. 9.
- Hübner: Über Lungenseucheeinschleppung. Sächs. Ber. 1888, S. 54.
- Himmelstoß: Adams Wochenschr. 1884.
- Hoyer, A.: Lungenseuche des Rindes. Finsk vet. tidkr. Bd. 25, S. 219.
- Huist: Contagious pleuropneumonia in New Jersey. Amer. Vet. Bericht 1886, S. 297.
- Hürli mann: Infektiöse Pleuropneumonie bei Kälbern. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1889, S. 302.
- Hutyra: Die septische Lungenbrustfellentzündung der Kälber und die Lungenseuche. Veterinarius 1893, Nr. 5. (Ungarisch.)
- (2): Tilgung der Lungenseuche in Ungarn. Ungar. Vet.-Bericht für 1896, S. 131.
- Hutyra und Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena: Gustav Fischer 1920.
- Hutcheon: Lung-sickness of cattle. Agric. Journ. of the Cape Colony, Dez. 1905.
- Institut zur Gewinnung von Lungenseuchelymphe. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1896, S. 60.
- Jesse n: Notizen über die Lungenseuche und Rinderpest. Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 2, S. 216.
- Im minger: Ein Beitrag zur Differentialdiagnose der Lungenseuche. Münch. med. Wochenschrift 1894, S. 25.
- Josef: Zur Züchtung des Lungenseucherregers. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 265.
- Jachontow: Zwangsimpfungen bei der Lungenseuche des Rindes im Gouvernement Tobolsk. Vet.-Arzt, Jg. 9, Nr. 6, S. 250. (Russisch.)
- Junginger: Zur Kasuistik der Lungenseuche. Wochenschr. f. Tierheilk. 1900, S. 81.
- Kaumann (1): Impfergebnisse der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 27, S. 368.
- (2): Die Lungenseuche des Rindviehs und ihre Impfung mit Berücksichtigung der Veterinärpolizei. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 28.
- Kitt (1): Lungenseuche. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 9, S. 498.
- (2): Lungenseuche. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 12, S. 278.
- Klein: Inoculation zum Schutze gegen die Lungenseuche des Rindviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 23, S. 488.

- Köhne: Lungenseuche oder Lungenentzündung? Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 28, S. 148; Bd. 40, S. 214.
- König: Erfahrungen über Behandlung und Heilung der Lungenseuche. (Ein Nachtrag d. Aufsatzes im 16. Bd., S. 214 des Mag. f. d. ges. Tierheilk.) Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 16, S. 284; Bd. 19, S. 175.
- Körber (1): Über die Ansteckungsfähigkeit der chronischen Lungenseuche des Rindviehs mit Bezugnahme auf die Impfversuche des Komitees des Landwirtschaftlichen Vereins des Oberbarnimischen Kreises. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 10, S. 161.
- (2): Über die veterinärpolizeilichen Vorkehrungen gegen die Ansteckung bei der chronischen Lungenseuche des Rindviehs und dem Milzbrande der Haustiere. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 11, S. 179.
- Kocourek: Schutzimpfungen gegen die Lungenseuche des Rindes. Veterinarius 1894, S. 10. (Ungarisch.)
- Kottubay: Beitrag zur Kenntnis der Lungenseucheimpfungen. Przewlaw weteynarski, 1900, S. 1. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1901, S. 787.
- Kraus-Levaditi: Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Abschnitt 30: „Die Vaccination gegen die Peripneumonie (Lungenseuche) der Rinder“ von Dr. Reabiger.
- Krestow (1): Über die Diagnose der Lungenseuche des Rindes. Temperaturmessungen als diagnostisches Mittel. Bote f. allgem. Veterinärwesen 1913, S. 434. (Russisch.)
- (2): Zur Kasuistik der Lungenseuche des Rindes. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 22, S. 1055. 1912. (Russisch.)
- Kuers: Die Gelegenheitsursachen der Lungenseuche des Rindviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 3, S. 284.
- Kuleschow: Zur Frage über die Bekämpfung der Lungenseuche des Rindes. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 15, S. 668. 1912. (Russisch.)
- Lungenseuche: Beratung des preuß. Landes-Ökonomie-Kollegiums über die Lungenseucheimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1891, S. 400.
- Lappe: Über die Lungenseuche des Rindviehs mit einer kurzen Geschichte ihres Verlaufes in Göttingen. Göttingen. 1818.
- Laquerrière (1): De l'emploi de la sérosité péripneumonique stérilisée et concentrée comme agent diagnostic de la péripneumonie latente. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. Bd. 47, S. 132 u. 203.
- (2): Sur la prophylaxie de la péripneumonie. Rec. bull. 1888, S. 610.
- (3): Sur la prophylaxie par l'inoculation. Rec. bull. 1889, S. 433.
- (4): Note relation à l'inoculation péripneumonique. Rec. bull. 1894, S. 155.
- (5): Zur Diagnose der Lungenseuche. Ref.: Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. 1893, S. 312.
- (6): Verwendung von Lungenseuchesaft. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1893, S. 50.
- (7): Conservation du virus péripneumonique par la congélation. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1890, S. 701.
- Laquerrière et Pouchet: Über die Konservierung des Lungenseuchegiftes durch Kälte. Rep. de police sanitaire et d'hygiène publique 1891, H. 1. Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschrift 1891, S. 383.
- Laubender: Die Seuchen der landwirtschaftlichen Haustiere nebst Geschichte derselben. München und Bürgenhausen 1811.
- Law: Lung plague by mediate contagion. Americ. vet. rev. Bd. 12, S. 24.
- Leblanc (1): Sur l'inoculation préventive de la péripneumonie contagieuse des bêtes bovines. Ann. belg. 1882, S. 20.
- (2): La question de la péripneumonie contagieuse au congrès sanitaire de 1885. Rec. bull. 1886, S. 919.
- (3): Mesures adoptées en Angleterre pour combattre la péripneumonie contagieuse. Rec. bull. 1888, S. 252.
- Leclairche: Sur la prophylaxie de la péripneumonie. Rev. gén. de méd. vét. Bd. 4, S. 402.
- Leistikow (1): Über die Impfung gegen Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1902, S. 437.
- (2): Wiederausbruch der Lungenseuche nach 13 Jahren. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 226.

- Leistikow (3): Versuche zur Gewinnung von Lungenseuchelymphe durch Impfungen von Kälbern. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 22, S. 1.
- (4): Erfahrungen über die im Reg.-Bez. Magdeburg ausgeführten Schutzimpfungen gegen Lungenseuche. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 22, S. 443.
- Leistikow und Lothes: Die veterinärpolizeiliche Bekämpfung der Lungenseuche. Berlin. Tierärztl. Wochenschr. 1902, S. 709.
- Leusch: Untersuchungen über den Wert der Komplementbindungsmethode zur Diagnostik der Lungenseuche. Inaug.-Diss. 1921, Hannover.
- Leod: T. M.: Über Lungenseuche. The vet. magaz. Jan. 1894. Ref.: Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. 1894, S. 116.
- Liautard: Präventionsinokulation gegen die Lungenseuche. Americ. vet. rev. Sept. 1896. Ref.: Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. 1897, S. 22.
- Lignières: Le Pneumobacill. liquefaciens bovis, Hôte habituel du poumon sain. Baumgartens Jahresber. 1896, S. 516.
- Lindquist: De la pleuropneumonie contagieuse en Suède et Norvège. Stockholm 1895.
- Lipschütz: Filtrierbare Infektionserreger und maligne Tumoren. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Orig., Bd. 68, S. 324.
- Loir: Recherches sur la péripneumonie bovines faites en Australie. Baumgartens Jahresber. 1893, S. 52.
- Lüpke: Über die pathogenen Eigenschaften der löslichen Stoffe des Lungenseuchekontagiums und ihren Wert für die Diagnose nach Arloing nebst einem Kulturversuch. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 104.
- Lungenseuche: Bekanntmachung betreffend die im Altonaschen herrschende Lungenseuche des Hornviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 12, S. 343.
- Lungenseuche-Ausbruch: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1904, S. 88.
- Lungenseuche: Lungenseuchetilgung in Österreich. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1902, S. 101.
- Lungenseuche: 6.—8. Bericht über die zur Ermittlung der Ansteckungsfähigkeit und Gelegenheitsursachen der Lungenseuche des Rindviehs angestellten Versuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 13, S. 324, 341, 453; Bd. 14, S. 93, 327; Bd. 15, S. 332; Bd. 16, S. 185.
- Lungenseuche: Allerhöchste Anordnungen über Viehseuchen, die Lungenseuche betreffend. 1871. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 37, S. 315.
- Lungenseuche: Das britische Lungenseuchegesetz. 1890. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 16, S. 259 u. 311. 1891.
- Lungenseuche: Gutachten über die Frage, inwieweit der Sektionsbefund für die Dauer der vorausgegangenen Lungenseucheerkrankung beweisend ist. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 16, S. 459. 1891.
- Lungenseuche: Lungenseucheimpfung in Magdeburg. (Bericht über einen Vortrag von Prof. Schütz in einer Versammlung des Vereins beamteter Tierärzte des Reg.-Bez. Magdeburg am 16. Januar 1889.) Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1889, S. 31.
- Lungenseuche: Lungenseuche in den Vereinigten Staaten von Amerika. Nach den First Annual Report of the bureau of animal industrie for the Year 1884. Ref.: Arch. f. wissensch. prakt. Tierheilk. Bd. 11, S. 320.
- Lungenseuche: Annual Report of Proceeding under the diseases of Animals act 1894 the Market Fairs (weighing of cattle) Acts for the Year 1895. Ref.: Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 23, S. 224.
- Lungenseuche: Zur Bekämpfung der Lungenseuche in Deutschland. Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 318. 1893.
- Lungenseuche: Das Lungenseuchegesetz und die Landwirte in Böhmen. Ref.: Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 263. 1893.
- Lungenseuche: Ein- und Verschleppung der Lungenseuche nach Mähren und Böhmen durch Schweizer Rinder. Wiener Landeszeitung. Ref.: Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 201. 1893.
- Lungenseuche: Die Bekämpfung der Lungenseuche in Ungarn. Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 17, 111, 202, 217. 1893.
- Lungenseuche: Zur Geschichte der Pleuropneumonie der Rinder. (XVI. ann. Rep. of the bur. of anim. industr., Washington 1908.) Ref.: Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 28, S. 404.

- Lungenseuche: Über die Lungenseuche des Rindviehs. Ann. Rep. of proced. under the diseases of animals for the Year 1897. Ref.: Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 24, S. 464.
- Lungenseuche: Erlaß d. Ministeriums f. Landwirtschaft, Domänen u. Forsten. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 369.
- Lungenseuche: Bericht des englischen Veterinärdepartements. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 47.
- Lustig: Lungenseuchebacillen. Baumgartens Jahresber. 1885, S. 106.
- Makarewsky (1): Ein Fall von Durchdringen des Virus der Lungenseuche des Rindes aus der Lunge und der Pleura ins Unterhaut- und Zwischenmuskelgewebe. Mess. d. méd. vét. soc. russe 1909, S. 645—648.
- (2): Zur Frage der Ansteckungsfähigkeit der Lungenseuche des Rindes. Bote f. allg. Veterinärwesen Bd. 5, S. 228. 1912. (Russisch.)
- (3): Die Lungenseuche im Gouvernement Tula. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 4, S. 171, 176. 1912. (Russisch.)
- (4): Zur Frage über die Wirkung der Reinkulturen der Lungenseuche der Rinder aus dem Institut Pasteur. Mess. de méd. vét. soc. russe Nr. 3—4, S. 66. 1908.
- (5): Kurze Zusammenfassung über die Lungenseuche besonders in Tobolsk. Mess. de méd. vét. soc. russe 1908, S. 728.
- (6): Die Lungenseuche der Rinder im asiatischen Rußland. Arch. f. Veterinärwissenschaft. 1910, H. 9—12.
- Marino: Action des microbes vivants sur la solution de bleu azur dans l'alkool méhilique. Ann. de l'inst. Pasteur 1905, S. 816.
- Martel: Note relative à l'existence de la péripneumonie chronique dans le centre de la France. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. Bd. 56, S. 174. 1902.
- Martens: Ein Fall von intrauteriner Entwicklung der Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1889, S. 317.
- Martzinowski (1): De l'étiologie de la péripneumonie. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 25, S. 814—917.
- (2): Virus de la péripneumonie. Ann. de l'inst. Pasteur 1912, S. 248.
- (3): Über die Ätiologie der Peripneumonie. Tierärztl. Rundschau 1911, S. 145. (Russisch.)
- Martin: Production de la toxin diphthérique. Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 25.
- Mehrdorf: Pseudolungenseuche unter Kälbern. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 25, S. 202.
- Metschnikoff: Sur la toxine cholérique. Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 257.
- Meyer (1): Notes on the pathological anatomy of pleuropneumonia contagiosa bovim. Vet. bakt. Lab. Pretoria.
- (2): Beitrag zur Beantwortung einiger Fragen in bezug auf Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 36, S. 41.
- (3): Some experimental and epidemiological observations on a particular strain of pleuropneumonia. Transvaal Dep. of Agric. Rep. of the Bovern. Vet. Bact. 1908/09, Pretoria 1910, S. 159.
- (4): Kleine Bemerkungen zur Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 32, S. 304.
- Mießner: Zur Diagnose der Lungenseuche. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 412.
- (2): Kriegstierseuchen und ihre Bekämpfung. Hannover: M. u. H. Schaper 1918.
- Mießner und Albrecht: Die Bedeutung der Präzipitations- und Komplementbindungs-methode zur Diagnostik der Lungenseuche. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 429.
- Mollerau: Sur l'inoculation de la péripneumonie. Bull. de la soc. centr. 1884, S. 435.
- Mollerau et Nocard: Rapport sur la péripneumonie. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1887.
- Moretti: Sull' innesto della pleuropneumonia contagiosa come mezzo preservativo. La clin. vet. Bd. 6, S. 261.
- Munkebeck: Zur Differentialdiagnose der Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 355.
- Monod: De la péripneumonie contagieuse des bovidés au Sénégal. Rec. Bull. 1894, S. 460.
- Müller: Die Bekämpfung der Lungenseuche. Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 188. 1893.
- Neseni: Enzootisches Auftreten der Lungenseuche in Rumänien. Dtsch.-öst. tierärztl. Wochenschr. Bd. 2, S. 116. 1920.

- Nevermann: Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. Nr. 29, Beilage S. 91. 1909.
- Nocard (1): Die Lungenseuche beim Rinde. Vortrag gehalten auf dem 9. internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie zu Madrid. Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1898, S. 307.
- (2): La Péripleurite de la mamelle. Culture du virus dans le lait. Conservation et exaltation de la virulence. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1902, S. 88.
- (3): Moyen simple de conservation du virus péripleuritique. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1892.
- (4): La péripleurite contagieuse et son inoculation préventive en Australie. Rec. bull. 1889, S. 633.
- Nocard et Leclainche: Les maladies microbiennes des animaux. Paris 1903, 3. edit., Bd. 1.
- Nocard et Roux (1): Le microbe de la péripleurite. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1898; Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 240; Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Orig. Bd. 24, S. 801.
- (2): Études sur la péripleurite. 3. note. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1901, S. 416.
- Nocard, Roux et Dujardin-Beaumont: Études sur la Péripleurite. 2. note. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. 1899, S. 430.
- Nocard, Roux, Porrel, Salimbeni et Dujardin-Beaumont: Le microbe de la Péripleurite. Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 240.
- Nunn: Protective inoculation for contagious pleuropneumonia. The vet. journ. Bd. 24, S. 412.
- Oboldujew (1): Über die im Veterinärlaboratorium zu Tschita ausgeführten experimentellen Lungenseuchenuntersuchungen. Verhandlungen der 1. Zusammenkunft der Veterinärbakteriologen Rußlands. 1912, S. 215.
- (2): Fragen über die Maßnahmen gegen die Lungenseuche des Rindes. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 26, S. 204. (Russisch.)
- Oemler: Über die Impfung und die Tilgung der Lungenseuche. Arch. f. Tierheilk. Bd. 10, S. 70, 200, 336; Bd. 11, S. 1.
- Öffentl. Veterinärwesen: Wert der Lungenseucheimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1892, S. 598.
- Pasteur (1): Note sur la péripleurite contagieuse des bêtes à cornes. Rec. de méd. vét. 1882, 15. 12.
- (2): Note sur la péripleurite des bêtes à cornes. Rev. vét. 1883, S. 64.
- Pauli: Marmorisierte Hepatisation in den Rinderlungen. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 31, S. 198.
- Peters: Übertragung der Lungenseuche durch Personenverkehr. Berlin. tierärztl. Wochenschrift 1890, S. 525.
- Pestitsch: Allgemeine Beschreibung der Verbreitung der Lungenseuche des Rindes in Rußland und der zur Bekämpfung der Seuche angewandten Maßnahmen. Russ. Arch. f. Veterinärwissenschaften 1908, S. 624—661, 726—765. Historisch-statistische Skizze der Verbreitung der Lungenseuche in Rußland von 1886—1908.
- Poels (1): Ausrottung der Lungenseuche in den Niederlanden. Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1889, S. 309.
- (2): Das Contagium der Lungenseuche. Ref.: Baumgartens Jahresber. 1886, S. 81; 1889, S. 96.
- Poels et Nolen: Le contagion de la péripleurite. Rev. de méd. vét. 1887, S. 131.
- Pollovio: Pleuropneumoniae essudativa contagiosa dei bovini (Polmonia). Il med. vet. 1889, S. 414 u. 484.
- Poppe (1): Untersuchungen über die experimentelle Diagnose der Lungenseuche. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1914, S. 171 u. 324.
- (2): Untersuchungen über die experimentelle Diagnose der Lungenseuche. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte Bd. 45, S. 238. 1913.
- Prietzsch und Schaller: Okkultes Herrschen der Lungenseuche. Sächs. Bericht 1895, S. 97, 99.
- Prieur: Über Lungenseucheimpfungen. Ref.: Über einen Vortrag Berlin. tierärztl. Wochenschrift 1899, S. 379.
- Pütz (1): Die Hauptdaten der Lungenseucheimpfung seit 1891. Leipzig 1891.



- Pütz (2): Der Kampf gegen die Lungenseuche in der preußischen Provinz Sachsen auf Grund der tatsächlichen Verhältnisse dargestellt. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1895, S. 565 u. 587.
- (3): Die Lungenseuchetilgung auf dem Berliner Kongreß. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1895, S. 460.
- Rachette: Lungenseuche in den Schutzgebieten. Ref.: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 48, S. 579.
- Radiul und Serebrennikoff: Über die Lungenseuche unter den Rindern in den Vorstädten von Moskau und über deren Bekämpfung. Protokoll d. Gesellschaft Moskauer Tierärzte 1893/94. S. 23 u. 25. Ref.: Ellenberger u. Schütz 1895, S. 27.
- Raebiger (1): Über das Verbot der Impfung gegen die Lungenseuche des Rindes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1905, S. 6.
- (2): Jahresbericht des. Bakt. Inst. der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1903, S. 639.
- (3): Die Vaccination gegen die Peripneumonie (Lungenseuche der Rinder). In Kraus und Levaditi: Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Abschn. 30.
- Rajewsky und Peschtsilich: Die Bekämpfung der Lungenseuche des Rindes in Westsibirien. Arch. f. Veterinärwissensch. Bd. 11, S. 206. 1913. (Russisch.)
- Rehner: Über die spontane Entwicklung der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 37, S. 211.
- Richter (1): Mitteilungen und Ansichten über spontane Entwicklung und Ansteckungsfähigkeit der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 20, S. 321.
- (2): Nochmals etwas über spontane Entwicklung der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 21, S. 189.
- Robertson: Inoculation as a preventive against pleuropneumonia. The vet. Bd. 60, S. 678.
- Rodriguez: De la pleuropneumonie contagieuse en Espagne et en Portugal. Madrid 1895.
- Robeis (1): Moyen inoffensif d'inoculation contre la péripneumonie. Rec. Bull. 1894, S. 287.
- (2): Inoculation préventive de la péripneumonie contagieuse. Rec. Bull. 1894, S. 415.
- Robois und Duprez: Neue Methode der Lungenseucheimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschrift 1894, S. 609; Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 36, S. 222. 1894.
- Robertson: Präventivimpfungen gegen Lungenseuche. The vet. journ. Bd. 64, S. 202.
- Roloff (1): Nekrose der Lunge bei der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 34, S. 273.
- (2): Einige Beiträge zur Lungenseucheimpfung. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 21, S. 342.
- Romanow: Der Kampf mit der Lungenseuche im allgemeinen und im Gouvernement Perm im speziellen. Arch. f. Veterinärwissensch. Bd. 6, 77—106. 1900. (Russisch.)
- Rose: History of Lung plague in Richemont Comity. New York Am. Vet. Ber. 1886, S. 468.
- Rossignol: Experience sur les effets consécutifs à l'inoculation de la sérosité péripneumonique pratique en région défendue. L'écho vét. 1895, S. 181.
- Rossignol-Melun: Lungenseucheimpfung. Vergleichende Versuche über den Wert des Willems- resp. Arloingschen Verfahrens. Rec. bull. Bd. 15, S. 6. 1896.
- Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1896, S. 332; Baumgartens Jahresber. 1896, S. 518.
- Rüffert: Über Lungenseucheimpfung am Trier. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 37, S. 380.
- Rudowsky (1): Lungenseuche der Rinder. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. 1902, S. 1, 200 u. 245.
- (2): Lungenseuche oder Septicämie. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 8, S. 24.
- Rumjanzew: Neue Phase im Kampfe mit der Lungenseuche des Rindes im Gouvernement Tomsk. Bote f. d. allgem. Veterinärwesen Bd. 19, S. 1001—1003. 1911. (Russisch.)
- Rouge n zoff: De l'immunité acquise par les animaux auxquels on fait à la queue des vaccinations préventives de cultures du microbe de la péripneumonie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 74, S. 271.
- Rusche n zoff (1): Aus dem Jahresbericht der Lungenseucheabteilung des bakteriologischen Laboratoriums des Ministeriums des Inneren. Mess. de méd. vét. soc. russe 1909, S. 309 bis 314. (Russisch.)
- (2): Über die Prüfung der Immunität der mit peripneumonischen Kulturen vaccinierten Tiere. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 26, S. 886. (Russisch.)
- (3): Impfung als Maßnahme im Kampfe mit der Pleuropneumonie des Rindes. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 26, S. 349. (Russisch.)

- Sadornoff: Resultate der Anwendung der Kulturen der Peripneumonie aus dem Institut Pasteur. Russ. Arch. f. Veterinärwissensch. 1909, S. 47—57.
- Sauberg: Die polizeilichen Maßnahmen gegen die Verbreitung der Lungenseuche des Rindviehs in Holland. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 11, S. 310.
- Salmon: Mediate contagion in pleuropneumonia. Americ. vet. rev. Bd. 12, S. 63.
- Sanders: Südafrikanische Epizootien. Baumgartens Jahresber. 1896, S. 577.
- Seelemann, M.: Die Agglutinationsmethode als Hilfsmittel zur Feststellung der Lungenseuche. Arb. a. d. R. G. A. Bd. 53, Heft 4, S. 834—847. 1923.
- Seuchenstatistik: Lungenseuche des Rindes. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1911, S. 658.
- Sichert: Zur Lungenseucheimpfung. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 39, S. 240.
- Siedamgrotzky: Lungenseuche im Königreich Sachsen. Sächs. Bericht 1895, S. 97.
- Siedamgrotzky und Noack: Über Impfungen mit sterilisierter Lungenseuchelymphe zu diagnostischen Zwecken. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1891, S. 225. Vgl. Jahresber. über die Verbreitung der Tierseuchen 1892, S. 83.
- Smith: Zur Differentialdiagnose der sporadischen Lungenentzündung des Rindes und der Lungenseuche desselben. Ref.: Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1898, S. 96.
- Springefeld (1): Lungenseuche. Medizinalberichte über die Deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1908/09, Berlin.
- (2): Die Lungenseuche des Rindes in Adamaua. Ref.: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1910, S. 610.
- Schaumkell: Beiträge zur Kenntnis der Lungenseucheimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschrift 1891, S. 421.
- Schwerinsky: Resultate der Schutzimpfungen gegen Peripneumonie des Rindes. Bote f. allg. Veterinärwesen 1907, S. 151—153. (Russisch.)
- Schischkowsky: Die Lungenseuche des Rindes im Ssemipaltnischen Gebiet im Jahre 1911. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 10/11, S. 485. 1912. (Russisch.)
- Schmaltz: Über Lungenseucheimpfung. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1899, S. 185.
- Schmidt (1): Der diagnostische Wert der marmorierten Hepatisation bei der Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 31, S. 25.
- (2): Das Ende der Lungenseuche oder die Lungenentzündung des Rindes. Der Tierarzt Bd. 27, S. 149, 177, 223, 245, 272.
- (3): Über Versuche, welche im Laboratorium und Impfstall der Lungenseuche-Lymphanstalt der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen im Jahre 1898 angestellt wurden. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1899, S. 265.
- (4): Die Lungenseuchelymphanstalt in Halle a. S. Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1898, S. 159.
- Schneider: Ein souveränes Mittel gegen die Lungenseuche des Rindviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 14, S. 518.
- Schochowsky: Über die Anwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion bei Lungenseuche. Verhandl. d. 1. Zusammenkunft der Veterinärbakteriologen Rußlands 1912, S. 215.
- Schöngen und Ruths: Versuche der Impfung gegen Lungenseuche. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 21, S. 37.
- Schoug: Das Auftreten der Lungenseuche in Schweden in den Jahren 1840/60. Svensk Veterinärtidsskrift Bd. 6, S. 161.
- Schulte-Bisping, J.: Die Agglutination bei der Lungenseuche. Inaug.-Diss. Berlin, 1923.
- Schütz und Steffen: Lungenseucheimpfung und ihre Antiseptik. Arch. f. Tierheilk. Bd. 15, S. 217; Bd. 16, S. 29; Bd. 17, S. 291.
- Schwanitz, A.: Das Blutbild des Rindes bei Lungenseuche, Tuberkulose und septischen Erkrankungen. Monatsh. f. Tierheilk. Bd. 31, S. 193.
- Stahl (1): Zur Frage über Immunität bei Impfung gegen die Lungenseuche des Rindes. Arch. f. allgem. Veterinärwesen Bd. 7 u. 11, S. 395 u. 581. 1911.
- (2): Die Lungenseuche des Rindes im Gouvernement Orenburg 1894/07 im Zusammenhange und den gegen die Seuche angewandten Maßnahmen. Mess. de méd. vét. soc. russe 1908, S. 463—465.
- (3): Zur Frage der peripneumonischen Impfungen. Bote f. allgem. Veterinärwesen Bd. 17, S. 784. 1912. (Russisch.)

- Stahl (4): Zur Frage über die Wirkung der Reinkultur gegen Lungenseuche der Steppenrinder. *Mess. de méd. vét. soc. russe* 1908, S. 855.
- Steffani, C.: Bekämpfung der Lungenseuche der Rinder. *Vet. Ber. Sachsen* 1918, S. 41. (Keine Erfolge mit Neosalvarsan.)
- Steffen: Lungenseuche im Reg.-Bez. Magdeburg. *Berlin. Arch.* 1889, S. 129.
- Sticker: Einige Beiträge zur Lungenseucheimpfung. *Mag. f. d. ges. Tierheilk.* Bd. 21, S. 84.
- Stolnikow: Zur Frage der Zwangsimpfung gegen die Lungenseuche der Rinder. *Bote f. allgem. Veterinärwesen* 1910, Nr. 16—17. (Russisch.)
- Szekecs: Die Lungenseuche und die hämorrhagische Septicämie des Rindes. *Berlin. tierärzt. Wochenschr.* 1921, S. 272 u. 486.
- Teleshinsky: Über die Reaktion nach der Impfung der Lungenseuche. *Mess. de méd. vét. soc. russe* 1909, S. 470—471.
- Teppaz: La lutte contre la péripneumonie au Sénégal. *Rec. de méd. vét.* Bd. 95, S. 614.
- Theiler (1): Übertragung der Lungenseuche durch geimpfte Rinder. *Berlin. tierärzt. Wochenschr.* 1914, S. 529.
- (2): Die Lungenseuche in Südafrika. *Schweiz. Arch. f. Tierheilk.* Bd. 41, S. 57.
- (3): Impfungen gegen die Lungenseuche. *The Transvaal Agric. Journ.* II, S. 357.
- Thierness et Dégive: Inoculation de la péripneumonie par injection intraveineuse. *Ann. de méd. vét. Bruxelles* 1882, S. 626; 1883, S. 1.
- Tierseuchen in Deutschland 1903. Die Lungenseuche des Rindviehs. *Jahresber. d. Kais. Gesundheitsamtes* 1903. *Berlin. tierärzt. Wochenschr.* 1905, S. 480.
- Titze: Die biologischen Methoden in der Veterinärmedizin. *Handb. d. biol. Arb. Meth.* XIII, 1. Heft, S. 557.
- Titze und Giese: Feststellung der Lungenseuche mit Hilfe der Komplementablenkung. *Berlin. tierärzt. Wochenschr.* 1919, S. 281.
- Titze und Seele mann: Weitere Untersuchungen über die Lungenseuche des Rindes und über die Differenzierung sog. ultramikroskopischer Seuchenerreger. *Berlin. tierärzt. Wochenschr.* 1921, S. 29.
- Titze, Giese und Wedemann: Die Lungenseuche des Rindes. *Arb. a. d. R. G. A.* Bd. 53, Heft 4, S. 711—833. 1923.
- Thomassen: Das Contagium der Pleuropneumonia contagiosa des Rindes. *Holl. Zeitschr. f. Tiermedizin* Bd. 25, S. 321; *Ref.: Baumgartens Jahresber.* 1898, S. 72.
- Tartakowsky und Dschunkowsky (1): Über den Mikroorganismus der Lungenseuche. *Arch. des sciences biol.* Bd. 8, S. 441. 1901.
- (2): Über die Protisten der Lungenseuche des Rindes. *Arch. f. Veterinärwissenschaft.* 1900, S. 213. (Russisch.)
- (3): Du microbe de la péripneumonie des boeufs. *Arch. biol. inst. imp. expér. française,* St. Petersburg 1901, S. 441.
- Tscherkassow: Zur Frage über den Kampf mit der Lungenseuche des Rindes. *Bote f. allgem. Veterinärwesen* 1911, S. 1003—1006. (Russisch.)
- Tokarewsky: Die ansteckende Lungenseuche des Rindes im Gouvernement Mogilew. *Bote f. allgem. Veterinärwesen* 19 u. 20, S. 825. 1913.
- Toskano und Poatolka: Gesetz vom 17. März 1892, betr. die Abwehr und Tilgung der Lungenseuche der Rinder samt allen hierzu verflossenen Erlassen der Ministerien und Landesbehörden nebst einer Anleitung zur amtlichen Erhebung und Berichterstattung als Anhang. *Wien, Druck u. Verlag von Kreisel & Gröger.*
- Trinchera: Sulla pleuropneumonia essudativa contagiosa nei bovini. *La clin. vet.* Bd. 11, S. 315.
- Ulrich (1): Die Lungenseuche des Rindviehs und deren Impfung. *Mag. f. d. ges. Tierheilk.* Bd. 38, S. 140.
- (2): Generalbericht über die zur Ermittlung der Lungenseuche des Rindviehs angestellten Versuche. *Berlin* 1852.
- Wagenfeld: Die Lungenseuche des Rindviehs. *Danzig* 1832.
- Wally (1): Pleuropneumonia. *The vet.* Bd. 62, S. 813.
- (2): Pleuropneumonia cysts-lingering of contagion. *The vet.* Bd. 62, S. 835.
- (3): Inoculation as a preventive of pleuropneumonia. *The vet.* Bd. 62, S. 881.
- Walther (1): Die Lungenseucheendemie in Prießnitz b. Borna nebst Impftabelle. *Sächs. Ber.* S. 75. 1894.

- Walther (2): Diagnostische Impfungen bei Lungenseuche. Baumgartens Jahresber. 1893, S. 50.
- Weber: Klinische Betrachtungen über Lungenseuche der Rinder auf einer Genossenschaftsweide. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 166.
- Weese: Eine Erfahrung über die Ansteckungsfähigkeit und Verschleppbarkeit der Lungenseuche des Rindviehs. Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 10, S. 414.
- Willems (1): Mémoire sur la pleuropneumonie épizootique du gros bétail. Bruxelles 1852.
- (2): Denkschrift: Über die Lungenseuche des Rindviehs. Aus den Ann. de méd. vét. Ref.: Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 18, S. 434.
- (3): État de la question de l'inoculation de la pleuropneumonie exsudative de l'espèce bovine en 1861. Hasselt 1861.
- (4): L'inoculation critère de la péripneumonie contagieuse des bêtes bovines. Bruxelles 1881.
- (5): Nouvelles recherches sur la péripneumonie et son inoculation. Bull. acad. royal de méd. de Belgique. 1880.
- (6): Cinquante années d'inoculation préventive de la péripneumonie contagieuse des bovidés. Bruxelles 1900.
- Winkler: Gute Erfolge bei der Lungenseucheimpfung. Arch. f. Tierheilk. Bd. 26, S. 350.
- Wolf: Lungenseucheimpfung. Sächs. Bericht 1897, S. 108.
- Ziegenbein (1): Über den Nutzen der Lungenseucheimpfung. Arch. f. Tierheilk. Bd. 26, S. 350.
- (2): Über Lungenseucheimpfungen. Arch. f. Tierheilk. 1898, S. 292.
- (3): Lungenseuche; Material für die neue Bundesratsinstruktion zum Reichsviehseuchengesetz. Dtsche. tierärztl. Wochenschr. 1906, S. 558.
- Verhandlungen des Reichstags XII. Legislaturperiode, I. Session, Bd. 243, Anlagen zu den stenographischen Berichten 1908; Denkschrift zu dem Entwurf eines Gesetzes über die Abänderung des Gesetzes betreffend die Abwehr und Unterdrückung von Viehseuchen. Bearbeitet im Kais. Gesundheitsamte.
- Vorkommen der Lungenseuche in Sachsen im Jahre 1918. Vet. Ber. Sachsen 1918, S. 36.
- Verfügung betr. Bekämpfung der Lungenseuche. Vom 10. Januar 1919. Vet. Ber. Sachsen 1918, S. 39.
- Vom 17. Mai 1919. Ebendas. S. 177.

## V. Fortschritte der Coccidienforschung.

Von

Th. v. Wasielewski-Rostock.

Nachdem ich zuletzt im Jahre 1913 zusammenfassend im Handbuch der Hygiene von Rubner, Gruber und Ficker, III. Bd., 3. Abteilung, meine Auffassungen von der Abstammung, Entwicklung, Lebensweise, pathogenen Bedeutung und Unterscheidungsmerkmalen der Coccidien dargestellt hatte, folge ich gern der Aufforderung des Herausgebers, von neueren Forschungsergebnissen über Coccidien den Fachkollegen zu berichten, zumal seitdem von Zoologen, Tropenärzten und Tierärzten eine Fülle neuer Beobachtungen über Coccidieninfektionen veröffentlicht wurde. Andererseits sind es — wie in früheren Jahren — praktische Gründe gewesen, die mich erneut zur Beschäftigung mit den Coccidien als Krankheitserreger zwangen. Waren es doch wieder die schweren Verluste an akuter Kaninchencoccidiose, die im Jahre 1922 meine Vaccinestudien am Kaninchenauge störten, die mir wie in den Jahren 1897/98, unfreiwillig Untersuchungstoff in Fülle boten und der Anlaß waren, die damals gewonnenen Befunde mit inzwischen vervollkommneter Technik nachzuprüfen und zu ergänzen.

Immer mehr erweist sich die an Artenzahl wachsende Ordnung der Coccidien als ein Hauptbestandteil, vielleicht als Grundstock der Sporozoen, einer Protozoenklasse, von der wir nur schmarotzende Vertreter kennen, und die zur Zeit wohl allgemein in Gregarinen, Coccidien und Hämosporidien eingeteilt wird. Die Coccidien sind während ihres ganzen vegetativen Lebens auf die Ernährung innerhalb von tierischen Wirtszellen angewiesen. Sie unterscheiden sich durch ihre Befruchtungsweise und den Grad ihrer Anpassung an das Schmarotzerleben innerhalb von Zellen von den meist nur während ihrer Jugendzeit auf den Schutz einer Wirtszelle angewiesenen Gregarinen. Beide stammen wohl von Zellschmarotzern ab, die flagellatenähnliche Entwicklungsstadien besitzen, ohne daß wir vorläufig berechtigt sind, sie von jetzt lebenden echten Flagellaten abzuleiten. Geißelförmige Anhänge sind bei zahlreichen tierischen und pflanzlichen Kleinwesen vorhanden; ihre Bildung kann bei Rhizopoden wie bei Algen durch Veränderung der Nährböden ausgelöst werden. Sie sollten deshalb nur mit Vorsicht als Anhalt für entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge verwertet werden. Sie kommen bei Coccidien auch vor, anscheinend aber ausschließlich als Bewegungswerkzeuge männlicher Geschlechtszellen.

Die bis zum Jahre 1921 erschienenen Veröffentlichungen über Coccidien hat Reichenow (1921) im Handbuch der Protozoen (v. Prowazek und Nöller) im Kapitel: „Die Coccidien“, eingehend berücksichtigt und kritisch verarbeitet.

Seine mit Abbildungen und Literaturnachweisen reich ausgestattete Darstellung gibt ein ausgezeichnetes Bild von der jetzigen Auffassung und steigenden Beachtung der Coccidien. Reichenows Arbeit wird für lange Zeit Ausgangspunkt und Richtschnur für mikrobiologische, tier- und tropenhygienische Coccidienforschungen bleiben. Sie muß schon deshalb der kurzen Darstellung an dieser Stelle zugrunde gelegt werden, weil manche darin besprochene Originalarbeiten mir nicht zugänglich waren; sie soll andererseits durch die bis zum Ende des Jahres 1922 erschienenen wichtigeren Veröffentlichungen ergänzt werden, soweit dieselben Epithelcoccidien betreffen.

Die blutbewohnenden Coccidien wurden früher als Hämogregarinen aufgefaßt, weil der würmchenförmige Bau ihrer erwachsenen Geschlechtsformen schon rein äußerlich eine nahe Verwandtschaft mit gewebsschmarotzenden Gregarinen andeutete. Gerade die neueren Forschungen von Reichenow weisen überzeugend nach, daß diese bisher hauptsächlich bei Kaltblütern beschriebenen, aber zweifellos auch bei Warmblütern (Ratten, Mäusen, Meerschweinchen) vorkommenden Epithel-, Endothel- und Blutschmarotzer engere Beziehungen zu den Coccidien besitzen. Eine praktische hygienische Bedeutung kommt ihnen zur Zeit nicht zu, wenn sie auch für das Verständnis der Entwicklung der Hämosporidien, insbesondere der Malariaerreger, in Zukunft von großem Wert sein können.

Während man bisher die ei- und kugelförmigen befruchteten weiblichen Geschlechtsformen (nicht die einkernigen Schizonten!) als typische Stadien der Coccidien bezeichnete, faßt Reichenow die würmchenförmigen Sporozoiten und Merozoiten als typische Coccidien auf. Dagegen läßt sich einwenden, daß die Produkte der geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Teilung, wenn sie auch noch so charakteristisch geformt sein mögen, im allgemeinen nicht als typische Artvertreter bezeichnet werden. Wenn auch die Mehrzahl der Coccidien infolge ihres Zellparasitismus der Diagnose Schwierigkeiten bereitet, so scheint mir doch die Kugel-, Ei-, Bohnen-, Schlauch- oder Wurmform der Makrogameten nach der Befruchtung genügend beständig zu sein, um als Typus der Coccidien angesehen zu werden. Dabei ist freilich zugegeben, daß die Diagnose „Coccidie“ nicht gestellt werden darf, ehe nicht Sporozoiten oder Merozoiten im Entwicklungsgang des betreffenden Schmarotzers nachgewiesen werden konnten, ein Nachweis, der mit Schwierigkeiten verbunden sein kann.

Wenn von der altbewährten Bezeichnungsweise der befruchteten Makrogameten als Coccidien nach dem Vorschlag von Reichenow abgewichen würde, so wäre kein stichhaltiger Grund erkennbar, weshalb man nicht die freiliegenden Sporozoiten der Gregarinen gleichfalls als „Coccidien“ bezeichnen sollte; denn tatsächlich sind diese Gregarinen-Sporozoiten nur durch ihre weitere Entwicklung von Coccidien-Sporozoiten zu unterscheiden. Eine solche Änderung alt-eingebürgerter Namen, würde aber nicht empfehlenswert sein. Die Bezeichnung „Gregarine“ ist für die Sporonten geschaffen und niemand wird daran denken, sie auf die Sporozoiten zu übertragen; das gleiche sollte für die Bezeichnung „Coccidie“ gelten.

Als zweites Erfordernis für die Bestimmung als Coccidien muß der Nachweis verlangt werden, daß die geschlechtliche Vermehrung auf die Befruchtung eines Makrogameten durch einen wesentlich kleineren und abweichend gebauten Mikrogameten erfolgt.

Die nach der Befruchtung entstehenden würmchenförmigen Sporozoiten der Coccidien besitzen einen Kern ohne deutlichen Binnenkörper und eine wachsartig glänzende, vor und hinter dem Kern liegende Ansammlung von Reservestoff, in einem oder mehreren Bläschen gespeichert. Dieser Reservestoff ist wohl für den Stoffwechsel der Keime während ihrer bisweilen sehr langen Ruhezeit in der Cystospore sowie die daran angeschlossene Wanderzeit bis zur Ernährung in neuen Wirtszellen bestimmt. Größe und Form der Sporozoiten schwanken in verhältnismäßig engen Grenzen. Sie suchen unter gleitenden Bewegungen Wirtszellen auf, in denen sie zu Schizonten, den Mutterzellen der ohne vorangegangene Befruchtung in größerer Zahl entstehenden Merozoiten, heranwachsen. Die Merozoiten weichen in Form und Größe wenig von Sporozoiten ab; ihnen fehlt der wachsartige Reservekörper im Zelleib, den sie nicht brauchen, da sie sofort nach der Reifung wieder in Wirtszellen eindringen können. Im Kern tritt regelmäßig ein Binnenkörper auf.

Die Gestalt der Schizonten ist von den Raumverhältnissen der Wirtszelle, vor allem von der Zahl der gleichzeitig darin heranwachsenden Schizonten abhängig. Ihre Kerne vermehren sich frühzeitig, bisweilen schon in wandernden Merozoiten, durch wiederholte Zweiteilung, ohne daß dadurch das Wachstum der Schizonten verzögert wird.

Dabei kann sich die Oberfläche mit einer Hülle umgeben oder nackt bleiben. Die Zahl der Tochterkerne entspricht der Zahl der neugebildeten Merozoiten; sie schwankt zwischen 2 und hunderten, bisweilen auch bei derselben Art, je nach den Raumverhältnissen und der Ernährungsintensität innerhalb der Wirtszelle. Die Art der Kernteilung zeigt alle Übergänge von einfacher sanduhrförmiger Zerschnürung bis zu komplizierten Mitosen. Reichenow glaubt, daß es dabei stets zur Bildung einer gesetzmäßigen Zahl von Chromosomen kommt. Die im Kern vorhandenen Binnenkörper scheinen nicht gleichwertig und für die Kernteilung ohne Bedeutung, Zentriolen bisher nicht nachweisbar zu sein. Je nach Zahl und Lage der oberflächlich angeordneten Tochterkerne, je nach der Bildung eines größeren Restkörpers entstehen verschieden angeordnete Merozoitenhaufen oder -bündel. Selten geht der Bildung der Merozoiten eine Zerschnürung des Schizonten in mehrkernige Cytomeren voraus, wodurch eine Oberflächenvergrößerung erreicht und die Zahl der Merozoiten vergrößert werden kann.

Worauf das Aufhören der ungeschlechtlichen Vermehrung beruht, ob auf einer Erschöpfung der Vermehrungsfähigkeit der Schmarotzer, auf Verschlechterung der Ernährungsverhältnisse oder auf Abwehrkräften der Wirtszellen, ist unbekannt. Wir wissen nur, daß die ungeschlechtliche Teilung plötzlich nachlassen und die Bildung von Geschlechtszellen einsetzen kann. Dabei muß die Frage unentschieden bleiben, ob die Schizogonie ganz aufhört oder nicht vielmehr nur stark zurücktritt, wie der chronische Verlauf vieler Coccidieninfektionen nahelegt; anscheinend kommt beides vor. Gleichzeitig treten Größenunterschiede der Schizonten stärker hervor, von denen die einen die weiblichen Geschlechtszellen (Makrogameten), die anderen die Mutterzellen der Mikrogameten (Mikrogametocyten) hervorbringen. Der Verschiedenheit in der Größe der Geschlechtszellen der Coccidien entspricht auch ein deutlicher Unterschied im Bau. Es scheint sich dabei um eine grundlegende Eigenschaft zu handeln, die

zur Trennung der Ordnung der Coccidien von den Gregarinen im System dienen kann. Während bei den Gregarinen die paarweise vereinigten Geschlechtstiere gleich groß sind und auch die durch deren Teilung entstehenden Gameten in der Größe nur wenig voneinander abweichen, sind die Größenunterschiede der Makrogameten und Mikrogameten der Coccidien sehr beträchtliche. Bei letzteren unterscheidet sich die Unterordnung der Adeleidea dadurch von den Eimeridea, daß bei ersterer zwei bis vier, bei letzterer erheblich mehr Mikrogameten aus dem Mikrogametocyten entstehen (Tabelle I). Auch sonst verhalten sich die Mikrogametocyten beider Unterordnungen verschieden, indem diejenigen der Adeleiden

Tabelle I.  
Geschlechtliche Vermehrung der Coccidien.

Unterordnung	Adeleidea	Eimeridea
Mikrogametocyt reift	oft kleiner als Makrogamet dem Makrogameten angelagert, bisweilen in gleicher Hülle	stets größer als Makrogamet vom Makrogameten getrennt
Mikrogameten { Zahl	klein (2 bis 4)	groß (8 bis viele 100)
{ Bau	kommaförmig	kommaförmig mit 2 Geißeln
Makrogamet	kugel-, ei- oder bohnenförmig	kugel-, ei- oder bohnenförmig

sich dem Makrogameten anlagern. Ihr Kern teilt sich durch Zweiteilung in höchstens 4 Mikrogametenkerne, um die sich die kleinen Mikrogameten bilden, deren Bau noch nicht genauer bekannt ist, so daß man nicht einmal weiß, ob sie Geißeln besitzen. Die Mikrogametocyten der Eimeriden schreiten getrennt von den Makrogameten zur Mikrogametenbildung. Ihr Wachstum übertrifft die Makrogameten. Ihre Kernteilung verläuft sehr stürmisch, häufig unter Faltenbildung der Zelloberfläche, an der sich die anfänglich runden Kerne kommaförmig strecken. Der um diese kommaförmigen Kerne gebildete Mikrogamet der Eimeriden scheint stets zwei Geißeln auszubilden, von denen sich die längere häufig als Schleppgeißel dem Zelleib anlegt. Infolge der geringen Größe dieser Mikrogameten ist ihr Bau noch wenig bekannt. Von der Mehrzahl kennt man nur die Kerne, die in Schnitt- und Ausstrichpräparat in einer verflüssigten Randzone des Mikrogametocyten liegen, solange dessen leicht platzende Hülle erhalten bleibt.

Um so leichter sind Form und Bau der Makrogameten zu erkennen, die als einkernige, mehr oder weniger stark granuliert Zellen ein sehr charakteristisches Aussehen schon intracellulär aufweisen. Je mehr sie sich der Reife nähern, um so stärker wird die Ansammlung von Reservestoffen, die als kugelige, mehr oder weniger stark lichtbrechende Gebilde den großen Kern mit deutlichem Binnenkörper verdecken können. In erwachsenen geschlechtsreifen Individuen rückt der Kern meist an die Oberfläche der in diesem Stadium stets kugel-, ei- oder bohnenförmigen Makrogameten und übt von hier aus wohl einen chemotaktischen Reiz auf die in der Nachbarschaft befindlichen Mikrogameten aus. Einer derselben dringt in den Makrogametenkern ein; die anderen werden durch eine spätestens nach der Befruchtung sich ausbildende Cystenülle daran gehindert.



Auf die zuerst von Dobell und Jameson (1915) an Coccidien der Tintenfische, von Reichenow (1921) an Karyolysus aus der Eidechse genauer erforschten Einzelheiten der auf die Befruchtung folgenden Kernreduktion, die sich in ihrem zeitlichen Auftreten von der Kernveränderung bei Metazooneiern unterscheidet, im Wesen aber völlig vergleichbar ist, kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Die Sporenbildung erfolgt nach Zerschnürung des Oocysteninhaltes in ein-, selten zweikernige Sporoblasten; diese wandeln sich in der Regel sofort in Cystosporen<sup>1)</sup> um und nehmen unter Ausbildung einer verschieden gestalteten, meist doppelwandigen starren Hülle eine für jede Coccidienart charakteristische Form an. Innerhalb dieser Hülle entstehen nach erneuter Kernteilung die Sporozoitien, deren Zahl und Verteilung auf die Cystosporen eine Einteilung in zahlreiche Gattungen und Arten ermöglicht. In diesen Schutzhüllen bleiben die Sporozoitien lange lebensfähig. Ausnahmsweise schaltet sich bei Blutcoccidien, z. B. Karyolysus, das bewegliche Stadium der Sporokineten ein, aus dem erst die Sporoblasten entstehen. Da die Zahl der Cystosporen und der

Tabelle II.

Bestimmungsschlüssel der Coccidien nach Léger (1911), Reichenow (1921).

	Unterordnung		Eimeridea		Adeleidea			
	d. Sporen	d. Sporozoitien	Familie	Gattung	Familie	Gattung		
4 keimig	1	4	Cryptosporidae	Cryptosporidium	Haemogregarinidae	Haemogregarina		
	2	2	Cyclosporidae	Cyclospora				
8 keimig	1	8	Caryosporidae	Caryospora Pfeifferinella Schellackia				
	2	4	Diplosporidae	Diplospora Isospora				
	4	2	Eimeridae	Eimeria Goussia Crystallospora Paracoccidium				
	1	n	Lankesterellidae	Lankesterella Dobellia			Legerelliidae	Legerella
vielkeimig	4	n	Angeiocystidae	Angeiocystis			Adeleidae	Adelea Adelina Klossia Chagasella Orcheobius Hepatozoon Klossiella Karyolysus
	n	1	Barrouxidae	Barrouxia Echinospira				
	n	2	Merocystidae	Merocystis Pseudoklossia				
	n	n	Caryotrophidae	Aggregata Caryotropha Myriospora Hyaloklossia				

<sup>1)</sup> Ich halte es für berechtigt, diese Bezeichnung der beschalteten Fortpflanzungskörper der Sporozoen erneut in Erinnerung zu bringen. Sie wurde von dem Zoologen Lang mit Recht vorgeschlagen.

darin eingeschlossenen Sporoziten recht beständig ist, kann hierauf besser als auf der schwankenden Gestalt der Sporenhülle die zoologische Systematik aufgebaut werden. Reichenow teilt in Anlehnung an einen Bestimmungsschlüssel (Tabelle II), der auf dem von Léger (1911) aufgestellten System beruht und dem die oben erwähnten Zahlenverhältnisse zugrunde liegen, die Coccidien in 32 Gattungen ein, wobei er neue Untersuchungen über die Zugehörigkeit zweifelhafter Coccidien berücksichtigt.

Da sich dieser Schlüssel aber zu einseitig auf die Zahlenverhältnisse stützt, unterscheidet Reichenow (1921) zwei Unterordnungen mit 6 Familien:

	}	1. Selenococcidae,
		2. Aggregatidae,
Eimeridea		3. Leukocytozoidea,
		4. Dobellidae,
		5. Eimeridae,
Adeleidea	6. Adeleidae.	

Die Familie der Selenococcidae hat für die wissenschaftliche Erforschung der Coccidien besondere Bedeutung, weil ihre wurmförmigen Schizonten und Mikrogametocyten auf nahe Verwandtschaft und gemeinsame Abstammung mit der Gregarinenfamilie Schizocystidae hinweisen, die gleichfalls wurmförmliche Schizonten besitzt. Beide Familien stimmen auch darin überein, daß die Kernvermehrung schon in den jungen Merozoiten beginnt. Anklänge an eine frühzeitige Kernvermehrung wurden übrigens auch bei Eimeriden festgestellt. Hadley beschrieb sie bei *Eimeria avium*, ich beobachtete sie bei *Eimeria stiedae*, wo bis zu 4 Kernen in freiliegenden Merozoiten vorkommen. Schizocystis erweist sich aber durch die Kopulation zweier gleich großer Gameten, deren Zerfall erst die männlichen, geißeltragenden und die gleich großen unbeweglichen weiblichen Gameten ergibt, als ausgesprochene Gregarine; durch Verschmelzung der letzteren entstehen zahlreiche spindelförmige Cystosporen, in denen sich 8 Sporoziten ausbilden. Auch die Familie der Aggregatiden weist manche Beziehungen zu Gregarinen auf, von denen sie durch Arbeiten von Dobell (1914 und 1917) getrennt wurden, die nachwies, daß es sich tatsächlich um Coccidien handelt. Parasitologisch sind sie von Interesse, weil sie einen Wirtswechsel zwischen Tintenfischen und Krabben aufweisen.

Ob sich die schon bei Doflein (1916) wiedergegebene, von Reichenow (1921) vertretene Einreihung der Familie der Leukocytozoidea in die Ordnung der Coccidien aufrecht erhalten lassen wird, muß von weiteren Untersuchungen über die Sporogonie und Schizogonie dieser für den Parasitologen äußerst interessanten Schmarotzer abhängig gemacht werden. Vorläufig scheint mir der Bau ihrer Gameten und der Verlauf ihrer Befruchtung so vollständig mit den bei Hämosporidien bekannten Verhältnissen übereinzustimmen, daß ich mir von der genaueren Erforschung von Leukocytozoon geradezu Aufschlüsse über den Mikrogametenbau der übrigen Plasmodiden verspreche, zu denen ich vorläufig, wie 1913 näher begründet, diese Schmarotzer rechnen möchte.

Für den Hygieniker unzweifelhaft am wichtigsten, auch in praktischer Beziehung, ist die am genauesten erforschte Familie der Eimeriden; Reichenow erweitert die strenge systematische Definition Légers dahin, daß er 11 Gattungen

darin vereinigt, die alle 8 Sporozoitcn ausbilden oder sonst nach Bau und Entwicklung diesen achtkeimigen Coccidien nahestehen. Wenn wir von den durch ihre Anpassung an Blutzellen besondere wissenschaftliche Bedeutung beanspruchenden Gattungen *Schellackia* und *Lankesterella* absehen, sind für den Arzt und Tierarzt, für den Mikrobiologen und Pathologen besonders die Gattungen

*Eimeria* und *Isospora* (*Diplospora*)

wichtig. Auf diese soll deshalb hier näher eingegangen werden.

### Gattung *Eimeria*.

Der alteingebürgerte, von Leuckart für diese Gattung geschaffene Gattungsname *Coccidium* hat leider, wie Lühe hervorhob, der älteren, zu Ehren des Zoologen Eimer geschaffenen Bezeichnung *Eimeria* weichen müssen. Die Gattung umfaßt alle Coccidien, deren runde oder eiförmige Oocyste nach der Reifung 4 birnförmige Cystosporen umschließt (Abb. 1, 5). Diese Cystosporen besitzen an dem spitzeren Pol eine knopf- oder kugelförmige Verdickung, die eine Öffnung (Mikropyle) verschließt (Abb. 2). Diese Öffnung wird unter dem Einfluß der Verdauungssäfte bestimmter Wirtstiere frei, wahrscheinlich durch Auflösung oder Ausstoßung des Verschlusses, und ermöglicht den Austritt der wurmförmigen Sporozoitcn oder Sichelkeime, die, um einen Restkörper angeordnet, in der Cystospore lange lebensfähig bleiben und beim Austritt in einen angepaßten Wirt die Infektion vermitteln.

Der Zeugungskreis spielt sich dann bei der häufigsten und praktisch wichtigsten *Eimeria*-art, dem Erreger der Kaninchencoccidiose, wie Abb. 1, 1—22 zeigt, folgendermaßen ab:

Die Sporozoitcn (Abb. 1, 6) dringen in Epithelzellen des Dünndarmes, runden sich zu kugeligen Schizonten (Abb. 1, 7) ab, in denen schon frühzeitige Kernteilungen auftreten (Abb. 1, 8) und die Bildung zahlreicher Tochterkerne vorbereiten (Abb. 1, 9). Diese wandern an die Oberfläche der im Epithel eingeschlossenen Schizonten und werden in die knospenden Teilstücke derselben aufgenommen. Wie die Sporozoitcn, nehmen die letzteren (Abb. 1, 10—11) Wurmform an, unterscheiden sich von ihnen aber durch das Fehlen der glänzenden Reservestoffkugel im Zelleib und werden als Erzeugnisse ungeschlechtlicher Teilung Merozoitcn genannt.

Die Merozoitcn verhalten sich wie die Sporozoitcn, dringen in gesunde oder schon infizierte Epithelzellen ein und können durch mehrfache Wiederholung dieses ungeschlechtlichen Zeugungskreises zu sehr starker Überschwemmung des Darmepithels mit Zellschmarotzern Anlaß geben. Schon nach wenigen Generationen setzt aber daneben die Bildung von Geschlechtsformen ein. Wie Reich meint, unterscheiden sich diejenigen Schizogoniestadien, die der Geschlechtszellenbildung (Abb. 1, 14—15) vorausgehen, durch ihre geringe Größe und dementsprechend durch die geringe Zahl der Merozoitcn von den zur wiederholten ungeschlechtlichen Teilung befähigten. Auch sollen sie durch den Besitz einer Geißel ausgezeichnet sein. Eine Bestätigung dieser Beobachtung ist bisher nicht bekannt geworden.

Gleichviel, ob die als Ausgang der Geschlechtsgeneration dienenden Keime erkennbar von den übrigen abweichen oder nicht — innere Unterschiede müssen

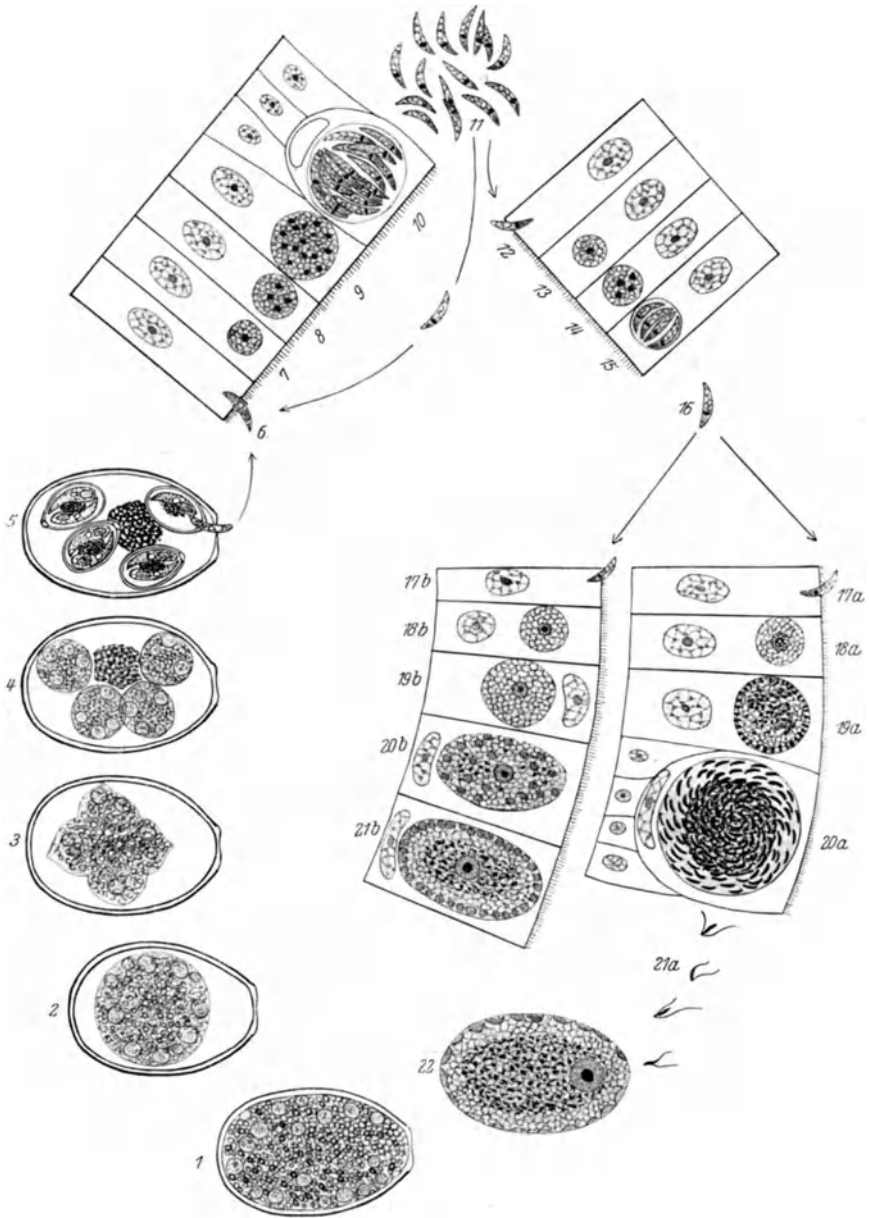


Abb. 1. Entwicklungsgang des Kaninchencoccids (*Eimeria stiedae*).

1, 1. Befruchtete und eingekapselte Oocyste. 1, 2—4. Sporoblastenbildung. 1, 5. Oocyste mit 4 reifen Cystosporen und einem Restkörper; ein Sporozoit im Begriff auszuschlüpfen. 1, 6—11. Schizogonie. 1, 12—16. Vorstadien der Gameten. 1, 17a—20a. Intracelluläre Mikrogametenbildung. 1, 17b—21b intracelluläre Makrogametenbildung. 1, 21a freie Mikrogameten. 1, 22 Makrogamet vor der Befruchtung. Halbschematisch nach Originalzeichnungen in 1000facher Vergrößerung zusammengestellt.

angenommen werden, denn ihr Verhalten in den Epithelzellen ist ein ganz anderes. Die Jugendformen der weiblichen (Makro-)Gameten zeigen stets nur einen Kern, der sich durch einen größeren Innenkörper auszeichnet; dieser ist mit Eisenhämatoxylin stark färbbar und nimmt bei Romanowsky-Färbung nur blauen Farbstoff auf, während die ausgesprochen rot färbbare Außenkernmase

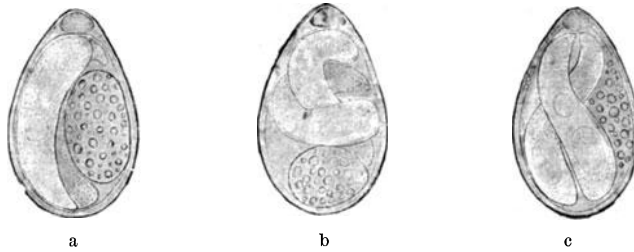


Abb 2. Cystosporen des Kaninchencoccids, *Eimeria stiedae* mit zwei reifen Sporozoiten. a) Restkörper in normaler Lage; b) Restkörper ist durch die Bewegungen der Sporozoiten an das breite Sporende gedrängt; c) Die Sporozoiten haben den Restkörper durch ihre Bewegungen gesprengt. Vergrößerung 3000 fach. (Aus v. Wasielewski, Studien Heft I, 1904).

auffallend zurücktritt, dem Binnenkern nur wie eine Kuppe aufsitzt oder als Wetzstein- oder sichelförmiger Körper anliegt (Abb. 3). Vor Ausbildung der Romanowsky-Giemsa-Färbung, die sich auch hier wieder als besonders wertvoll für Kernstudien an Protozoen bewährt hat, konnte Podwyssodsky deshalb auf den irrtümlichen Gedanken kommen, daß die Befruchtung durch die Mikrogameten, deren Kerne gleichfalls sichelförmig gekrümmt sind, schon bei außerordentlich jungen noch intracellulären Makrogameten erfolge.

Im Protoplasma treten frühzeitig ungefärbt besonders lichtbrechende, stark färbbare Körnchen auf, die als Reservenahrung bestimmt sind, die Sporen-

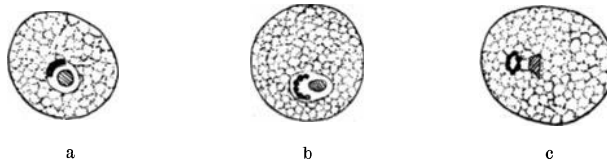


Abb 3. Junge Makrogameten des Kaninchencoccids, *Eimeria stiedae*. Feuchtfixierung (Subl. Alkohol); Romanowsky-Giemsa-Färbung. 1500 fach. a) Bläschenkern mit kugligem Binnenkörper; links davon kompakte randständige Chromatin-Masse. b) desgleichen; das Chromatin ist in Perlschnurform angeordnet. c) Kernhülle nicht erkennbar. Der gleichmäßig schwarz gekennzeichnete Kernanteil ist im Präparat leuchtend rot, der schraffierte dunkelblau. Original.

bildung nach Abschluß der Wachstumsperiode zu ermöglichen. Die ausgewachsenen weiblichen Geschlechtszellen (Makrogameten) strecken sich zu eiförmigen Gebilden (Abb. 1, 20b). An Umfang übertroffen werden sie häufig von den Mutterzellen der männlichen Geschlechtszellen, den Mikrogametocyten (Abb. 1, 20a), in denen frühzeitig zahlreiche stabförmige, senkrecht zur Oberfläche gestellte Kerne auftreten (Abb. 1, 19a). Gelegentlich kommen daneben kleinere Mikrogametocyten von der Größe roter Blutkörperchen zur Reifung. Im Mikrogametocyten treten je nach seiner Größe in wechselnder Zahl Mikrogameten

(Abb. 1, 21a) auf, von denen je einer einen Makrogameten befruchtet. Während oder sofort nach der Befruchtung scheidet der Makrogamet eine widerstandsfähige Hülle ab, die den Inhalt bis zur Aufnahme der reifen Sporozoiten in einen neuen Wirt schützt. Der Zerfall des zur Kugel zusammengezogenen Cysteninhalts in 4 Sporoblasten, die sich zu birnförmigen Cystosporen umwandeln, erfolgt bei *Eimeria stiedae* in der Regel außerhalb des Kaninchens im Kot bei Luftzutritt und geeigneter Temperatur (Abb. 1, 1—5). Mit Kot beschmutztes Futter bringt dann von neuem entwicklungsfähige Sporozoiten in denselben oder einen neuen Wirt.

Neben der Gattung *Eimeria*, in deren Oocysten stets vier zweikernige, birnförmige Sporen entstehen, die sich durch eine Mikropyle am spitzen Ende öffnen, unterscheidet man eine seltene durch krystallförmige Sporen ausgezeichnete Untergattung, *Cristallospora*, und eine häufigere Untergattung, *Goussia*, deren Sporen langoval sind und an einer Nahtlinie auseinanderklappen. Die letzteren finden sich vorwiegend bei Fischen, wo sie z. B. bei Dorsch, Kabeljau, Schellfisch, Karpfen und Schleien auch Organzerstörungen und Fischsterben bedingen können. Auch bei Amphibien und Reptilien sind Arten beobachtet, z. B. auch bei einigen während der Beschießung von Paris (1916) aus Vorsicht getöteten Giftschlangen.

Tierhygienische Beachtung verdienen die im Hausgeflügel, dem Rind, Schaf, Schwein, der Ziege sowie der Maus, der Ratte und dem Kaninchen schmarotzenden Arten, von denen die letzteren 3 Wirte als wichtige Versuchstiere auch für alle biologischen und medizinischen Laboratorien von praktischer Bedeutung sind. In ganz vereinzelt Fällen, die hier nur kurz erwähnt werden sollen, wurden Coccidien vom Eimeriatypus auch bei Menschen beschrieben. Ihre Bedeutung wird in Abschnitt Menschen-Coccidiose besprochen werden.

Die Erkenntnis, daß Coccidien des Eimeriatypus auch als Seuchenerreger bei Tieren eine Rolle spielen, wurde dadurch erschwert, daß ihre Dauerformen in geringerer oder größerer Zahl nicht selten bei anscheinend gesunden Tieren gefunden werden, ja daß die meisten Coccidienarten zunächst nur als gelegentliche Nebenbefunde bei histologischen und pathologischen Untersuchungen von spontan oder im Versuch gestorbenen Tieren beobachtet wurden. Wenn auch massenhaft auftretende Cysten leicht den Verdacht auf Coccidiose lenken, so kann der Nachweis einzelner Dauerformen mit großen Schwierigkeiten verbunden sein. Es ist deshalb kein Zufall, daß erst in den letzten Jahren und bei Anwendung von Anreicherungsverfahren (siehe S. 341) die weite Verbreitung der *Eimeria*-infektionen erkannt wurde.

### **Kaninchencoccidiose.**

Am längsten ist die Kaninchencoccidiose bekannt, deren Pathologie und Epidemiologie trotz dessen noch keineswegs völlig geklärt sind. Ihre weite Verbreitung erschwerte die experimentelle Erforschung der Seuche, da es sehr schwierig ist, sich coccidienfreie Versuchstiere zu beschaffen. Heute kann man mit einer völligen Durchseuchung aller Zuchtkaninchen in Deutschland rechnen, die nicht nur den Züchtern selbst große wirtschaftliche Verluste bereiten, sondern auch die Verwendung der Kaninchen für wissenschaftliche Forschungen ernstlich

in Frage stellen. Das ist einmal eine Folge der gutgemeinten Bemühungen, im Kriege die Kaninchenzucht volkstümlich zu machen, um Deutschlands Mangel an Fellen und Fleisch zu verringern; dabei wurde der Ausbreitung der Seuche durch unzuweckmäßige Haltung bei unerfahrenen Züchtern erheblicher Vorschub geleistet. Ferner erschwerte es der bald einsetzende Futtermangel, die während der Aufzucht gebotene vorsichtige Auswahl der Futtermittel zu treffen. Die Knappheit an Körner- und Rauhfutter zwang selbst erfahrene Züchter, die Jungtiere vorzeitig mit frischem Gras zu füttern, wodurch der Verlauf bis dahin

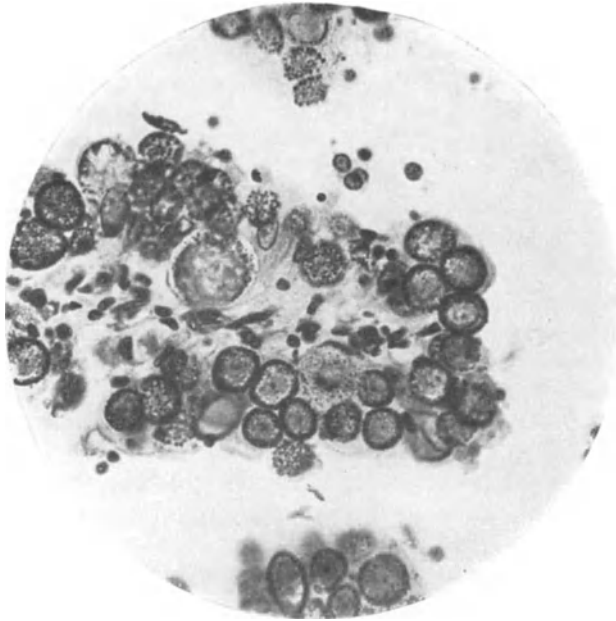


Abb. 4. Zerstörung des Dünndarmepithels durch Coccidien beim Kaninchen.  
Vergrößerung 500 fach.

latenter und verhältnismäßig gutartiger Infektionen offenbar meist sehr ungünstig beeinflußt wird.

Heute muß damit gerechnet werden, daß jedes Kaninchen, meist schon während des Säugens, sicher sobald es im Stall an dem Futter des Muttertieres zu knabbern beginnt, reife Coccidiensporen aufnimmt. Diese passieren den Magen unverändert. Erst im Zwölffingerdarm öffnet sich unter dem Einfluß des Pankreassekretes und der Körperwärme die Verschlusskugel der Cystospore; die Sporozoen treten heraus und dringen in das Dünndarmepithel ein. Zunächst fehlen trotz der Epithelinfektion Krankheitserscheinungen; wann diese auftreten, das hängt von der Menge der aufgenommenen Sporozoen sowie von der Häufigkeit der sich wiederholenden ungeschlechtlichen Vermehrung ab. Anhaltspunkte für eine Giftwirkung der Coccidien oder ihrer Zerfallsprodukte fehlen. Dagegen kann eine starke Überschwemmung des Epithels mit Zellschmarotzern sowie Zerstörung der befallenen Zellen große Strecken des Darmes funktionsunfähig machen (Abb. 4), so daß die Ernährung leidet, die Jungtiere abmagern und dadurch

für Mischinfektionen empfänglicher werden. Das ist um so gefährlicher, weil mit der Abstoßung der von Schmarotzern ausgenutzten Wirtszellen erhebliche Strecken des Darmes ihren schützenden Überzug verlieren und nun giftig wirkende Bestandteile des Darminhaltes oder Bakterien ungehindert auf die Darmwand einwirken können.

Immerhin werden akute Infektionen, wie deren Folgezustände unter günstigen Ernährungsverhältnissen und bei leidlicher Stallpflege häufig überstanden. Letztere muß vor allem eine immer aufs neue wiederholte Überschwemmung des Darmes mit reifen Sporen zu verhüten suchen, weil sonst infolge der umfangreichen Epithelzerstörungen jede Resorption von Nahrungsstoffen unmöglich werden kann. Tritt jedoch zu der starken Darmreizung infolge der Coccidieninfektion noch zu Beginn der Grünfütterung eine Belastung des Magen-Darmkanals mit den gierig aufgenommenen Grasbestandteilen, so wird dadurch der Krankheitsverlauf ungünstig beeinflußt. Dann erliegen zahlreiche Jungtiere der Seuche. Bisweilen kann in solchen Fällen die Zahl der im Dickdarm angesammelten oder mit dem Kot ausgeschiedenen Oocysten anscheinend zu gering sein, um die Coccidieninfektion als Todesursache anzusprechen. Untersucht man jedoch den Dünndarm, so deutet ein heller, oft geradezu kreideweißer Farbenton der Schleimhaut auf eine starke intracelluläre Infektion mit ungeschlechtlichen Teilungsformen oder jungen Geschlechtsstadien hin, die entweder nur herdweise auftritt oder auf längere Strecken schon durch die Darmserosa hindurch erkennbar auf weitgehende Zerstörungen der Epithelschicht hinweist. — Auch im Dickdarm können sich Coccidiennester in den Drüsenschläuchen festsetzen und hier sogar reife Sporen bilden, wie die Mikrophotogramme Heft I, Tafel Nr. 3, 4, 5 meiner Studien über pathogene Protozoen beweisen. Reich (1913) bestreitet zwar das Vorkommen von Sporenreifung innerhalb des Kaninchens, weil er danach vergeblich gesucht hat. In solchen Fällen dürfte jedoch der positive Befund entscheiden, wenn nicht die Möglichkeit vorläge, daß die Reifung erst nach dem Tode im Inneren der Darmwand erfolgt sei, ohne daß die Fixierungsflüssigkeit (Sublimatalkohol) die Sporenbildung gestört hat. Das wäre denkbar, weil ich gelegentlich auch in feuchtfixierten Deckglasausstrichen den normalen Verlauf der Teilungsvorgänge beobachten konnte. In Paraffinschnitten ist mir das allerdings sonst niemals begegnet, so daß ich es für wahrscheinlicher halte, daß in den Dickdarmherden die Sporenreifung auch im Tiere erfolgen kann; immerhin muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Sporenreifung erst nach dem Tode des Wirtes erfolgt ist.

Häufiger als im Dickdarm siedeln sich Coccidien vom Eimeriatypus in der Gallenblase und den Gallenwegen des Kaninchens an und bedingen die bekannten gelben Coccidienknoten der Leber. Merkwürdigerweise scheint es Abarten oder Stämme der *Eimeria stiedae* zu geben, die entweder ausschließlich das Gallengangepithel oder das Darmepithel heimsuchen; ein Beweis, wie eng die Anpassung dieser Zellschmarotzer an bestimmte Lebens- und Ernährungsbedingungen sich gestalten kann. Daß die Verfütterung aus der Kaninchenleber stammender Coccidiensporen in zehn aufeinanderfolgenden Versuchsreihen junger Tiere immer wieder zu schweren Leberinfektionen, dagegen niemals zu Darminfektionen führte (Lucet 1913), spricht für die Vererbung derartiger Stammeseigenschaften. Dafür, daß besondere Rassen der Coccidien Darm- oder Gallengangepithelien



bevorzugen, spricht auch der Umstand, daß die leider verhältnismäßig häufigen Coccidiosesektionen des Rostocker Hygienischen Institutes in den letzten Jahren ausschließlich Darminfektionen und niemals Lebererkrankungen ergaben.

Ob man auf Grund solcher Erfahrung und augenfälliger Abweichungen in Färbung, Größe und Reifungsgeschwindigkeit der Oocysten berechtigt ist, zwei Arten von Kaninchencoccidien, nämlich *Eimeria stiedae* und *Eimeria perforans* zu unterscheiden, wie es Reichenow (1921) tut, sollte von Fachzoologen an einem genügend großen Tiermaterial erneut geprüft werden. Derartige Versuche werden allerdings in Deutschland wegen der Seltenheit und des Preises coccidienfreier Kaninchen in absehbarer Zeit kaum durchgeführt werden können.

Vorläufig würde ich vorschlagen, die kleinere *Eimeria*-form des Kaninchens, deren Oocysten Durchschnittsgröße von  $20 : 14 \mu$  haben, fast farblos sind und keine deutliche Mikropyle zeigen, als Abart der *Eimeria stiedae* var. *perforans* zu bezeichnen. Sie kommt sowohl im Darm wie in den Gallenwegen vor.

Die Lebercoccidiose der Kaninchen hat von jeher die Aufmerksamkeit der Ärzte viel stärker auf sich gelenkt als die leichter und häufiger übersehene Darmcoccidiose, nach deren Ablauf makroskopisch wahrnehmbare Spuren fehlen. Die im akuten Stadium gelblich durch die Lebersubstanz hindurchschimmernden Knoten bleiben auch nach Einschmelzung der eigenartigen Wucherungen des Gallengangepithels, besonders aber nach Verkalkung der Oocysten lange als recht auffallende weißliche Herde mit rahmartigem Inhalt bestehen. Bekanntlich kann es zu ausgedehnten, papillomartigen Wucherungen der Gallengangschleimhaut kommen, deren Epithelzellen dann fast restlos mit intracellulären Entwicklungsstadien der Schmarotzer ausgefüllt zu sein pflegen. Diese starken, offenbar durch die Anwesenheit der Coccidien ausgelösten Wucherungserscheinungen waren der Anlaß, die Lebercoccidiose der Kaninchen als „Epitheliose“ zu bezeichnen und in Beziehungen zur Krebsbildung zu bringen. Das gab zur Beschreibung aller möglichen Pseudococcidien in Geschwülsten Anlaß. Wie verschieden im Grunde die auf Coccidieninfektionen beruhenden Epithelwucherungen von echten Geschwülsten sind, das kann eigentlich gar nicht besser veranschaulicht werden, als durch die Tatsache, daß bei den unzähligen an akuter oder chronischer Lebercoccidiose leidenden Tieren bisher niemals eine bösartige Lebergeschwulst, geschweige denn ein Carcinom festgestellt werden konnte.

Über den Infektionsweg (Blutbahn oder Gallengang?) der akuten Lebercoccidiose steht experimentell noch nichts fest, wenn man von dem mißlungenen Versuch Metzners (1903) absieht, durch Einspritzung von Oocysten aus der Gallenblase in das Duodenum wieder Lebercoccidiose zu erzeugen: dabei erzielte er in allen Fällen eine Darmcoccidiose, möglicherweise weil schon eine Darminfektion vorlag, die durch den Eingriff verstärkt wurde. Die Krankheit kann die Leber von  $\frac{1}{20}$  auf  $\frac{1}{6}$  des Körpergewichtes vergrößern; dabei fällt infolge der durch starke Wucherung der Gallengänge bedingten Leberatrophie die Funktion des Organes fast ganz aus. Bisweilen findet man die Gallenblase zum größten Teil durch Oocysten ausgefüllt. Hierdurch erklärt sich die starke Gewichtsabnahme der Jungtiere auch bei Lebercoccidiose, obgleich ihr Darm völlig unversehrt ist.

Die Pathologie der Kaninchencoccidiose ist, obgleich wir den Entwicklungsgang des Erregers genau kennen, noch ziemlich unklar. Ebenso versagt einstweilen jede Therapie, ja auch oft die Prophylaxe. Hier wären planmäßige Unter-

suchungen dringend erwünscht, um die großen wirtschaftlichen Verluste der deutschen Kaninchenzüchter herabzusetzen.

Berücksichtigt man, daß in Frankreich vor dem Kriege jährlich 100 Millionen Kaninchen im Werte von 300 Millionen Goldfrank aufgezogen wurden und daß dort, wie in Belgien, die Aufzucht und Mästung von Schlachtkaninchen als einträgliches Geschäft gilt, so sollte es auch Deutschland gelingen, die Kaninchenhaltung soweit zu verbessern, daß auch hier ähnliche Werte erzielt werden. Ein besonderes Interesse hätten daran alle wissenschaftlichen Forschungsinstitute, die unter der Coccidienseuche außerordentlich leiden, weil letztere einmal die eigene Kaninchenaufzucht der Institute häufig vereitelt, zweitens den Preis der Tiere in die Höhe treibt und schließlich Versuche mit jüngeren Kaninchen stört, weil bei diesen im Einzelfall stets mit dem Auftreten oder Verstärken einer interkurrenten Coccidiose gerechnet werden muß.

Wodurch der Übergang der akuten Krankheitsform in die chronische bedingt ist, bleibt festzustellen, ebenso die Ursachen der erheblichen Widerstandsfähigkeit älterer Tiere, die jahrelang ohne Schädigung ihres Ernährungszustandes Coccidienocysten ausscheiden können. Das spricht für eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit nach Ablauf der Jugendinfektion. Abgesehen von einer Arbeit Th. Smiths (1910), der über Abwehrreaktionen des Gewebes bei Kaninchenoccidiose berichtete, fehlen wissenschaftlich begründete Erklärungsversuche.

Eine serologische Reaktion auf Coccidiose ist trotz aller Bemühungen noch nicht möglich, obgleich Angaben hierüber mehrfach gemacht wurden. Zuletzt glaubte Kuczinsky (1921) den Ausfall der Komplementablenkung, deren Schwankungen beim Kaninchen bekannt sind, auf akute Coccidiose zurückführen zu können. Bisher ist es nicht gelungen, die Angaben Kuczinskys über den Zusammenhang von Coccidiose und Komplementablenkung zu bestätigen, worüber Markuse (1921) berichtet hat. Auch im Hygienischen Institut Rostock schlugen bisher alle Versuche fehl, den klinisch und pathologisch anatomisch nicht einfachen Nachweis der akuten Darmcoccidiose durch serologische Untersuchung zu erleichtern.

Als identisch oder höchstens als Abarten von *Eimeria stiedae* des Kaninchens sind wohl die morphologisch bisher nicht unterschiedenen Coccidien des wilden Kaninchens und des Hasen zu bezeichnen. Es liegt nahe, daß Hasen durch Kaninchenstallung, der vielfach von Kleinzüchtern in die Kleingärten gebracht wird, mit der Seuche angesteckt werden, und daß umgekehrt Grünfütter Hasencoccidien in Kaninchenzüchtereien verschleppt haben kann, wenn die mehrfach in der Literatur vertretene Ansicht zutrifft, daß sich in Aufschwemmungen von frisch geschnittenem Gras reife Coccidiencysten nachweisen lassen, was ich bisher nicht bestätigen konnte. Genauere Erhebungen über die Verbreitung der Coccidiose bei Hasen und wilden Kaninchen wären mit geringer Mühe durch Untersuchung der in freier Wildbahn gesammelten Losung beider Tierarten möglich mit Hilfe des S. 341 beschriebenen Anreicherungsverfahrens.

Über den Nachweis von Hasencoccidiose berichtet Rautmann (1915) aus Sachsen; auch bei Rostock konnten mehrfach Coccidien bei Hasen gefunden werden, ohne daß der Futterzustand der untersuchten erwachsenen Tiere erkennbar gelitten hatte.

Die Übertragbarkeit der Kaninchencoccidiose auf andere Tierarten oder auf den Menschen wird von verschiedener Seite behauptet, vor allem seitdem Leuckart die bei Menschen angeblich nachgewiesenen Lebercoccidien als Kaninchencoccidien gedeutet hat. Schon Grassi (1882) vermißte den Beweis, daß Coccidien des Menschen eine ähnliche Entwicklung haben wie das Kaninchencoccidium. Da er bei Katzen verwandte Formen oft in außerordentlicher Menge antraf, warnte er davor, nur das Kaninchen als das große Depot zu betrachten, von dem aus der Mensch sich durch Zufall infiziere. Hartmann (1917) berichtet noch, daß die wenigen sicheren Fälle von Coccidieninfektionen beim Menschen, die von Leuckart und Braun kritisch zusammengestellt sind, alle auf das Kaninchencoccid zurückgeführt werden.

Diese Annahme verliert jedoch immer mehr an Wahrscheinlichkeit, wie bei der Besprechung der Menschencoccidiose näher erläutert wird.

Selbstverständlich läßt sich die theoretische Möglichkeit nicht ausschließen, daß gelegentlich auch einmal unter besonderen Verhältnissen Kaninchencoccidien auf andere Wirtsarten als die Gattung *Lepus* übergehen. Solange jedoch nicht positive Beweise für diese Möglichkeit erbracht sind, braucht praktisch nicht damit gerechnet zu werden.

Über Behandlung und Bekämpfung der Kaninchencoccidiose finden sich besonders in der tierärztlichen Literatur zahlreiche Angaben, die aber alle unsere völlige Hilflosigkeit der Seuche gegenüber ergeben. Wenn z. B. S u s t m a n n (1917) als „sicherstes Mittel“ zur Tilgung der Kaninchencoccidiose rücksichtslose Schlachtung aller daran leidenden Tiere und gründliche Desinfektion der Stallungen und Ausläufe empfiehlt, so sind beide Vorschläge ebenso undurchführbar, wie sein Rat, wenigstens die sichtbar kranken Tiere auszumerzen.

Es wird vielmehr weiterer gründlicher wissenschaftlicher Untersuchungen über die Verbreitungsweise der Coccidiose, über die beste Einrichtung der Kaninchenställe sowie über die zweckmäßigste Fütterungsmethode der coccidiosegefährdeten Jungtiere bedürfen, um einem weiteren Rückgang unserer Kaninchenbestände erfolgreich zu begegnen. Vor allem wird eine planmäßige Aufklärung der Kaninchenzüchter über das Wesen der sie in so hohem Maße schädigenden Krankheit notwendig sein, wenn auf eine allmähliche Verdrängung derselben gerechnet werden soll.

### Rindercoccidiose.

Obleich im Jahre 1878 durch Z ü r n festgestellt war, daß beim Kalb durch Coccidien eine tödlich verlaufende Darmerkrankung verursacht wird, dauerte es verhältnismäßig lange, bis man die epidemiologische und wirtschaftliche Bedeutung dieser Infektion richtig einschätzen lernte. Die Krankheit verläuft so schwer, daß sie oft mit Rinderpest verwechselt wurde.

Jetzt ist wohl allgemein anerkannt, daß die „rote Ruhr“ des Rindes eine Coccidiose ist, die oft schon zu Beginn der Erkrankung Darmblutungen auslöst. Hierbei können nach dem noch normal erscheinenden Kot 10—15 ccm geronnenen oder ungeronnenen Blutes abgehen. Zeitpunkt und Menge der Blutungen schwanken aber; letztere können ganz fehlen. Bisweilen haften den Kotballen nuß- bis kindskopfgroße Blutgerinnsel an.

Die Coccidienansiedlung erfolgt in manchen Gegenden vorzugsweise im Mastdarm und zerstört die Epithelauskleidung der Lieberkühschen Drüsen; anderwärts ist der Dünndarm besonders stark befallen gewesen. Die Schwere des Verlaufes soll von der Menge und Häufigkeit der Sporenaufnahme abhängen, die Mortalität zwischen 1 und 20% der erkrankten Kälber schwanken. Ältere Rinder scheinen nur leicht zu erkranken, das Überstehen der Krankheit aber keine Immunität zu bedingen. Es fragt sich jedoch, ob die scheinbar geringere Empfindlichkeit älterer Rinder nicht tatsächlich auf einer in der Jugend überstandenen Coccidienerkrankung leichteren Grades beruht.

Die örtliche Verbreitung der Seuche scheint heute schon eine sehr große zu sein, obgleich nur an verhältnismäßig wenigen Orten von geübten Untersuchern nach den Coccidien gefahndet wurde. Am häufigsten wurde sie in der Schweiz gefunden, wo ihr jährlich zahlreiche Tiere, besonders auf den Bergweiden der Alpen und des Jura, zum Opfer fallen. Demnächst sind die Marschweiden an der Westküste Schleswig-Holsteins heimgesucht; aber man findet die Krankheit

auch in vielen anderen Gegenden Europas, in Ost- und Südafrika, in Amerika, sowie auf den Philippinen.

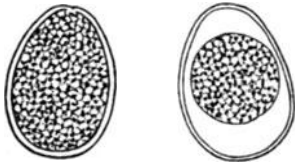


Abb. 5. Oocysten von Eimeria zürni. Vergrößerung 750 fach.  
Nach H. Müller.

Der Nachweis der Oocysten von Eimeria zürni (Abb. 5) ist bei Massenvorkommen der Schmarotzer leicht, dagegen erschwert in den subakuten, chronisch verlaufenden Fällen. Dann bereitet das Auffinden vereinzelter Oocysten, die vielfach aus den tiefliegenden Drüsenschläuchen des Mastdarms gar nicht in den Darminhalt übertreten, Schwierigkeiten, die nur durch Anreicherungsverfahren (siehe S. 341) überwunden werden können, um die Verbreitung der Schmarotzer auch bei klinisch gesunden Tieren nachzuweisen.

Die Anschauung, daß die Infektion von Kaninchen auf das Rind übertragen werde, ist seit längerer Zeit, besonders durch die Untersuchungen von Züblin (1908) widerlegt. Die Frage, ob nur eine oder mehrere Abarten der Erreger unterschieden werden müssen, ist noch nicht sicher zu beantworten. Jedenfalls schwanken Größe und Form erheblich zwischen längsovalen 30—35 : 20  $\mu$  großen und kugelrunden von 12—18  $\mu$  Durchmesser. Nach den Mikrophotogrammen von Müller scheint die Cystenhülle verhältnismäßig dick zu sein.

Zeitlich treten die ersten Erkrankungen etwa 3 Wochen nach dem Auftriebe der Herden auf die Weiden in Erscheinung. Die überwiegende Mehrzahl der Erkrankungen kommt in unserem Klima im Spätsommer, hauptsächlich im August oder September zum Ausbruch, wenn die Wassertümpel, aus denen das Vieh getränkt wird, mit kothaltigen Bestandteilen besonders in regenreichen Sommern verunreinigt sind. Hier sollen die Oocysten besonders günstige Entwicklungsbedingungen finden.

Zeitlich treten die ersten Erkrankungen etwa 3 Wochen nach dem Auftriebe der Herden auf die Weiden in Erscheinung. Die überwiegende Mehrzahl der Erkrankungen kommt in unserem Klima im Spätsommer, hauptsächlich im August oder September zum Ausbruch, wenn die Wassertümpel, aus denen das Vieh getränkt wird, mit kothaltigen Bestandteilen besonders in regenreichen Sommern verunreinigt sind. Hier sollen die Oocysten besonders günstige Entwicklungsbedingungen finden.

Da die Oocysten, wie bei der Kaninchenoccidiose, einige Tage bei Sauerstoffzutritt und Feuchtigkeit reifen müssen, ehe sie wieder durch Ausbildung der paarweise in 4 Sporen eingeschlossenen Sporozoit ansteckungsfähig werden, so ergeben sich daraus die Möglichkeiten der Seuchenbekämpfung. Erkrankte Tiere müssen schnell von den Weiden entfernt und an der Verschmutzung des Futters

und Wassers verhindert werden. Auch wird von einer Trockenlegung feuchter Weiden ein Rückgang der Tierverluste erwartet. Ob und wie weit es gelingen wird, durch Desinfektionsmittel die sehr widerstandsfähigen Cysten- und Sporenwände zu durchdringen, und ob die genannten Ansteckungswege die einzigen sind, wird durch weitere biologische und epidemiologische Untersuchungen festgestellt werden müssen. Galli-Valerio (1919) stellte fest, daß Antiformin, Carbonsäure und 20% Schwefelsäure die Oocysten töten; Sublimat, Formalin, Lysoform und Chinosol in der Verdünnung 1 : 1000 unwirksam sind. Eine wirksame Behandlungsweise ist nicht bekannt; Immunität tritt nach Überstehen leichter Anfälle nicht auf.

### Schaf- und Ziegencoccidiose.

Mit der Zahl der Tierärzte und Zoologen, die in der Coccidienuntersuchung geschult sind, nimmt auch die Zahl der Jungtierseuchen zu, die auf Coccidieninfektionen zurückgeführt werden können. Lämmersterben in Schaf- und Ziegenzüchtereien wurden schon seit längerer Zeit in Frankreich, Deutschland, Nordafrika und Indien auf diese Erreger zurückgeführt, die gelegentlich allerdings auch mit Amöben verwechselt wurden (E. Lehmann 1912, vgl. v. Wasielewski 1913, S. 136).

Alle diese Coccidien der Gattung *Eimeria* kommen bei älteren Tieren als scheinbar harmlose Schmarotzer vor, während sie bei Jungtieren imstande sind, eine tödliche Darminfektion auszulösen. Es empfiehlt sich, sie so lange als besondere Arten oder Abarten zu betrachten, bis ihre Identität, die nach den Größenverhältnissen z. B. für die Ziegen- und Schafcoccidien nahe liegt, durch kreuzweise Übertragung experimentell erwiesen ist. Allerdings setzen diese Übertragungsversuche eine sorgfältige Prüfung der Versuchstiere auf eine chronische Infektion voraus.

Die noch von Reichenow (1921) vertretene Ansicht, daß die Schaf- und Ziegencoccidien nur selten in genügenden Mengen auftreten, um merkliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen, läßt sich nach den Veröffentlichungen der letzten Jahre (Lerche 1920, Nöller, Schürjohann und Vorbrodt 1922, Spiegl 1919 und 1922 u. a.) nicht mehr aufrecht erhalten. Insbesondere scheint die Schafcoccidiose in Deutschland nicht nur weit verbreitet zu sein, sondern in größeren Züchtereien verhältnismäßig schwere Erkrankungen der Lämmer mit zahlreichen Todesfällen zu veranlassen. Große (1921) fand die Infektion in einem kleinen Gebiet der Provinz Sachsen bei der Untersuchung von 40 Schafherden überall verbreitet; Spiegl (1922) konnte im Laboratorium für Schafkrankheiten der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen bei 19 eingesandten Lämmern Darmcoccidiose als Todesursache ermitteln. Es scheinen gerade die etwa 10 Wochen alten Lämmer besonders gefährdet. Lerche (1920) berichtet von einer Sterblichkeit bis zu 30%, Spiegl (1922) bis zu 60% der Tiere. Aber auch die genesenen Tiere kümmern längere Zeit und bleiben in der Entwicklung zurück.

Das kann bei der Ausdehnung der streifenförmigen oder rundlichen elfenbeinfarbenen Coccidienherde im Dünndarm, besonders im Verlauf des Leerdarmes, die makroskopisch erkennbar durch die Serosa schimmern, nicht überraschen. Bei Lupenbetrachtung erscheinen die Dünndarmzotten dieser Herde hyper-

trophiert; Abstrich- wie Schnittpräparate zeigen, daß die Zottenepithelzellen mit glänzenden, grüngelben Zellen (Makrogameten) förmlich vollgepfropft sind (Abb. 6).

Die Beschreibung der Schafcoccidien legt einen Vergleich mit Ziegen- und Kaninchencoccidien nahe. Die bei den erstgenannten Wirtstieren gefundenen Oocysten scheinen in der Tat morphologisch nicht trennbar. Die Maße der Oocysten der Ziege schwanken zwischen 21 und 36  $\mu$  Länge und 16–25  $\mu$  Breite; diejenigen aus dem Schaf (nach Lerche) zwischen 27–31 und 15–23  $\mu$ . Die von Moussu und Marotel (1901) beschriebenen fast kugeligen Oocysten mit 17  $\mu$  Durchmesser hat Lerche (1921) auch gesehen und feststellen können, daß sich

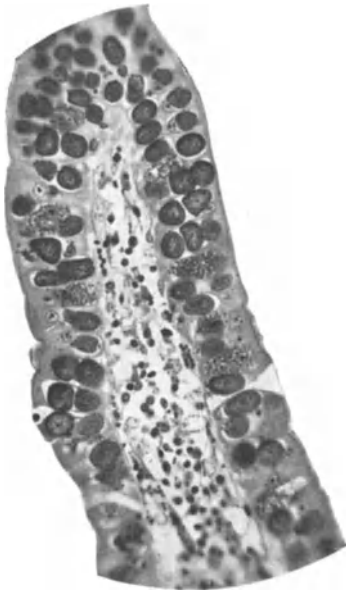


Abb. 6. Schnitt durch eine Dünndarmzotte eines coccidienkranken Schaflammes. Vergrößerung 250fach. Nach einem Mikrophotogramm von Dr. Spiegl.

diese anscheinend kugeligen Cysten bei Druck auf das Deckglas wendeten und die übliche Eiform zeigten; sie hatten also mit dem Längsdurchmesser senkrecht zum Gesichtsfeld gestanden. Solange jedoch die Übertragbarkeit von Lämmercoccidien auf Ziegen und umgekehrt nicht experimentell bewiesen ist, halte ich es für wahrscheinlicher, daß die Ziegencoccidien eine Abart der *Eimeria faurei* darstellen; man könnte sie als *Eimeria faurei* var. *caprae* bezeichnen, wenn man ihren Artnamen *Eimeria arloingi* nicht anerkennen will. Dagegen findet Lerche (1921) große Unterschiede zwischen Schaf- und Kaninchencoccidien, nicht nur in der Größe, sondern auch im Bau der Oocyste. Während dieselbe bei *Eimeria stiedae* aus dem Kaninchendarm an der Mikropyle mehr abgeplattet, meist sogar eingesunken ist und „Kappen“ selten, dann niedrig, mondsichelförmig auftreten, schildert er diese eigenartigen Gebilde bei *Eimeria faurei* aus dem Schafdarm als regelmäßig und verhältnismäßig groß (Abb. 7 a und b). Beim Verdauungsprozeß soll die Kappe als Ganzes deckelartig aufspringen (Abb. 7c). Weitere Unter-

suchungen werden feststellen müssen, ob in der Tat, wie Lerche annimmt, nach der Befruchtung ein Flüssigkeitstropfen durch die Mikropyle austritt und diesen eigenartigen Deckel bei *Eimeria faurei* bildet. Lerche beschreibt auch Unterschiede in der Größe der Granula und gibt an, daß die Sporenbildung wohl bei *Eimeria faurei*, aber nicht bei *Eimeria stiedae* bei 37° C normal abläuft und folgert aus diesem abweichenden Verhalten einen Unterschied zwischen beiden Arten.

Die wirtschaftliche Bedeutung der Schafcoccidiose erfordert sorgfältige Bekämpfungsmaßnahmen. Spiegl empfiehlt bei der Unzuverlässigkeit der Behandlungs- und Desinfektionsverfahren Absonderung durchfallkranker Tiere und die Einrichtung eines Wechselstalles. Da die Schafcoccidien schon nach 35 Stunden Sporen bilden können, soll der Stallwechsel jeden Morgen erfolgen und der am Tag zuvor und während der Nacht benutzte Stall nach der Entfernung der Streu

und des Kotes mit scharfem Besen, wenn möglich unter Verwendung von Sand, gründlich gereinigt und frisch eingestreut werden; 14 Tage lang fortgesetzt, soll dies Verfahren die Seuche zum Stillstand bringen. — Ob tatsächlich nach 14 Tagen die Ansteckungsgefahr schon beseitigt und der hochaufgeschichtete infizierte Dünger nach Begießen mit Jauche genügend erhitzt ist, um die Oocysten unschädlich zu machen, bedarf der genauen Nachprüfung.

Die Ziegenoccidiose soll nach Honeker (1918) in den bayerischen Aufzuchtstationen im Jahre 1917 schwere Verluste an Ziegenlämmern bedingt haben. Bei der vorwiegenden Einzelzucht der Ziegen wird sie in Deutschland kaum so große wirtschaftliche Bedeutung erlangen wie die Schafoccidiose. Ob ihr Erreger zu den Kaninchencoccidien nähere Beziehungen hat wie das Schafcoccid, müssen weitere Untersuchungen aufklären. Da Honeker (1919) im gelbkäsigen, schmierigen Inhalt von auffallend hervortretenden Gallengängen zahlreiche

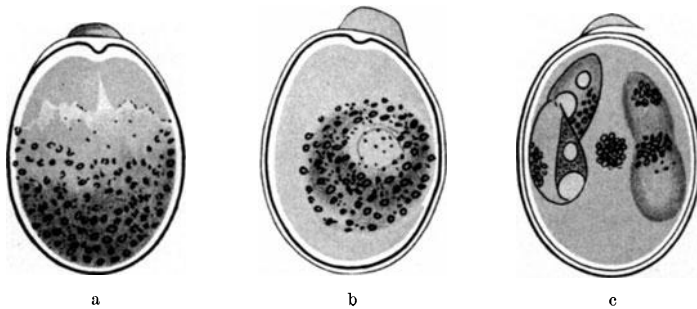


Abb. 7. Oocysten des Schafcoccids.

a) Die Zusammenziehung des Inhalts beginnt; b) der Inhalt hat sich zur Kugel geballt; c) die Sporenbildung ist beendet; unter Einwirkung von Verdauungsfermenten hat die Kappe sich deckelartig von der Mikropyle abgehoben. Vergrößerung 1000fach. Nach Lerche.

Coccidien fand, hält Reichenow (1921) dies für einen weiteren Punkt der Übereinstimmung zwischen beiden Schmarotzern.

Bei der Ziegenoccidiose wiesen Nöller, Schürjohann und Vorbrott 1922 auf charakteristische, schon makroskopisch erkennbare herdförmige Darmveränderungen hin. Sie fanden hier knötchenartige Herde von 0,3—5 mm Durchmesser im Duodenum und Jejunum, die, schwach erhaben in das Darmlumen vorgewölbt, grauweiß bis gelblich durch die Serosa durchschimmern. Ältere Herde werden ringförmig.

### Schweineoccidiose.

Das Vorkommen von Coccidien im Schwein ist schon seit langer Zeit mehrfach behauptet worden. Olt beschrieb als Erreger des Schrotausschlages der Schweine das *Coccidium fuscum*, Gebilde, deren Schmarotzernatur völlig unbewiesen ist und die sicher nicht zu den Coccidien gehören können, weil diese niemals in der äußeren Haut höherer Tiere sich entwickeln. Nach Cauchemez (1920) sind die von Perroncito aus dem Schweinedarm als *Coccidium jalinum* beschriebenen Zellen als *Blastocystis* zu deuten.

Daß auch bei Schweinen eine echte Coccidienseuche durch *Eimeria*-infektion vorkommt, stellten erst im Jahre 1921 Douwes (Holland) und Nöller (Hamburg-

Berlin) unabhängig voneinander fest. Douwes hatte erheblich in der Größe voneinander abweichende Cysten beobachtet; die größeren sollen 55—33  $\mu$ , die kleineren 24—18  $\mu$  messen. Obgleich er Schmarotzer bei Ferkeln außerordentlich häufig fand, hielt er sie nicht für pathogen, da er pathologisch-anatomische Veränderungen des Darmes nicht auffinden konnte. Nöller (1921) fand zunächst bei einem von 60 untersuchten Hamburger Schlachthofschweinen zahlreiche Oocysten im Kot, deren kleinste Formen 10—12 : 12—15  $\mu$ , also fast kugelig, eine ungefärbte Hülle besaßen, während die größten, 15 bis 30 : 33  $\mu$ , eine gelbliche derbe Hülle aufwiesen; beide entwickeln vier typische Eimeriasporen. Aber die Berichte über Schweinecoccidiose beschränkten sich zunächst auf die Feststellung gelegentlicher Oocystenbefunde im Kot, die außer den genannten Untersuchern Krediet (1921) in Holland, Cauchemez (1921) in Frankreich nachwiesen, und zwar fand letzterer in der Zeit vom 24. April bis 13. Mai 1921 bei 26 von 100 untersuchten Schweinen Coccidien im Kot, deren Oocystenmaße etwa in den von Nöller angegebenen Grenzen schwankten (13—30 : 9—18  $\mu$ ). Er beobachtete gleichfalls keine Krankheitserscheinungen und hielt deshalb die Infektion zunächst auch für gutartig. Erst im folgenden Jahr beschrieben Nöller und Frenz (1922) Befunde bei zwei 10 Tage alten Ferkeln, die ihnen aus einer Züchtereierfrisch zugesandt waren, unter deren Beständen sehr große Verluste auf eine unbekannt Seuche zurückgeführt wurden. Da weder die bakteriologische noch die pathologisch-anatomische Untersuchung Anhaltspunkte für eine Infektion mit Bakterien oder filtrierbaren Erregern gab, konnte die frische Eimeriainfektion der Därme als Todesursache der Tiere angesehen werden. Besonders stark verändert war das Jejunum; aber der ganze Dünndarm wies Stadien der ungeschlechtlichen und geschlechtlichen Vermehrung auf, die erst im Blinddarm und Grimmdarm spärlicher wurden.

Aus diesen Befunden darf gefolgert werden, daß die Ferkelcoccidiose sehr früh auftritt, da 10 tägige Tiere ihr bereits erlegen waren. Es wird dem Auftreten dieser Seuche und ihrer Vorbeugung vor allem während der ersten Wochen nach dem Wurf große Aufmerksamkeit zugewendet werden müssen. Bei größter Sauberkeit der Stallhaltung sollte es gelingen, die Verluste an dieser Seuche niedrig zu halten, da die Sporenbildung langsam (10—20 Tage) zu verlaufen scheint.

Die Annahme, daß die Ansteckung nur durch Benutzung infizierter Stallungen bedingt sein könne, wiesen Nöller und Frenz (1921) durch den Befund von Coccidien bei 15 von 20 untersuchten erwachsenen Schlachtschweinen mit Hilfe der Kochsalzanreicherung der Oocysten im Kot als irrig nach. Man darf deshalb von der Benutzung neuer oder frisch desinfizierter Ställe keine Sicherheit gegen das Auftreten der Coccidienseuche bei Ferkeln erwarten, solange nicht feststeht, daß die Muttertiere coccidienfrei sind.

### Mäuse- und Rattencoccidiose.

In den für biologische Arbeiten unentbehrlichen Mäuse- und Rattenzüchtereien treten gleichfalls gelegentlich schwere Verluste infolge von Coccidiose auf, von denen die Mäusecoccidiose länger bekannt ist und weiter verbreitet zu sein scheint als die Rattenseuche. Beide Infektionen werden durch Eimeriaarten verursacht. Von den übrigen bei der Maus beschriebenen Coccidien verdanke ich Präparate einer Niereninfektion mit *Klossiella muris* Herrn Kollegen



von Gierke in Karlsruhe; kurz darauf wurde dieser Parasit auch unter den Beständen des Heidelberger Krebsinstitutes gelegentlich in Nierenschnitten von Versuchstieren angetroffen. Man darf also mit seinem Vorkommen auch in Deutschland rechnen. Todesfälle infolge der Klossiellainfektion sind jedoch nicht bekannt.

Nach Angaben von Zapfe (Inaug.-Diss. Berlin 1922) beobachteten Nöller und Eichholz, daß in Parallelversuchen eine Gruppe von Mäusen, die auf trockener Grundlage gehalten wurde und bei der durch ständiges Wechseln des Saufnapfes die Möglichkeit einer Neuinfektion durch reife Cysten beseitigt war, schnelles Nachlassen der Parasitenausscheidung erfolgte. Eine zweite Gruppe wurde auf feuchter Grundlage gehalten und der Saufnapf nicht gewechselt; hier hielt die auf ständige Neuinfektion zurückführbare Parasitenausscheidung lange an.

Die Rattencoccidiose ist nur selten beobachtet. Sie wurde zuerst von Grassi (1888) erwähnt und bei grauen Ratten in Berlin gefunden (Nissle-Wasielewski 1904). Kürzlich konnte sie auch bei weißen Ratten im Rostocker Hygienischen Institut nachgewiesen werden (Abb. 8).

Ob ihr Erreger mit der *Eimeria* der Mäusecoccidiose identisch ist, wie Reichenow vermutet, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Die Form der Merozoiten schien mir abzuweichen. Nöllers Übertragungsversuche der Mäusecoccidien auf Ratten schlugen fehl.

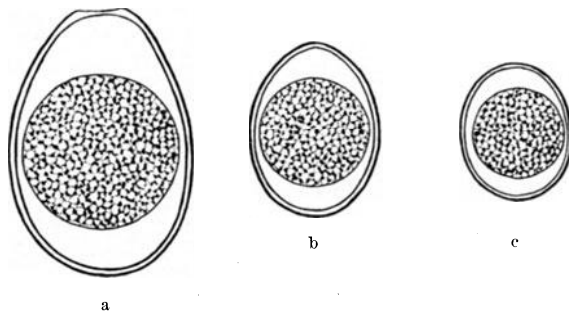


Abb. 8. *Eimeria*-Oocysten aus dem Kot von Kaninchen (a), Ratten (b), Mäusen (c). Vergrößerung 1000 fach.

Die Angaben Rudowskys (1922), wonach bei Wiener Wanderratten neben *Eimeria faliciformis* auch *Eimeria stiedae* vorkommen und Wanderratten als Überträger der Kaninchencoccidiose eine wichtige Rolle spielen, sind nicht überzeugend und bedürfen der sorgfältigen Nachprüfung. Dagegen wäre es wohl möglich, daß *Eimeriacysten* aus dem Ratten- und Mäusekot gelegentlich mit Nahrungstoffen aufgenommen, den Darmkanal eines anderen Wirtes uneröffnet passieren und dann irrtümlicherweise für Parasiten des letzteren gehalten werden.

### Meerschweinchencoccidiose.

Wenn auch das Meerschweinchen bei weitem nicht so häufig an Coccidieninfektionen leidet wie Kaninchen und Mäuse — ich selbst habe bisher keine Gelegenheit gehabt, die Krankheit zu beobachten —, so scheint doch nach neueren Literaturangaben die Verbreitung nicht allzu selten zu sein. Auch bei Meerschweinchen kommt die bei Mäusen kurz erwähnte Niereninfektion durch eine Klossiellaart vor, wurde aber bisher nur aus Frankreich (Pettit 1916), Nordamerika (Pearce 1916) und Afrika (Seidelin 1915) beschrieben.

Dagegen sind in Deutschland sowohl durch Bugge und Heinke (Kiel 1921) wie auch im Bakteriologischen Institut der Landwirtschaftskammer Halle (Stein-

metz und Lerche 1923) Eimeriainfektionen des Meerschweinchendarmes beobachtet worden. Die erstgenannten Beobachter berichten auch von tödlich verlaufender Darmentzündung mit Massenbefund von Coccidien im Kolon und nehmen nach ihren Erfahrungen an, daß die Schmarotzer, denen mit Vorliebe junge Tiere zum Opfer fallen sollen, in vielen Züchtereien anzutreffen seien, da sie dieselben bei 73% (!) der untersuchten Tiere gefunden hätten. Sie führen diese Häufung mit teilweisen Erkrankungen und Todesfällen auf verminderte Widerstandsfähigkeit durch mangelhafte Ernährung zurück. Die Oocysten, von denen sie gute Photogramme veröffentlichen, werden 16—24,6 : 12,2—17  $\mu$  groß. Eine Übertragung der Erreger auf Kaninchen und umgekehrt wurde nie beobachtet.

### Geflügelcoccidiose.

Volkswirtschaftlich dürfte die Eimeriainfektion des Haus- und Jagdgeflügels eine ebenso große Bedeutung haben wie die der bisher erwähnten Säugetiere, wenn sie auch in Deutschland nur selten festgestellt wurde. Aber die Veröffentlichungen italienischer, französischer und vor allem amerikanischer Beobachter lassen keinen Zweifel, daß Geflügelzüchtereien verhältnismäßig häufig unter dieser Seuche zu leiden haben, die als „weiße Ruhr“ bezeichnet wird, weil die durchfallartigen Entleerungen infolge der Beimengung von Harnsäurekrystallen eine weiße Farbe annehmen; der Kot kann aber auch durch Blutbeimengungen gerötet sein.

Es muß jedoch davor gewarnt werden, in jedem Fall ein Massensterben von Geflügel durch den Nachweis einiger Coccidiencysten erklären zu wollen. Es kommen hier wie bei den anderen Eimeriainfektionen leichte Fälle vor, die höchstens durch Schädigung der Darmschleimhaut Eingangspforten für bakterielle Infektionen schaffen. Ebenso muß damit gerechnet werden, daß vorwiegend bakteriologisch eingestellte Untersucher wohl aus dem Blut tot eingesandten Geflügels Bakterien isolierten, aber die vorangegangene Zerstörung weiter Strecken des Darmepithels durch Coccidien übersahen, die erst die Vorbedingung für das Auftreten der Septicämie schuf.

Als Regel darf gelten, daß die Eimeria des Nutzgeflügels für die junge Brut eine große Gefahr bildet, für ältere Tiere dagegen meist ungefährlich ist. Auch hier kann die Fütterungsweise einen erheblichen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit gewinnen. Wenn berichtet wird, daß erfahrene Züchter in den Monaten Mai bis Juli die Kükenaufzucht einstellen, um die dann erfahrungsmäßig großen Verluste an Coccidiose zu vermeiden, so liegt das wohl einerseits daran, daß in diesen Monaten die Cysten wegen der höheren Außenwärme schneller reifen, andererseits die Küken mehr Gelegenheit zum Aufnehmen von Grünfutter haben als in der kühleren Jahreszeit.

Der Erreger der Geflügelcoccidiose, *Eimeria tenella*, bildet breitovale, farblose Oocysten von durchschnittlich 21  $\mu$  Länge und 14  $\mu$  Breite. Reichenow beschreibt aus Berlin etwas breitere und kürzere, also fast kugelige Cysten.

Als Besonderheit der Eimeriainfektionen des Geflügels ist ihre leichte Übertragbarkeit zwischen den verschiedenen Arten der Hühnervögel zu erwähnen. Reichenow stellt als Wirtstiere zusammen: Hühner, Truthühner, Perlhühner, Fasanen, Tauben, Enten und Gänse; Rebhühner, Steinhühner, Wachteln, Haselhühner, Birkhühner und Schneehühner. Nach Hadley sollen auch Sperlinge

mit *Eimeria tenella* infiziert werden und die Krankheit auf Geflügel übertragen können.

Ob es sich dabei stets um dieselbe Eimeriaart handelt, wäre nachzuprüfen. Ferner weicht *Eimeria tenella* durch den Entwicklungsort ihrer Schizonten von den Säugetiereimerien ab; während letztere so gut wie stets innerhalb der Epithelzellen schmarotzen, findet man Stadien der ungeschlechtlichen Vermehrung bei Hühnervögeln häufig auch in großen Massen im subepithelialen Bindegewebe. Hier entstehen besonders große Cysten mit 200—350 Sichelkeimen. Ob es sich dabei nicht um Mischinfektionen handelt, bleibt festzustellen. Die geschlechtlichen Vermehrungsstadien werden dagegen hauptsächlich intraperitoneal angetroffen.

Fasanerien leiden besonders schwer unter der Seuche, die wiederholt auch in Deutschland ganze Bestände vernichtet hat und nur durch eine an die besonderen Lebensbedingungen der Coccidien angepaßte Stallhygiene erfolgreich bekämpft werden kann. Sollten wirklich auch Sperlingsvögel an der Verbreitung beteiligt sein, dann würde dadurch freilich die Vorbeugung äußerst erschwert sein. Schon die Beobachtung Fanthams (1910), daß Fliegen Coccidien im Darm beherbergen und weiter befördern können, bedeutet eine für landwirtschaftliche Betriebe verhängnisvolle Erschwerung der Bekämpfung; aber auch andere Insekten können in ihrem Darm die reifen Sporen der Geflügelcoccidiose verschleppen, deren Sporozoiten erst im Geflügeldarm ausschlüpfen. Vielleicht erklären sich die gelungenen Übertragungsversuche der Geflügelcoccidiose durch Sperlinge (Hadley 1910, 1911) gleichfalls durch mechanische Verschleppung reifer Sporen, die den Sperlingsdarm uneröffnet passiert haben.

Arzneibehandlung blieb bisher stets erfolglos. Größte Sauberkeit bei der Aufzucht und Fütterung in Apparaten ausgebrüteten Geflügels vermag die Weiterverbreitung der Geflügelcoccidiose zu verhindern, wenn die Verschleppung der im Boden, Mist und in Insekten vorhandenen reifen Sporen sich durch Verlegung der Zuchtställe ausschließen läßt.

Auch die Gänsezucht kann durch seuchenhaftes Auftreten der Darmcoccidiose schwer geschädigt werden, die in Pommern einmal (1901) in einer Herde von 320 Gänsen innerhalb von 4 Tagen 100, im Jahre 1910 innerhalb 3 Tagen 40 Opfer forderte.

Selten ist eine Nierencoccidiose der Gänse, die Railliet und Lucet 1890 in Frankreich entdeckten und die anscheinend zuerst wieder Spiegl (1921) in Deutschland beobachtete. Da die französischen Forscher die Sporenbildung nur bis zur Entwicklung von 4 Sporoblasten verfolgten, Spiegl als Regel nur die Zweiteilung des Oocysteninhaltes in zwei gleich große kugelige Sporoblasten verfolgen konnte, nur einmal eine Oocyste mit vier gleich großen Sporoblasten in zahlreichen untersuchten Präparaten fand, so läßt sich weder mit Sicherheit sagen, ob es sich hier überhaupt um eine *Eimeria* handelt, noch ob in beiden Epidemien derselbe Erreger vorhanden war.

Bei der Seltenheit und Bösartigkeit der Krankheit (der Besitzer aus der Altmark, Gegend von Goldbeck, verlor Ende Juni 1920 56 zum Teil ausgewachsene Gös sel, von denen zwei dem Bakteriologischen Institut der Landwirtschaftskammer Halle a. d. S. eingesandt waren), verdient der Sektionsbefund kurze Erwähnung: Magen-Darmkanal, Lunge, Milz ohne Veränderung. Nieren (normal

rotbraun, ventral abgeplattet) erscheinen als zwei fast daumendicke rundliche Wülste von auffallend heller, graugelber Färbung, wie Heringsrogen aussehend. In den Abstrichpräparaten von der Schnittfläche der Nieren fanden sich Coccidien in großer Zahl, Oocysten rundlich, selten oval, 15—22 : 13—15  $\mu$ . Am verjüngten Pol 1,5  $\mu$  breite Mikropyle.

Vom Nierengewebe waren nur die von Parasiten befallenen Harnkanälchen verändert, und zwar erweitert; der Epithelbelag war vernichtet, soweit die Zellen nicht noch Parasiten einschlossen. Letztere fanden sich überall im Nierenparenchym zerstreut in rundlichen oder streifenförmigen Anhäufungen, teils frei, teils noch in Epithelzellen der Harnkanälchen.

Die Infektion wurde von mir im Juni 1923 auch in der Nähe von Rostock nachgewiesen.

### Eimeriainfektionen beim Menschen.

Das Vorkommen von Eimeriacysten in der Menschenleber und im Menschen Darm galt lange Zeit als erwiesen. Da die älteren Mitteilungen über die Lebercoccidiose des Menschen äußerst dürftig sind, hat eine genaue Wiedergabe der lückenhaften Befunde, die nicht einmal durch zuverlässige Zeichnungen oder Messungen der Oocysten und Cystosporen belegt werden können, so lange keinen Zweck, als nicht neuere Befunde von Coccidienkennern bestätigt werden. Bisher ist nicht einmal eine Artbestimmung der vor 1915 beschriebenen Arten möglich. Die in zahlreiche Lehrbücher übergegangene Angabe, daß durch Kaninchencoccidien beim Menschen Leberveränderungen verursacht werden können, entbehrt einstweilen jeden Beweises, da nicht einmal Sporenbildung der angeblichen Coccidien der Menschenleber beobachtet wurde.

Anders liegt es bei der menschlichen Darmcoccidiose; hier sind in neuerer Zeit zwei einwandfreie beglaubigte Eimeriaarten aus menschlichen Darmentleerungen von Beobachtern beschrieben, an deren Zuständigkeit kein Zweifel besteht.

Die erste Art wurde von Wenyon (1915) bei der Untersuchung von 556 Ruhr- genesenden aus Gallipoli einmal gefunden und nach dem Entdecker als *Eimeria wenyoni* Dobell bekannt; freilich liegt hier die theoretische Möglichkeit vor, daß die reif entleerten Oocysten von einem anderen Wirt stammten und den Menschen Darm mit der Nahrung uneröffnet passierten, wie das beispielsweise bei Ratten beobachtet werden kann, die Regenwürmer fressen und die massenhaft darin enthaltenen Cysten mit reifen Gregarinen sporen und voll entwickelten Sporozoen mit dem Kot wieder ausscheiden. Da Wenyon die Untersuchungen in englischen Krankenhäusern vornahm, darf eine solche Annahme aber als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden.

*Eimeria wenyoni* kann mit der Kanincheneimeria nicht verwechselt werden, da die Sporen ganz anders gebaut sind und den für Eimeriasporen bezeichnenden Verschluß — das Stiedasche Körperchen — nicht zeigen (Abb. 9). Die Oocysten sind annähernd kugelig, 20  $\mu$  Durchmesser, und schließen 4 elliptische 10  $\mu$  lange und 7  $\mu$  breite Sporen mit je zwei Sporozoen ein. Ihre Gestalt gestattet mit Bestimmtheit die Möglichkeit auszuschließen, daß irgendein aus der Umgebung des Menschen stammender Wirt, wie etwa das Kaninchen oder die Maus, der eigentliche Wirt sein könne.

Seit der ersten Beobachtung durch Wenyon ist der Parasit anscheinend dreimal bei Salonikiruhr durch Roche unter 893 Ruhrkranken wieder gefunden worden. Mesnil nimmt an, daß auch drei von Chatton (1918) in Süd-Tunis beobachtete Fälle derselben Art angehören.

Die zweite Art steht auch durch die eigentümlich geformten Sporen völlig isoliert; es ist die *Eimeria oxyspora* Dobell 1919, die von Dobell nur 2 mal bei 40 eingehenden Stuhluntersuchungen desselben Kranken auf Amöben gefunden wurden. Die Oocysten haben kugelige Gestalt und einen Durchmesser von etwa  $36\ \mu$ . Die Sporen (Abb. 10) sind ebenso wie bei *Eimeria wenyoni* im frisch entleerten Stuhl schon völlig reif. Sie besitzen scharf zugespitzte Enden und sind auffallend lang ( $30-32 : 7,5\ \mu$ ) und schlank. Ihnen fehlt gleichfalls das Stiedasche Körperchen. Auch die Sporozoitien zeigen Eigentümlichkeiten im Bau: Hinter ihrem Kern liegen 2—3 sehr helle, kleine spindelförmige langgestellte Körperchen sonst unbekannter Bedeutung (Abb. 10), die auch von Broughton-Alcock und Thomson (1921) beobachtet wurden. Die letztgenannten Untersucher fanden den Schmarotzer nur einmal in einer Stuhlprobe eines geborenen Londoners, der im letzten Jahr zwei Monate in Malta gewesen war, sonst London nur zu Vergnügungsfahrten nach dem Kontinent verlassen hatte; 7 Tage vorher, sowie 11 und 15 Tage später war der Schmarotzer nicht vorhanden. Sie konnten Oocysten in allen Entwicklungsstadien von gleichmäßig granuliertem Inhalt der  $33,6-50,6\ \mu$  großen kugeligen Cyste, die im Durchschnitt  $42,5\ \mu$  groß war, bis zu den reifen Sporozoitienstadien nachweisen; letztere waren bei weitem die häufigsten. Der Durchmesser der einheitlichen Protoplasmakugel betrug  $27\ \mu$ , derjenige der Sporoblasten  $14,6\ \mu$ ; die Sporen strecken sich zu  $28\ \mu$  Länge und  $6-7\ \mu$  Breite.

Ob von dieser Art auf Grund geringer Größenunterschiede noch eine dritte Art (*Eimeria snijdersi* Dobell 1920/21) abgegrenzt werden darf, die Snijders (1920) bei einem seit 10 Jahren in den Tropen lebenden, vielfach an Amöbenruhr erkrankten Europäer auf Sumatra fand, muß dahingestellt bleiben, bis eine größere Anzahl dieser Schmarotzer verglichen werden kann.

Die von Hueter (1920) aus dem menschlichen Dickdarm beschriebenen Coccidien wurden vom Verfasser selbst im folgenden Jahr als Oxyuriseier erkannt.

Die von Türk (1914) auf eine Infektion mit Rinderoccidien zurückgeführten Ruhrepidemien der Jahre 1912 und 1913 lassen jeden Anhalt dafür vermissen, daß im menschlichen Stuhl Coccidiencysten vorhanden waren. Reichenow (1921) weist deshalb mit Recht die Türkschen Angaben als unzureichend zurück.



Abb. 9. Reife Oocyste von *Eimeria wenyoni* aus frischem Menschenkot. Vergrößerung 1000 fach. Nach Wenyon.



Abb. 10. Reife Oocyste von *Eimeria oxyspora* aus frischem Menschenkot. Vergrößerung 1000 fach. Nach Dobell.

### Gattung: *Isospora* (*Diplospora*).

In dieser Gattung sind zur Zeit alle achtkeimigen Coccidien vorläufig vereinigt, deren Oocysteninhalt sich in zwei Cystosporen teilt; jede der letzteren schließt dann also 4 Sporozoiten ein. Auf die Schwierigkeiten, zu entscheiden, welcher der beiden oben angeführten Gattungsnamen der „richtige“ ist, und ob es sich empfiehlt, alle zweiseporigen achtkeimigen Coccidien in einer Gattung zu vereinigen, habe ich früher (1904) hingewiesen. Da diese Fragen vorwiegend fachzoologisches Interesse haben, können sie hier übergangen werden. Aus Zweckmäßigkeitsgründen sollte jedoch in Zukunft, ohne Rücksicht auf Nomenklaturregeln, der heute gebräuchlichste Name *Isospora* weiter verwendet werden.

Die Gattung ist wesentlich artenärmer als die Gattung *Eimeria*, von der Reichenow (1921) bereits 46 Arten unterschied. Während *Isospora* seuchenhygienisches Interesse bis vor kurzem nur wegen ihres häufigen Vorkommens bei Singvögeln, Katzen und Hunden besaß, darf sie seit 1915 als die am häufigsten bei Menschen gefundene Coccidiengattung besondere hygienische Beachtung beanspruchen. Ihre Form und Entwicklung

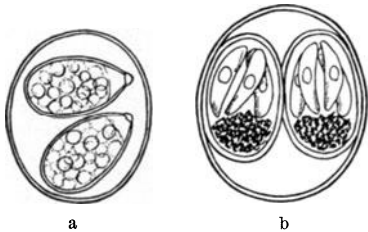


Abb. 11. a) Frische Oocyste von *Diplospora lacazei* aus dem Kot einer Krähe. b) Frische Oocyste von *Diplospora bigemina* aus dem Katzenkot.  
Vergrößerung 1000 fach.

gleich bis auf die Zahl der Cystosporen und die dadurch bedingte Anordnung der Sporozoiten weitgehend der Gattung *Eimeria*; die Oocysten beider Gattungen sind vor der Teilung des zur Kugel zusammengezogenen Inhalts in 2 oder 4 Sporoblasten gar nicht voneinander zu unterscheiden. Ebenso wenig bieten die Entwicklungsstufen der ungeschlechtlichen oder geschlechtlichen Vermehrung, abgesehen von Größenschwankungen, sichere Merkmale für eine Differentialdiagnose. Wir sind also für die Bestimmung der wie *Eimeria* hauptsächlich im Darm (Säugetiere und Vögel), gelegentlich aber auch in der Niere (und zwar bisher bei Fledermäusen, Amphibien und Reptilien) nachgewiesenen *Isosporainfektionen* auf die Beobachtung der Sporenreifung angewiesen.

Hier werden allein die 3 *Isospora*arten: aus dem Darm der Vögel *I. lacazei*, aus dem Darm der Katzen und Hunde *I. bigemina* und aus dem Darm des Menschen *I. hominis* näher beschrieben werden. Aus den annähernd kugeligen Sporoblasten entwickeln sich 2 Sporentypen: die eine Sporenart, die bisher ausschließlich bei Singvögeln gefunden wurde, wird birn- oder flaschenförmig; an ihrem spitzeren Ende tritt ein wohl als Verschlusskopf einer Mikropyle zu deutendes stark lichtbrechendes Kügelchen auf (Abb. 11a), das dem Stiedaschen Körperchen der *Eimeriasporen* gleicht. Die andere Sporenart ist ganz symmetrisch wie ein Rotationsellipsoid geformt; hier fehlt jede Andeutung einer Mikropyle (Abb. 11b). Man darf annehmen, daß dieser Sporentyp sich schalenförmig an einer Längsseite aufklappt und die Sporozoiten austreten läßt; er wird bei den *Isospora*arten aus dem Katzen-, Hunde- und Menschendarm gebildet, kommt aber auch bei Schmarotzern der Eule (Nissle-Wasielewski 1904) zur Beobachtung.

### Coccidiose der Singvögel.

Die von Rivolta (1873) als *Enterite psorospermica dei piccoli uccelli di gabbia* beschriebene Erkrankung der kleinen Käfigvögel wurde in Italien und Frankreich vielfach beobachtet. In Deutschland störte sie um 1900 meine Malariastudien an unseren einheimischen wilden Singvögeln, sowie die Übertragung derselben auf Kanarienvögel empfindlich, wodurch ich zu Untersuchungen über dieselben gezwungen wurde (Studien 1904, Heft I).

Unzweifelhaft fallen bei uns auch in der Freiheit unzählige Singvögel der Seuche zum Opfer; denn schon Nestjunge erwiesen sich vielfach infiziert. Bei rund 20% von etwa 500 frisch gefangenen Vögeln wurde das Vorhandensein von Isosporacysten festgestellt, ohne daß damals von mir Anreicherungsverfahren zum Nachweis der Oocysten verwendet wurden. Da die einfache Untersuchung von Kot- und Darminhalt der Vögel durch Sandkörner sehr erschwert wird, ist anzunehmen, daß die Infektion in Wirklichkeit noch verbreiteter ist. Besonders häufig war die Infektion bei Goldammern, Girlitzen, Buchfinken und Sperlingen. Daneben fand sich die Seuche nicht selten bei frisch vom Züchter gelieferten Kanarienvögeln. Man darf annehmen, daß die gelegentlich mit letzteren zusammen oder in Nachbarkäfigen gehaltenen Waldvögel die Seuche in Züchtereien eingeschleppt haben. Praktische Bedeutung kann die Seuche nur bei Kanarienzüchtern oder wissenschaftlichen Untersuchungen im größeren Stil gewinnen. Hier gelingt es, durch entsprechende Einrichtung der Käfige, Futter- und Wassernäpfe sowie sorgsame Käfigpflege einer Ausbreitung vorzubeugen, worüber ich 1904 nähere Angaben machte.

### Katzen- und Hundecoccidiose.

Wenn diese auch bei Iltis und Fuchs beobachtete Erkrankung häufig gutartig verläuft, so kann sie doch in Züchtereien erheblichen Schaden anrichten, direkt durch schwere Ernährungsstörungen infolge Zerstörung des Dünndarmepithels auf weite Strecken, indirekt durch Erschließung von Infektionspforten für Bakterien im Darm. In Deutschland ist die Infektion der Katze seit Finck (1854), diejenige des Hundes seit Virchow (1860) nur selten beobachtet worden, obgleich ich 1904 auf ihre in Berlin ziemlich weite Verbreitung bei beiden Wirtstieren hinwies. Erst in den letzten Jahren wurden sie durch Pospiech (1919), Nöller (1921), Mayer (1922), Zapfe (1923) häufiger gefunden. Ihre Erreger verdienen vor allem als Vergleichsobjekte mit der verbreitetsten Coccidienform des Menschendarmes etwas nähere Beachtung.

Da die Oocysten im Kot bis auf das Fehlen der Mikropyle recht große Ähnlichkeit mit den Kaninchencoccidien aufweisen (Abb. 12), so kann es nicht überraschen, daß man sie zunächst als solche deutete. Wenn auch ihre Gestalt und Größe schwankte, so daß Reichenow (1921) die Vermutung aussprach, es mögen bei den von mir untersuchten Tieren zwei verschiedene Arten derselben Gattung nebeneinander in denselben Tieren vorhanden gewesen sein, so blieb doch die Art



Abb. 12. Oocyste von *Isospora bigemina* aus der Katze. Vergrößerung 1000 fach.

der Sporenbildung und Reifung immer dieselbe: die granulierten Plasmakugel zerfiel in zwei und nicht, wie bei der Gattung *Eimeria*, in 4 Tochterkugeln (Abb. 13). In beiden entstehen 4 Sporozoitien (Abb. 14), die in den reifen ovoiden Sporen dem Sporenrestkörper so aufsitzen können, daß sich je zwei derselben decken (Abb. 11b). Ob dieselben Schmarotzer auch in der Leber des Hundes vorkommen, wie Virchow meinte, muß noch als unentschieden hingestellt werden, solange Sporen und Sporozoitienreifung nicht einwandfrei bei den anscheinend recht selteneren Leberinfektionen des Hundes nachgewiesen sind. Die von Guillebeau beschriebenen Schmarotzer aus 2 Hundelebern weisen eher auf *Emeria*infektionen hin.

Die ungeschlechtliche Vermehrung führt auch bei *Isospora*infektionen zur Überschwemmung des Dünndarmes und Dickdarmes mit teils intraepithelial, teils subepithelial im Zottenparenchym liegenden Schmarotzern.

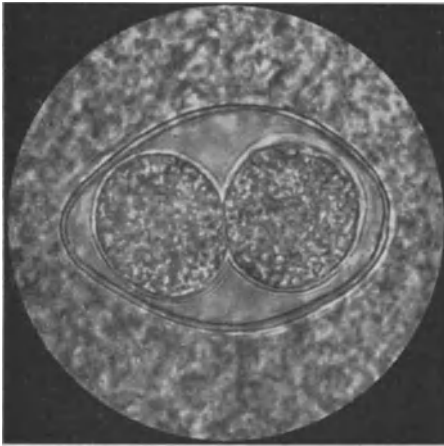


Abb. 13. Oocyste von *Isospora bigemina* aus Katzenkot, 24 Stunden nach Entleerung. Zerfall des Inhalts in 2 kuglige Spiroblasten. Vergrößerung 1000 fach.

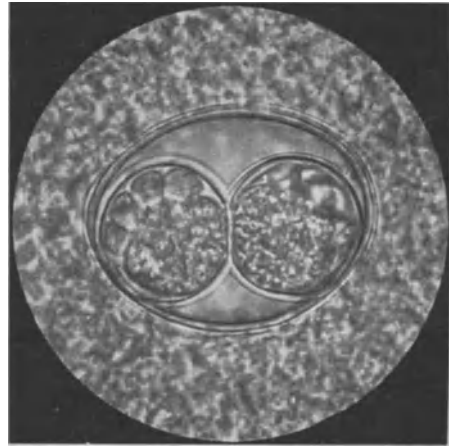


Abb. 14. Oocyste von *Isospora bigemina* aus dem Katzenkot, 36 Stunden nach Entleerung. Beginn der Sporozoitienbildung. Vergrößerung 1000 fach.

Die von Railliet und Lucet (1891) beim Iltis sowie von Weidmann (1916) und Hall (1921) in amerikanischen Füchsen beobachteten *Isospora*infektionen sind wahrscheinlich auf Abarten der *Isospora bigemina* zurückzuführen, die möglicherweise von den für Hund und Katze besonders angepaßten Abarten biologisch abweichen. Bisher ist wenigstens die Übertragbarkeit von einem auf den anderen Wirt nicht bewiesen.

Die reifen Merozoiten der *Isospora bigemina* werden 12—15  $\mu$  lang und bewegen sich im Darminhalt von Katzen in charakteristischer Weise. Im übrigen bedürfen die von mir gelegentlich beobachteten, von Swellengrebel (1914) etwas eingehender geschilderten Vermehrungsformen der Katzencoccidien noch genauerer Untersuchung.

Pospiech (1919) fand bei 3,5% der lebend untersuchten und bei 23,53% der seziierten Hunde *Isospora*acysten. Er unterscheidet:



Größe I	(40—41:31—32 $\mu$ ), Sporen fast kreisrund, 20 $\mu$ Durchmesser	} bei 8 von 180 = 4,4 % Katzen.
Größe II	(30—22 $\mu$ ) Sporen oval, 16—12 $\mu$	
Größe III	kleine Form: Oocyste, 17—18 $\mu$ : 14 $\mu$ Sporen oval, 11:7,5 $\mu$	} bei 13 von 1000 = 1,3 % Hunden.
Größe IV	kleinste Form: Oocyste, 11—13 $\mu$ Sporen oval, 7,5:5,5 $\mu$	

Fütterungsversuche mit Katheter, die Nöller 1921 im Tropenhygienischen Institut Hamburg anstellte, wo nahezu alle jungen Hunde an Isosporacoccidiose erkrankten, ergaben, daß Oocysten frühestens am 11. Tage im Kot auftreten, am 16. Tag ihren Höhepunkt erreichen und schon am 20. Tag wieder fehlen können. Als Sitz der Infektion zeigte sich bei Hunden wie Katzen das letzte Dünndarmstück, etwa in 20 cm Länge, vor dem Blinddarmansatz bevorzugt. Zapfe (1923) beschrieb an seinem Material, daß in Schnitten die Coccidien mit Vorliebe wohl im basalen Teil der Epithelzellen, aber niemals mit Sicherheit unterhalb des Epithels gefunden wurden; dagegen wird eine subepitheliale Lagerung durch Fältelung der Pleumzotten leicht vorgetäuscht.

Übertragungsversuche von Katzenoccidien auf zwei junge Hunde mißlingen, da der Kontrollhund und 1 Versuchshund eine natürliche Infektion aufwiesen, der zweite Versuchshund trotz Fütterung mit reifen Sporen der Katzenoccidien nicht infiziert werden konnte. Die von Zapfe (1923) geschilderten Vermehrungsformen in den bei diesen Hunden gewonnenen Darmpräparaten lassen, soweit sich das ohne Abbildung beurteilen läßt, keine wesentliche Abweichung von den sonst bei Coccidien beobachteten Entwicklungsstadien erkennen.

### Menschencoccidiose.

Wir haben bei Besprechung der Verbreitungsweise der Tiercoccidien gesehen, daß bis zur Reifung der mit dem Kot ausgeschiedenen Oocysten fast stets mehrere Tage vergehen, daß also eine recht kräftige Kotverschmutzung des Futters dazu gehört, um selbst in der Umgebung infizierter Tiere die Krankheit auf andere Tiere derselben Art weiter zu verbreiten. Sichere Beweise für die Übertragbarkeit reifer Sporen auf Wirtstiere anderer Art liegen nicht vor. Die Anpassung der Coccidien an bestimmte Wirtstiere und Wirtszellen scheint vielmehr so weit zu gehen, daß die Sporozoiten nur unter dem Einfluß spezifischer Verdauungssäfte derselben Wirtsart austreten, ja selbst bei sehr nahe verwandten Coccidienarten dann nur Epithelzellen derselben Art befallen können. Hierfür sprechen die oben erwähnten Versuche von Lucet (1913), wonach die Verfütterung von reifen Lebercoccidien des Kaninchens in 10 aufeinanderfolgenden Versuchsreihen immer wieder nur Lebererkrankungen, aber keine Darmcoccidiose auslöste.

Unter diesen Umständen hielt ich es für wahrscheinlich, daß die Lebensweise, vor allem die Ernährungsweise der allermeisten Menschen eine Übertragung darmschmarotzender Coccidien ausschließt, und daß sämtliche früher bei Menschen beschriebenen Coccidien entweder praktisch nicht zu berücksichtigende Seltenheiten oder Verwechslungen mit Pseudococcidien, Wurmeiern oder dergl. gewesen seien. Derartige Verwechslungen z. B. mit Ascariseiern oder Oxyuris-

eiern sind bis in die neueste Zeit selbst erfahrenen Untersuchern gelegentlich untergelaufen.

Diese Anschauung hat sich während des Weltkrieges als unberechtigt erwiesen: es gibt eine Isosporainfektion des Menschendarmes, und dieselbe ist anscheinend auch vor dem Kriege schon einige Male richtig beschrieben worden.

Der erste Fall, an dessen Diagnose wir heute kaum noch zweifeln dürfen, wurde von Virchow nach einem in Berlin von Kjellberg seziierten und untersuchten Fall kurz beschrieben (1860), in dem die Epithelzellen des menschlichen Dünndarms zahlreiche „Psorospermien“ aufwiesen, die Virchow aus Untersuchungen von Hunden und Fledermäusen nach seinen Zeichnungen genau kannte. Auf Grund dieser Angaben haben dann Railliet und Lucet (1891) die Vermutung ausgesprochen, daß es eine Abart der Hundecoccidien gäbe, die beim Menschen schmarotze. Hierzu rechneten sie „Coccidien“, die sie im Juni 1890 im Stuhl einer Frau und ihres Kindes fanden, die beide lange Zeit an chronischem Durchfall litten. Die Parasiten hatten eine regelmäßige Eiform, einige schlossen ein granuliertes Protoplasma mit zahlreichen lichtbrechenden Kügelchen ein, andere eine granuliert Masse ohne diese Kügelchen. Die mittlere Länge betrug  $15 \mu$ , die Breite  $10 \mu$ . Dieser Umfang würde einen Vergleich zwischen diesen Coccidien und denjenigen aus den Zotten der Fleischfresser gestatten, aber der Anblick des Inhalts gleiche ihnen gar nicht. Die Verfasser geben zu, daß die Untersuchung der Stuhlentleerung zu ungenügend ist, um sich mit Sicherheit über ihre Natur auszusprechen.

Ich stimme mit Reichenow darin überein, daß nach dieser Beschreibung kein genügender Grund vorliegt, die von Railliet und Lucet beschriebenen Gebilde zu Isospora zu rechnen. Erst die von Woodcock (1915) und Wenyon (1915) gegebenen Beschreibungen ließen das Vorkommen dieser Coccidiengattung beim Menschen unzweifelhaft erscheinen.

Leider ist die ausländische parasitologische Literatur der Kriegsjahre in Deutschland, selbst in Berlin und Hamburg, so lückenhaft, daß es mir nicht möglich war, die ersten darauf bezüglichen Veröffentlichungen im Original durchzusehen. Durch das Entgegenkommen des Tropenhygienischen Instituts in Hamburg und des Reichsgesundheitsamts in Berlin konnte ich jedoch die meisten Veröffentlichungen der Nachkriegszeit erreichen und mir insbesondere aus der mit umfassender Gründlichkeit von Dobell gegebenen Übersicht aller bisher beim Menschen beschriebenen „Coccidienbefunde“ ein eigenes Urteil bilden. Wenn ich dabei nur die mit völliger Sicherheit erwiesenen Fälle berücksichtige und in der vorsichtigen Beurteilung noch weiter gehe als Dobell (1919) und Reichenow (1921), so wird das durch die Aufgabe dieser Übersicht wohl hinreichend gerechtfertigt. Es bot sich mir Gelegenheit, dieselben Coccidien in einem 1921 von Rhode im Hygienischen Institut Rostock festgestellten, 1923 beschriebenen Fall mit zu beobachten und mit den früher (1904) bei Katze und Hund untersuchten Infektionen zu vergleichen.

Während Dobell (1919) nicht daran zweifelt, daß die von Wenyon auf Grund des Baues der Sporen der Gattung Isospora eingereihte Coccidie dem Menschen eigentümlich sei, hält Reichenow (1921) es nicht für entschieden, ob sich nicht auch beim Hund oder Katze, besonders in denjenigen Ländern, aus denen uns die zahlreichen Infektionen bekannt geworden sind, Cysten finden, die mit denen von

*Isospora hominis* morphologisch übereinstimmen. Er hält es in jedem Fall für höchst unwahrscheinlich, daß die beim Menschen gefundenen Coccidien diesen eigentümlich sind, weil die Infektionen so überaus selten beobachtet wurden. Wenn er dabei hauptsächlich die Eimeriabefunde im Auge hat und von den Isosporainfektionen der englischen Soldaten absieht, bei denen die außergewöhnlichen Verhältnisse des Krieges in Rechnung zu ziehen seien, so kann ich seiner abwartenden Haltung nur zustimmen. Für letztere möchte ich jedoch annehmen, daß die von Dobell (1919) angeführten Unterschiede der *Isospora hominis* von *Isospora bigemina* entscheidend sind: *Isospora bigemina* ist viel größer, bräunlich gefärbt, plumper, mehr eiförmig; dagegen *Isospora hominis* kleiner, farblos, länglich, zarter im Aussehen. Da weder die von Eimer beschriebenen Coccidien, auf die Rivolta seine Namengebung stützt, noch die Parasiten Railliet und Lucets sich mit Sicherheit als Isosporaart bestimmen lassen, scheint die Bezeichnung der Art als

*Isospora hominis* (Dobell 1919)

gefehrtfertigt. Seit seiner Zusammenfassung sind über Bau und Entwicklung dieser Schmarotzer keine wesentlichen neuen Beobachtungen veröffentlicht. Nur über die Verbreitung und klinischen Erscheinungen haben sich unsere Kenntnisse etwas erweitert.

Bisher sind im menschlichen Kot nur Oocysten gefunden worden, die aber wegen ihrer starken Durchsichtigkeit nur bei günstigster Blendenstellung auffallen und von mir erst nach einigem Zögern als Coccidien erkannt wurden. Schon die schlanke, nicht ganz symmetrische Form mit der halsartigen Einschnürung am schmaleren Ende machte mich stutzig, ehe ich die typischen Abbildungen gesehen hatte. Ihr sicherer Nachweis setzt besondere Übung in der Beurteilung ungefärbter Stuhlpräparate voraus, und doch würde die Aufgabe bei Fixierung und Färbung von Ausstrichen nur noch schwieriger. Blut- und Eiterzellen fehlen im Coccidiosestuhl, wenn nicht eine begleitende Ruhr sie bedingt. Wer sich in der Unterscheidung von Amöben, Lamblien und Pilzcyten, Wurmeiern sowie von den im Stuhl häufig vorhandenen Pflanzenzellen nicht sicher fühlt, wird sich den Nachweis der Isosporacyten durch Zusatz von zur Hälfte mit Wasser verdünnter chinesischer Tusche erleichtern; dann tritt ihre schlanke, eiförmige Gestalt schon bei schwacher, etwa 100—200facher Vergrößerung hervor, die beim Aufsuchen der meist äußerst spärlichen Cysten zu empfehlen ist, um genügend große Gesichtsfelder durchmustern zu können. Eine erhebliche Erleichterung bedeutet die Kochsalzanreicherung von Wurmeiern im Stuhl nach Kofoid und Barber (1915), die Fülleborn 1921 in seiner Nachprüfung auch auf Coccidien-cysten anwandte. Sie ist anscheinend für diese Zwecke der von Cropper und Row (1917) für die Anreicherung von Amöbencyten empfohlenen Äthermethode überlegen. Ohne Kochsalzanreicherung würde auch Rhode die Cysten im Rostocker Fall kaum gefunden haben.

Das Cystenbild kann in weiten Grenzen schwanken, wenn unbefruchtete oder abnorme Cysten entleert werden. Ihr Umriß wechselt von der Ei- bis zur Flaschenform; in der lebenden Cyste beschreibt Haughwout (1921) eine eigenartige kreisende Bewegung von Körnchen um die Peripherie der Protoplasmakugel und von Zeit zu Zeit auftretende hyaline Fortsätze, die oberflächlich Pseudopodien gleichen. Über den weiteren Ablauf der Sporenbildung fehlen nähere Angaben. Haughwout fand einmal schon nach 32 Stunden völlig entwickelte Cysten in

einem Teil des Stuhls, während der Rest viel langsamere Entwicklung zeigte. Offenbar hängt die Schnelligkeit der exogenen Entwicklung davon ab, wie weit die Reifung in der Darmwand oder im Darminhalt schon vorbereitet war. Jedenfalls verdient die Tatsache, daß nach 1—2 Tagen schon reife Sporozoiten ausgebildet sein können, bei der Beurteilung der Ansteckungsmöglichkeiten besondere Beachtung. Die Länge der Oocysten beträgt nach Dobell (1919) 25—33  $\mu$ , die Breite 12,5—16  $\mu$ , nach Haughwout (1921) 33,2—40 : 12,7—19,4  $\mu$ . Die langen schlanken Exemplare sind häufiger als die plumperen. Die Cysten-hülle ist glatt, durchsichtiger und nicht so glänzend wie bei *Isospora bigemina*, für Fixierungsmittel schlecht durchgängig. Eine Mikropyle konnte ich nicht feststellen; Dobell glaubt, daß sie am schmalen Ende angedeutet sei. Auch

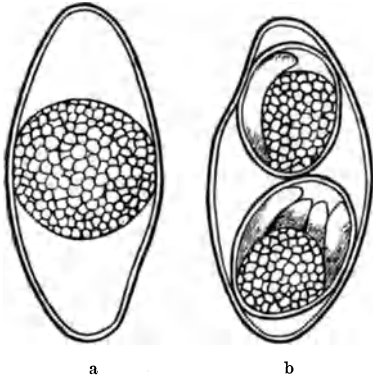


Abb. 15. *Isospora hominis*.  
a) Oocyste aus frischem Stuhl. b) Reife Oocyste mit 2 Sporen. Vergrößerung 1600fach. Nach J. Rhode.

Haughwout vermißte sie. Im frischen Stuhl findet man in der Regel den Oocysteninhalt schon zur Kugel zusammengezogen, ausnahmsweise schon den Zerfall in zwei Sporoblasten oder noch seltener Vorstadien, in denen der granuliert Inhalt die Cysten-hülle noch fast ganz ausfüllte, also ein Stadium, das dem Kotpräparat (Abb. 12) der Katzenisosporen entsprechen würde. In der granulierten Protoplasmakugel deutet ein heller Hof die Lage des Kernes an. Ein Cystenrestkörper wurde von Dobell auch nach dem Zerfall des kugeligen Inhalts in zwei Sporoblasten vermißt, von Haughwout angegeben. Die Sporoblasten wandeln sich bald in zwei eiförmige Sporen von 12—14  $\mu$  Länge und 7—9  $\mu$  Breite um und bilden eine ziemlich dicke Sporenhülle aus, in der 4 Sporozoiten einem großen granulierten Restkörper aufliegen (Abb. 15 b).

Die Sporozoiten werden von Dobell (1919) als lang und schmal geschildert, ohne daß über ihren Bau nähere Angaben vorliegen. In Rhodes Zeichnungen und Photogrammen erscheinen sie etwas kürzer als der Längsdurchmesser der Sporen. Ausnahmsweise sollen Oocysten vorkommen, die 8 Sporozoiten einschließen, wie das von mir bei *Eimeria stiedae* als pathologischer Befund beobachtet wurde.

Im Stuhl geht anscheinend ein erheblicher Teil der Cysten, deren Entwicklungsfähigkeit durch verschiedene Ursachen beeinträchtigt sein kann, zugrunde. Schrumpfung der Cysten-hülle beweist jedoch nichts über die Infektionsfähigkeit des Sporozoiten.

Im feuchten Kot halten sich die reifen sporozoitenhaltigen Cysten bei Zimmerwärme wenigstens 14 Tage lang. Im Kühlraum von 10° verzögert sich die Sporeneifung stark: nach 2 Tagen waren noch zahlreiche Sporoblasten vorhanden, nach 3 Tagen Sporocysten, in denen aber die Sporozoitenbildung auch am 12. Tage noch nicht vorgeschritten war. In den Tropen genügte eine Woche täglich 3 Stunden lang einwirkende Sonnenbestrahlung nicht, um alle Cysten in dem eingetrockneten Kot zu töten. Nach Anfeuchtung erwies sich ein Teil derselben noch entwick-

lungsfähig. Gegen Chemikalien scheinen sie weniger widerstandsfähig als *Isospora bigemina* (Haughwout).

Von den ungeschlechtlichen und geschlechtlichen Vermehrungsstadien im Darm ist bisher nichts bekannt, da, abgesehen von dem Kjellberg'schen Fall, der erst bei der Sektion als Coccidieninfektion des Dünndarms festgestellt wurde, keine Leichenöffnung bekannt wurde. Ob es sich bei der von Sangiorgi (1918) beschriebenen Nieren- und Darmerkrankung wirklich um eine Isosporainfektion handelt, entzieht sich meiner Beurteilung, da ich seine Arbeit nicht erreichen konnte.

Besonderes Interesse darf die epidemiologische Verbreitung dieser Coccidien beanspruchen, sowie die Frage, ob es sich hier überhaupt um einen Krankheitserreger oder um einen harmlosen Schmarotzer handelt.

Die Isosporacysten wurden bei den planmäßigen Stuhluntersuchungen von Ruhrrekonvaleszenten auf Protozoencysten (zuerst in London durch Woodcock [1915] und Low [1915]) bemerkt, die im Laufe des Krieges an verschiedenen Stellen der Erdoberfläche vom Feindbunde eingerichtet wurden. Die Erfahrungen dieser Untersuchungsstellen wurden ergänzt durch die in tropischen Gegenden mehrfach durchgeführten Stuhluntersuchungen auf Eingeweidewürmer und Protozoencysten, die bis zum Kriege auch bei Eingeborenen niemals einen positiven Coccidienbefund ergeben hatten. Über die Häufigkeit der positiven Befunde von Protozoen bei Kriegsteilnehmern gibt die Zusammenstellung von Woodcock und Penfold (1916) einen Anhalt. Sie fanden in King George Hospital während 6 monatiger Untersuchung von 384 verschiedenen Kranken vom Gallipolikriegsschauplatz oder aus Ägypten in 98 Fällen Protozoen. Dabei wurden die „Blastocystisformen“, die sehr häufig, aber offenbar unschädlich waren, nicht mitgezählt.

Von 98 im Stuhl bei 384 Kranken festgestellten Protozoeninfektionen waren nach Woodcock und Penfold (1916):

Tabelle III.

Protozoen	Zahl der Fälle	% der Untersuchten	% der Infizierten
<b>Flagellaten:</b>			
<i>Lambli</i> a . . . . .	22	5,7	22,4
<i>Trichomastix</i> . . . . .	14	3,6	14,2
<i>Macrostoma</i> . . . . .	11	2,8	11,2
<b>Amöben:</b>			
<i>Entamoeba coli</i> . . . . .	57	14,8	58,1
<i>E. histolytica</i> . . . . .	8	2,0	8,2
<b>Coccidien:</b>			
<i>Isospora</i> . . . . .	10	2,6	10,2

Daraus ergibt sich, daß bei diesem Krankenmaterial die Isosporacysten immer noch häufiger als die Cysten von *Entamoeba histolytica* waren.

Wenn man nun die Fundorte nach der Weltkarte der Isosporaverbreitung näher betrachtet, so erhält man zunächst den Eindruck, wie Haughwout mit Recht hervorhebt, daß dieselben der Verbreitung der Coccidiosekenner entsprechen. Es kann zwar keinem Zweifel unterliegen, daß einmal die Kriegsverhältnisse auf dem Balkan, in der Türkei, Kleinasien und Ägypten die Ausbreitung der Infektion auf Kriegsteilnehmer begünstigt haben. Auf der anderen Seite bleibt

es auffallend, daß bis auf den 1860 von Kjellberg in Berlin nachgewiesenen und durch Virchow veröffentlichten Fall keine sicher beglaubigte Sektion die Schmarotzer in irgendwie beachtenswerter Menge im menschlichen Darm nachgewiesen und eigentlich erst das Fahnden nach Ruhramöbencysten diesen Nebenfund etwas häufiger zutage gefördert hat. Die Abhängigkeit der Infektion von bestimmten, örtlich begrenzten Herden und von besonders ungünstigen Lebensbedingungen tritt um so deutlicher hervor, als sicher im Verlauf der letzten Jahrzehnte an den verschiedensten Orten der Erde viele Tausende von Kotuntersuchungen an den unter primitivsten Ernährungsbedingungen lebenden Eingeborenen durchgeführt worden sind, ohne daß Isosporacysten gefunden wurden. Es ist freilich zu erwarten, daß die positiven Befunde sich bei Anwendung einer geeigneteren Anreicherungs-technik etwas häufen werden, nachdem die Aufmerksamkeit auf diese Schmarotzer gelenkt ist.

Ob nun tatsächlich alle bisher beschriebenen Isosporainfektionen vom östlichen Mittelmeerbecken ihren Ausgang nehmen, wie Dobell und andere annehmen, bedarf weiterer Nachprüfung. Es hat doch den Anschein, als ob unabhängig von den aus diesem Bezirk verschleppten Infektionen andere, örtlich begrenzte Ansteckungsherde vorhanden sind. Es wäre bei der außerordentlichen Seltenheit der Parasiten nicht ausgeschlossen, daß auch der Berliner Fall aus dem Jahre 1860 durch Mittelspersonen aus dem nahen Osten übertragen ist. Bei dem Rhodeschen Fall in Rostock liegt eine kleinasiatische Amöbenruhr zugrunde. Auch der von Noc (1920) auf eine Ansteckung in deutschen Kriegsgefangenenlagern zurückgeführte Fall bei einem Sergeanten der französischen Kolonialarmee hat doch mit größerer Wahrscheinlichkeit seine Infektion nicht erst von Deutschland nach Saigun verschleppt, sondern entweder im französischen Kolonialdienst, an der französischen Front bei St. Mihiel oder von seinen Mitgefangenen aufgenommen. Die Mehrzahl der bei Überseemannschaften durch Kofoid (1920) in San Franzisko nachgewiesenen Fälle werden sich wohl in Frankreich von Kolonial-, Saloniki- oder Gallipolitruppen infiziert haben; in 4 Fällen nimmt Kofoid, in einem Haughwout an, daß die Parasiten in Nordamerika erworben seien. Die von Cragg (1917) in Bombay beobachteten Fälle sind in Mesopotamien infiziert, die von Roche (1917) beschriebenen in Saloniki. Nur in Johannesburg gelang es Porter (1917), bei einem Südafrikaner und einem Hottentotten, in Weltevreden (Java) Brug (1922) bei Indonesiern, die Indien nie verlassen hatten, Isosporacysten zu finden. Derartige Funde werden sich, vor allem bei weiterer Einbürgerung der Kochsalzanreicherung, häufen. Die Gesamtzahl der bisher festgestellten Infektionen ist schwer ohne Einblick in alle Originalarbeiten zu ermitteln. Dobell (1919) schätzte die Zahl bis 1916 auf etwa 70.

Die klinischen Erscheinungen sind nach den bisher ausschließlich bei Erwachsenen gesammelten Erfahrungen in der Regel unerheblich und gehen verhältnismäßig rasch vorüber. Sie treten augenscheinlich neben den Ruhrbeschwerden, die fast immer der Anlaß zur Stuhluntersuchung waren, erheblich zurück. Immerhin konnte Dobell unter den rund 70 zusammengestellten Fällen 3 schwerere Infektionen verzeichnen, die von Wenyon (1916), Roche (1917) und Cragg (1917) beschrieben waren. Während die Ausscheidung von Cysten in der Regel nur wenige Tage anhielt, berichtete Roche (1917), daß er sie bei einem Kranken 3 Wochen lang täglich gefunden habe. Immerhin muß dabei berücksichtigt wer-

den, daß wohl stets die Anfangsbeschwerden übersehen oder mit Ruhr verwechselt sein konnten und möglicherweise größere Parasitenmengen zu Beginn der Krankheit übersehen wurden. Wie mühsam der Nachweis sein kann, geht aus der Angabe Dobells hervor, daß in einem Fall bei sechs eingehenden Stuhluntersuchungen nur eine Oocyste gefunden sei. Der von Haughwout (1921) in Manila beobachtete Rückfall einer angeblich in Amerika erworbenen Reininfektion mit *Isospora* zeigte wässrige, immer fäkulente Stühle, in denen pathologische Gewebsbestandteile außer Gruppen abgestoßener Epithelzellen, die zu 5 und mehr vereinigt waren, vergeblich gesucht wurden. Eigentliche Leibschmerzen fehlten. Neben Flatulenz klagte der Kranke dauernd über ein dumpfes Gefühl des Unbehagens im Leib, Schlaptheit, Appetitlosigkeit, gelegentlich Übelkeit und Gewichtsverlust während der mindestens 4 Monate langen Beobachtungsdauer, nach welcher die Cysten aus dem Stuhl noch nicht verschwunden waren. Die längste bisher ermittelte Dauer der Infektion darf in dem Fall von Rhode (1923) angenommen werden, da noch 5 Jahre nach der Infektion in Kleinasien schubweise unter Darmbeschwerden Cysten entleert wurden. Es darf demnach mit einem erheblich chronischeren Verlauf der Infektion gerechnet werden, als es nach den ersten Beobachtungen den Anschein hatte, wonach die Cysten in der Regel nach wenigen Tagen, höchstens nach 3 Wochen, aus dem Stuhl verschwunden waren.

Wenn nach den bisherigen Beobachtungen die Heilungsaussichten der Isosporainfektion bei Erwachsenen als durchaus günstig beurteilt werden dürfen, falls eine fortgesetzte Neuaufnahme reifer Sporen ausgeschlossen werden kann, so mahnen doch die bei Coccidieninfektionen der Tiere im Laufe der Zeit gesammelten Erfahrungen zu vorsichtiger Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Kindern, über den bisher Erfahrungen völlig fehlen. Wir dürfen annehmen, daß bei Erwachsenen die Infektion sich selber begrenzt, weil deren natürliche Widerstandskraft eine erhebliche ist. Da es bisher unmöglich war, Versuchstiere mit menschlichen Isosporacysten zu infizieren — nur Fantham will bei jungen Katzen Darmveränderungen erzeugt haben —, so konnte die pathogene Wirkung nicht im Tierversuch geprüft werden. Andererseits gelang es bisher weder durch Emetin noch durch andere Mittel, den Schmarotzern selbst beizukommen, was bei den Fehlschlägen aller medikamentösen Behandlungsmethoden bei tierischen Coccidieninfektionen nicht überraschen kann.

Über die Übertragungsweise und Vorbeugung der Isosporainfektion sind wir ganz auf Vermutungen angewiesen. Es wäre denkbar, daß die *Isospora hominis*, wie Reichenow meint, gelegentlich von Tieren auf den Menschen übergehen, aber dagegen läßt sich einwenden, daß die Infektion wohl viel häufiger wäre, wenn der eigentliche Wirt in der belebten Umwelt des Menschen zu suchen wäre.

Ich halte es mit Rücksicht auf die auch sonst bei Zellschmarotzern sehr enge Anpassung zwischen Parasit und Wirt für wahrscheinlicher, daß wir es hier mit einem durch die kulturellen Fortschritte der Lebensweise des Menschen stark zurückgedrängten echten Menschenschmarotzer zu tun haben, der nur unter den besonders gearteten Lebensbedingungen des Naturlebens und Krieges Gelegenheit zu erneuter Ausbreitung findet.

Dann ergeben sich für die Verbreitung zwei Möglichkeiten: Die sporozoitenthaltigen Cysten, die schon  $1\frac{1}{2}$  Tage nach der Stuhlentleerung infektiös sein können, gelangen entweder direkt durch Kotpartikelchen in Speisen oder in

Wasser, oder indirekt durch Fliegen, von denen sie während der Eiablage oder als Larven aus menschlichen Darmentleerungen aufgenommen und verschleppt werden. Wenn sich die Beobachtung von Fantham bestätigt, daß Cysten von *Eimeria tenella* den Fliegendarm unverletzt passieren können, so liegt es nahe, an die Fliegenverschleppung auch bei *Isospora hominis* zu denken. Es wäre das ein Grund mehr, um der so bedenklichen Fliegenverpestung in der Nähe menschlicher Wohnungen und Lagerstellen mit allen Mitteln, vor allem durch Vergraben der Fäkalien von Menschen und Tieren, zu steuern.

### Blutcoccidien.

Während man früher die Coccidien ausschließlich als Bewohner von Epithelzellen der Verdauungsorgane kannte, hat die eingehende zoologische Erforschung dieser von den Würmern bis zu den Säugetieren verbreiteten Schmarotzer gezeigt, daß einige Arten auch extracellulär den Epithelzellen des Magen-Darmkanals aufsitzen, also als Organhöhlenschmarotzer leben können. Bei Wirbellosen kommen sie häufig in der Leibeshöhle und den sie auskleidenden Zellen, bei Wirbeltieren auch in den Endothelzellen des Blutgefäßsystems vor. Dadurch erweist sich erneut die Coccidienforschung als bedeutsam für das Verständnis des Malaria-problems, nachdem um das Jahr 1900 die Klärung ihrer geschlechtlichen Vermehrungsweise die Deutung der geschlechtlichen Entwicklung der Malariaerreger vorbereitet hatte. Da man neuerdings auch einen Wirtswechsel bei Coccidien nachweisen konnte und Übergänge zwischen Epithel- und Blutzellenbewohnern fand, gewinnen wir damit Aufschlüsse über die Entstehung des Blutparasitismus überhaupt.

Es wurde schon bei den Erregern der Geflügelcoccidiose darauf hingewiesen, daß deren ungeschlechtliche Vermehrung im subepithelialen Gewebe abläuft. Hier liegt es nahe, daß Merozoiten gelegentlich in Blutgefäße gelangen; aber auch bei anderen Coccidienarten muß damit gerechnet werden, daß sie auf dem Blutweg vom Darm aus in die Niere oder die Leber gespült werden.

Die Untersuchungen von Schellack, Nöller und Reichenow haben nun die schon von Bütschli vertretene Ansicht bestätigt, daß die bei Reptilien und Amphibien weit verbreiteten Hämogregarinen in Wirklichkeit Blutcoccidien sind. Bei Eidechsen verläuft der Zeugungskreis einer solchen ursprünglich als Darmepithelschmarotzer lebenden Art, *Schellackia bolivari*, in folgender Weise: Die ungeschlechtliche Vermehrung erfolgt im Darmepithel, wo auch die männlichen Geschlechtsformen, die Mikrogameten, reifen. Die weiblichen Gameten wandern in das subepitheliale Bindegewebe, werden hier befruchtet und teilen sich, ohne daß die hier entbehrlichen schützenden Hüllen gebildet werden, in 8 Sporozoitien. Diese wandern in benachbarte Blutcapillaren, dringen in rote Blutkörperchen ein und werden von blutsaugenden Milben aufgenommen, deren amöboide Darmepithelzellen die infizierten roten Blutkörperchen aufnehmen und verdauen, ohne die Sporozoitien zu schädigen. Wird nun eine solche Milbe von einer anderen Eidechse gefressen, so werden die Sporozoitien aus der im Eidechsendarm verdauten Epithelzelle frei und beginnen von neuem den Entwicklungsgang.

Aus diesem verhältnismäßig einfachen Entwicklungsgang lassen sich mannigfaltige Anpassungen an den Blutparasitismus bei Kalt- und Warmblütern ableiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Die Hämococcidien besitzen



einstweilen keine praktische hygienische Bedeutung, wenn auch ihr seltenes Vorkommen bei Menschen und den in seiner Umgebung lebenden Tierarten beobachtet ist.

Für die naturwissenschaftliche Erforschung des Blutparasitismus und der dadurch bedingten Seuchen verspricht aber die Beschäftigung mit diesen eigenartigen, auch in Endothelzellen der Gefäße und deren Tochterzellen schmarotzenden Lebewesen infolge ihrer Verwandtschaft mit den Malariaerregern für Zoologen, pathologische Anatomen und Hygieniker wertvolle Förderung.

### Technische Bemerkungen.

Die Technik der Coccidienuntersuchung setzt eine gute Vorbildung in histologischer Technik sowie in der vergleichenden Protisten- und Parasitenkunde voraus, die nur in besonderen Kursen oder durch jahrelange eigene Übung erworben werden kann. Da mit der Vermehrung von Coccidien auf künstlichen Nährböden nicht zu rechnen ist, spielt der Tierversuch bei diesen Untersuchungen eine große Rolle; seine Durchführung wird erschwert durch die weite Verbreitung der meisten Coccidienarten und den chronischen Verlauf der Infektionen. Infolgedessen hält es schwer, sicher coccidienfreie Versuchstiere, besonders unter Kaninchen und Mäusen, zu finden.

Der Nachweis von Oocysten wird neuerdings durch die zuerst von Fülleborn (1920), Nöller und seinen Schülern (1921) sowie von Rhode (1923) hierfür benutzte Kochsalzanreicherung erleichtert. Dieses von Kofoid und Barber (1919) zunächst für den Nachweis von Wurmeiern empfohlene Verfahren gestattet es fast mühelos, die in größeren Kotmengen vereinzelt vorhandenen Oocysten auf der Oberfläche einer konzentrierten Salzlösung zu vereinigen und mit Hilfe einer großen Drahtschlinge auf einen Objektträger zu übertragen, nachdem aus einer Aufschwemmung des Stuhlbreies die störenden größeren Bestandteile, insbesondere aus dem Kot von Pflanzenfressern, mit Hilfe von grobmaschigem Draht oder Gazefiltern entfernt sind. Dank ihrer schwer durchgängigen Cystenhüllen steigen dann die spezifisch leichteren Oocysten in verhältnismäßig kurzer Zeit (15—90 Minuten) an die Oberfläche und können mit ausglühbarer Drahtschlinge abgehoben werden.

Fülleborn (1920) zeigte, daß eine stärkere Verdünnung des Kotes, als sie von Kofoid und Barber (1919) empfohlen war, vorteilhaft sei. Er mischte 1 Teil Kot mit 20 Teilen gesättigter Kochsalzlösung. Für den Nachweis menschlicher Coccidien ist die Methode anscheinend von Rhode (1923) zuerst mit Erfolg angewandt worden, während die früheren Beobachter die sehr mühsame und zeitraubende direkte Untersuchung der Stuhlentleerungen oder das von Cropper und Row (1917) für den Nachweis von Entamoebencysten empfohlene Verfahren angewandt hatten, das sich für Coccidienzysten nicht zu eignen scheint. Rhode (1923) verwandte enge Standzylinder von 18 cm Höhe und 4,4 cm Durchmesser, die leichter gereinigt werden können als die von Nöller und seinen Mitarbeitern bevorzugten Erlenmeyerkolben, entnahm die Cysten mit einer großen Drahtöse (1 cm Durchmesser) und fand die ersten Cysten nach 15 Minuten, die meisten nach  $\frac{3}{4}$ — $\frac{5}{4}$  Stunden. Da die Isosporacysten besonders klein, glashell und zart sind, gelingt ihr Nachweis in der Regel erst nach Auflegen eines Deckglases mit stärkerem Trockensystem bei günstigster Blendenstellung im wachsumrandeten

Präparat, das vor zu schneller Auskrystallisierung störender Kochsalzkrystalle geschützt ist. Anstatt des teureren Kochsalzes kann Vieh- oder Seesalz verwendet werden. Durch den Luftabschluß wird die Sporenbildung erschwert; man kann sie besser in ohne Kochsalzzusatz aufbewahrttem Kot verfolgen, von dem jeweils neue Aufschwemmungen während der nächsten Tage bereitet werden.

Planmäßige Kotuntersuchungen, die Nöller und seine Mitarbeiter bei Haus- und Schlachttieren anstellte, bewiesen den tierhygienischen Wert des Verfahrens.

Da Tierkot häufig erheblich gröbere Beimengungen enthält, filtriert Nöller einen homogenen Brei zunächst durch ein Drahtsieb von 0,2 qcm Maschenweite und füllt erst dann die Kotkochsalzaufschwemmung in nach oben kegelförmig, nicht bauchig verjüngte Erlenmeyerkolben von 65—200 ccm Inhalt. Das Verhältnis des Kots zur Kochsalzlösung kann in weiten Grenzen schwanken (von 1 : 8 bis 1 : 400), ohne daß das Mischungsverhältnis ängstlich eingehalten werden muß. Nach diesem Verfahren fanden Nöller und Otten (1921) latente Coccidiose

bei 10 von 11 Ziegen der Laubenkolonie Pankow,	} des Berliner Schlachthofes.
bei 10 von 14 Schafen	
bei 7 von 16 Kälbern	
bei 2 von 16 Kühen	

Das Verfahren ist nicht nur auf frisch entleerten und ohne Zusatz aufbewahrten Kot anwendbar, sondern auch nach Konservierung in 4—8 proz. Formalinlösung brauchbar.

Mit anderen Mitteln suchte zuerst Müller (1914) Oocysten der Rindercoccidiose anzureichern. Er strich von verschiedenen Darmstellen je 10 qcm Schleimhautfläche mit breitem Messer ab, verrührte einen Teil des abgestrichenen Materials mit 10 proz. Kalilauge zu dünnflüssigem Brei und durchmusterte zwischen gereinigten photographischen Platten. Dieses Verfahren wird sich kaum einbürgern, denn es gestattet niemals die Anwendung stärkerer Vergrößerungen, mag jedoch bei Massenuntersuchungen den Nachweis von Coccidiose bei Schlachttieren erleichtern.

Den Rest der abgeschabten Schleimhaut schüttete er in kleine Fläschchen mit 10 proz. Antiforminlösung, ließ 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, filtrierte durch einfache Lage weitmaschiger Gaze, zentrifugierte und mikroskopierte den Bodensatz nach Zusatz von 10 proz. Kalilauge.

Lerche (1921) wandte für den Nachweis von Schafcoccidien die Vorschrift des Antiforminverfahrens bei Tuberkuloseuntersuchungen im Tierseuchengesetz auf die Kotuntersuchung an. Er konnte danach Sporenreifung bei Erfüllung der Sporulationsbedingungen beobachten, hält das Verfahren aber für umständlicher und nicht vorteilhafter als die Aufschwemmung des Kotes in Wasser, Filtrierung durch Gaze und Zentrifugieren des Filtrats.

Bis auf weiteres scheint die Kochsalzmethode das einfachste und billigste Verfahren.

#### Literatur.

- Ade: Coccidiose beim Rinde. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1912.  
 Aragão (1): Beobachtungen über Hämogregarinen von Vögeln. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz Fasc. 1, Tomo III. 1911.  
 — (2): Classificação dos Hemosporídios. Memorias do Instituto de Butantan Tomo I, Fasc. 2. 1918—1919.

- Balfour: Coccidiosis of African cattle. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 3, S. 429. 1910.
- Basset: La coccidiose intestinale, maladie des jeunes animaux. Bull. de la soc. cent. méd. vét. Bd. 63, S. 463. 1909.
- Bentham: Human intestinal protozoal and helminthic infections observed in Malta. Parasitology Bd. 12, Nr. 1. 1920.
- Berge: Coccidiose der Kücken. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 386.
- Blanchard: Les Coccidies et leur rôle pathogène. Causeries Scientifiques de la Soc. zool. de France 1900.
- De Bliëck und Douwes: Coccidien infektion beim Rinde. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 241.
- Blumenthal: Wa-R. und Coccidiose der Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 618.
- Boeck: A rapid method for the detection of protozoan cysts in mammalian faeces. Univ. of California publication in Zoology Bd. 18, S. 145. 1917.
- Bornhauser: Lebercoccidiose beim Hunde. Jnaug.-Diss. Bern 1912.
- Braun: Die tierischen Parasiten des Menschen. I. Teil. 5. Aufl. 1915.
- Broughton-Alcock and Thomson: Eimeria oxyspora, Dobell 1919, found in a specimen of human faeces in England. Proc. of the roy. soc. med. Bd. 15, Nr. 4, Sect. Trop. Dis. S. 1. 1922.
- Brug (1): Coccidiose bij den mensch. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch-Ind. Bd. 62, S. 363. 1922.
- (2): Quelques observations sur les protozoaires, parasites intestinaux de l'homme et des animaux. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 15, S. 132. 1922.
- Brumpt: Protozoaires et Helminthes des selles aux Armées. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 81, S. 1044. 1918.
- Bugge und Heinke: Über das Vorkommen von Coccidien beim Meerschweinchen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 41.
- Bugge, Warringsholz und Sieg: Vorkommen der roten Ruhr des Rindes in der Provinz Schleswig-Holstein. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 769.
- Calcaterra: Sulla reazione di Wassermann nel siero di coniglio non sifilitico e sulla licitina come antigene. Ann. dell' istit. Maragliano Bd. 4, S. 238. 1910.
- Cauchemez: Fréquence de la Coccidie du porc. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 14, Nr. 10. 1921.
- Clarke: A Study of Coccidia met with in mice. Quart. journ. of microscop. science Bd. 37. 1895.
- Cole and Hadley: Blackhead in turkeys. A study in avian coccidiosis. Agricult. Exp. Station Rhode Island State College. Kingston. bull. Bd. 141. 1910.
- Connal and Young: A case of human Coccidiosis in Nigeria. Transact. of the trop. med. and hyg. Bd. 16, S. 90. 1922.
- Cragg: Observations on dysentery cases from Mesopotamia. Indian. journ. of med. research. Bd. 5, S. 301. 1917.
- Curson: Coccidiosis of the fowl. Journ. of the dep. of agric. Union of South-Africa 1920.
- Dégoix: Contribution à l'étude de la coccidiose intestinale des jeunes bovins. Rev. gén. méd. vét. Toulouse. 1904.
- Dobell (1): Incidence and treatment of entamoeba histolytica-infection at Walton Hospital. Brit. med. journ. Bd. 2, S. 612. 1916.
- (2): Reports upon investigations in the United Kingdom of dysentery cases received from the Eastern Mediterranean. I. Amoebic Dysentery and the protozoological investigation of cases and carriers. Med. res. comm. special Report Series Nr. 4, London 1917.
- (3): A Revision of the Coccidia parasitic in Man. Parasitology Bd. 11, Nr. 2. 1919.
- (4): A report on the occurrence of intestinal protozoa in the inhabitants of Britain. Spec. Rept., Ser. 59, Med. Res. Council, London 1921.
- (5): A Note on the New Species of Eimeria found in Man by Dr. E. P. Snijders. Parasitology Bd. 12, Nr. 4. 1920.
- Dobell and O'Connor: The intestinal Protozoa of man. 1921.
- Dobell and Stevenson: The Protozoological findings. Appendix to Medical Research Committee Special Report Nr. 5, London 1917.
- Doflein: Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena 1901.

- Ducloux: Sur une coccidiose intestinale du boeuf en Tunisie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 59. 1905.
- Douwes (1): Coccidien des Schafes und des Schweines. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 527.
- (2): Bijdrage tot de kennis van enkele Darmprotozoen der huisdieren in het bijzonder bij schaaap en varken. I. D. Tierärztl. Hochschule Utrecht 1921.
- Eckardt: Über Coccidiosis intestinalis beim Geflügel. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1903, S. 177.
- Eimer: Über die ei- oder kugelförmigen sog. Psorospermien der Wirbeltiere. Würzburg 1870.
- Fantham: Experimental studies on avian coccidiosis, especially in relation to young grouse, fowls and pigeons. Proc. zool. soc. London 1910, S. 708.
- (2): The morphology and life-history of *Eimeria avium*. Proc. zool. soc. London 1910, S. 672.
- (3): Some parasitic protozoa of man and their probable evolution. Med. Journ. of South Africa Bd. 13, S. 33. 1917.
- Felsenthal und Stamm: Veränderungen in der Leber und Darm bei der Coccidienkrankheit der Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 132, S. 36. 1893.
- Fiebiger (1): Studien über die Schwimmblasencoccidien der Gadus-Arten. Arch. f. Protistenk. Bd. 31, S. 95. 1913.
- (2): Über Coccidien der Schwimmblase der Gadus-Arten. Ann. d. k. u. k. naturhist. Hofmuseums. 1907.
- Fink: Sur la physiologie de l'épithélium intestinal. Thèse de méd. Strasbourg 1854, Nr. 24, S. 17.
- Flad: Über die Coccidiose der Kaninchen. Inaug.-Diss. Gießen 1920.
- Gallagher: Coccidia as a cause of „quail disease“. Journ. of the Americ. vet. med. assoc. Bd. 59, S. 85. 1921.
- Galli-Valerio (1): Parasitologische Untersuchungen und Beiträge zur parasitologischen Technik. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Orig. Bd. 86, S. 346. 1922.
- (2): Parasitologische Untersuchungen und parasitologische Technik. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Orig. Bd. 76, S. 511. 1915.
- (3): Notes de parasitologie et technique parasitologique. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 61, S. 294. 1919.
- Gérard, Le cycle évolutif d'une nouvelle coccidie aviaire, *Eimeria bracheti*. Arch. f. Protistenk. Bd. 29, Seite 193, 1913.
- Grosse: Untersuchungen über die Wirkung von Desinfektionsmitteln auf Coccidien nebst Beobachtungen über Verbreitung und Biologie der Coccidien bei den kleinen Haustieren. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 414.
- Guillebeau (1): Über das Vorkommen von *Coccidium oviforme* bei der roten Ruhr des Rindes. Mitt. naturf. Ges. Bern 1893.
- (2): Parasitisches Vorkommen von *Eimeria stiedae* (Lindemann) in der Leber des Hundes. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 58, S. 596. 1916.
- Hadley (1): Studies in avian coccidiosis. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., Bd. 50, S. 348. 1909; Bd. 56, S. 522. 1910.
- (2): *Eimeria avium*: a morphological study. Arch. f. Protistenk. Bd. 23, S. 7. 1911.
- Hadley and Amison: Further studies on blackhead in turkeys. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., Bd. 58, S. 34. 1911.
- Hall: The animal Parasites of Foxes. With Notes on Treatment and Prophylaxis. Amer. Fox and Fur Farmer Bd. 1, S. 12. 1921.
- Hall and Vigder: Canine Coccidiosis, with a Note Regarding other Protozoan Parasites from the Dog. Journ. of Americ. vet. med. assoc. Apr. Bd. 53, S. 64. 1918.
- Haughwout (1): The teaching of protozoology to medical students. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 68, S. 1470. 1917.
- (2): Note on a case of human infection with *Isospora hominis* probably originating in the United States. Parasitology Bd. 8, S. 45. 1921.
- (3): A case of Human Coccidiosis detected in the Philippine Islands, with Remarks on the Development and Vitality of the Cysts of *Isospora hominis* (Rivolta). Philippine Il. Sc. Bd. 18, S. 449. 1921.

- Haughwout (4): Coccidiosis in Man as a Possible Sanitary Problem in the United States. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 77, S. 940. 1921.
- (5): Infections with coccidium and Isospora in animals in the Philippine Islands and their possible Clinical Significance. Phil. Journ. Sc. (Sec. B) Bd. 13, S. 79.
- Heindl: Beiträge zur Histologie der Coccidiosis der Kaninchenleber. Inaug.-Diss. Bern 1910.
- Hess: Die rote Ruhr des Rindes. Schweiz. Arch. f. Tierheilk. Bd. 34, S. 105. 1892.
- Honeker: Zum Lämmersterben in den Aufzuchtstationen und anderwärts. Münch. tierärztl. Wochenschr. 1918, S. 385.
- Hoste: La coccidiose des poussins. Ann. méd. vétér. Année 62, S. 476. 1913.
- Hueter (1): Menschliche Darmcoccidiose. Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 730.
- (2): Darmcoccidiose beim Menschen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 30, S. 675. 1920.
- (3): Darmcoccidiose beim Menschen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 31, S. 432. 1921.
- Jervis: Bovine coccidiosis. Amer. vet. rev. Bd. 44. 1914.
- Jollos: Coccidiosen. Handb. d. path. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann. 2. Aufl., Bd. 7, S. 711. 1913.
- Jowett: Coccidiosis of the fowl and calf. Journ. comp. path. and therap. Bd. 24, S. 207. 1911.
- Jürgens: Erkrankungen durch Protozoen. Berl. klin. Wochenschr. 1895, S. 331.
- Karsten: Über das Vorkommen der Coccidiosis bei Ziegen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 84.
- Kofoid, Kornhauser and Plate: Intestinal Parasitism Overseas and Home Service Troops of the U. S. Army. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 72, S. 1721. 1919.
- Kofoid and Swezey: On the prevalence of carriers of Entamoeba dysenteriae among soldiers returned from overseas service. New Orleans med. surg. journ. Bd. 73, S. 4. 1920.
- Kuczinski: WaR. und Coccidiose der Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr. 1921.
- Kumm: Zur Epidemiologie der Schafcoccidiose. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 318.
- Labbé (1): Sporozoa. Tierreich. 5. Lieferung. 1899.
- (2): Sur les Coccidies des oiseaux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 117, S. 407. 1893.
- Laveran: Sur les modes de reproduction d'Isospora lacazei. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 5, S. 1139. 1898.
- Lehmann: Inaug.-Diss. Bern 1912.
- Lerche (1): Die Coccidiose der Schafe. Inaug.-Diss. d. tierärztl. Hochschule Hannover 1920.
- (2): Die Coccidiose der Schafe. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 228 u. 489.
- (3): Die Coccidiose der Schafe. Arch. f. Protistenk. Bd. 42, S. 380. 1921.
- Leuckart: Die Parasiten des Menschen. Bd. 1, Abt. 1, 2. Aufl. S. 255. 1879—86.
- Lucet (1): Recherches expérimentales sur la Coccidiose du lapin domestique. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Paris, Bd. 157, S. 1091. 1913.
- (2): Transmission expérimentale du Coccidium oviforme du lapin domestique. Bull. de la soc. cent. méd. vét. Bd. 67, S. 446. 1913.
- Lühe: Über Geltung und Bedeutung der Gattungsnamen Eimeria und Coccidium. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., Bd. 31, S. 771. 1902.
- Marcuse: Wassermansche Reaktion und Coccidiose beim Kaninchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., Bd. 87, S. 355. 1921.
- Marotel: Coccidiose et Coccidies chez la Chèvre. Bull. de la soc. centr. méd. vét. Bd. 60, S. 373. 1906.
- Martin (1): Über Darmcoccidiose bei der Hausziege. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1907, S. 6.
- (2): Sur une Coccidiose de la Chèvre. Rev. vét. Bd. 37 (69), S. 263. 1912.
- Massaglia: Sulla patogenesi della diarrea rossa dei vitelli. Boll. soc. med. chir. di Modena, Bd. 13. 1910—1911.
- Mayer: Die Coccidiose bei Hunden. Deutsch.-Österr. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 89.
- Mesnil: Les travaux récents sur les Coccidies. Bull. de l'inst. Pasteur Bd. 1, Nr. 12. 1903.
- Metzner: Untersuchungen an Coccidium cuniculi. Arch. f. Protistenk. Bd. 2, S. 13. 1903.

- Meyer: Ein Beitrag zur Verbreitung und Bedeutung der Geflügelcoccidiose. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 193.
- Meyer and Crocker: Some experiments on medical treatment of coccidiosis in chickens. Americ. vet. rev. Bd. 43, S. 497. 1913.
- Montgomery (1): Gastro-Enteritis-Coccidiosis of cattle. The vet. record Bd. 22, S. 1145. 1910.
- (2): Coccidiosis of cattle in East Africa. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 3, S. 293. 1910.
- (3): Ann. Rep. of the Veterinary Pathologist for the year 1909—1910, 1910—1911. East Africa Protectorate. Nairobi. 1912.
- Morse: White diarrhea of chicks, with notes on Coccidiosis in birds. U. S. Department of Agriculture. Bur. of animal ind. Circ. Bd. 128. 1908.
- Moussu et Marotel (1): Sur une coccidiose intestinale du Mouton. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 1087. 1901.
- (2): La coccidiose du Mouton et son parasite. Arch. paras. Bd. 6, S. 82. 1902.
- Müller: Über das Vorkommen von Coccidien und Schizonten bei gesunden Rindern. Inaug.-Diss. Leipzig 1914.
- Newham and Robertson: A case of *Isospora hominis* (Rivolta) Dobell, probably contracted in Durban, South Africa. Journ. trop. med. and hyg. 1922, S. 344.
- Nieschulz (1): Over de betrekking tusschen het duiven — en kippen — coccidium. Tijdschr. v. Diergeneesk. Bd. 48, S. 707. 1921.
- (2): Beiträge zur Kenntnis der Gattung *Eimeria*. Arch. f. Protistenk. Bd. 44. 1922.
- (3): Über die Benennung des Schweinecoccids. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 88, S. 379. 1922.
- Noc: Nouveau cas de Coccidiose intestinale humaine à *Isospora*. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 13, S. 785. 1920.
- Nöller (1): Neuere Forschungen auf dem Gebiet der Blutparasiten unter den Sporozoen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 24, S. 353. 1920.
- (2): Kleine Beobachtungen an parasitischen Protozoen. Arch. f. Protistenk. Bd. 41. 1920.
- (3): Die Bekämpfung der parasitischen Erkrankungen unserer Haustiere unter bes. Berücksichtigung der neuen Heilverfahren. Deutsche landwirtschaftl. Gesellschaft 1921.
- (4): Über einige wenig bekannte Darmprotozoen des Menschen und ihre nächsten Verwandten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 25, S. 35. 1921.
- (5) Die wichtigsten parasitischen Protozoen des Menschen und der Tiere. 1922.
- Nöller und Frenz: Zur Kenntnis des Ferkelcoccids und seiner Wirkung. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 1.
- Nöller und Otten: Die Kochsalzmethode bei der Untersuchung der Haustiercoccidien. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1921, S. 481.
- Nöller, Schürjohann und Vorbrod: Zur Kenntnis der Ziegen- und Schafcoccidiose. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1922, S. 193.
- O'Connor: Intestinal protozoa found during acute intestinal conditions amongst members of the egyptian expeditionary force 1916—17. Parasitology Bd. 11, S. 23. 1919.
- Ott: Enteritis coccidiosa bovis. Tierärztl. Rundschau 1914, S. 15.
- Ottolenghi und Pabis: Chemotherapieversuche bei Kaninchencoccidiose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 69, S. 538. 1913.
- Pfeiffer, L.: Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Auflage 1891.
- Pfeiffer, R.: Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1892.
- Phisalix: Coccidiose observée chez deux Crotales de la menagerie des Reptiles du Museum d'Histoire naturelle de Paris. Bd. 12, S. 11. 1919.
- Plehn: Frösche als Überträger einer Karpfenkrankheit. Allg. Fischerei-Ztg. 1920, S. 241.
- Porter: A survey of the intestinal Entozoa both protozoal and helminthic, observed among natives in Johannesburg from June to November 1917. Publ. South-Africa Institute for Med. Res. Nr. 11. 1917.
- Railliet: La coccidiose intestinale ou dysenterie coccidienne des bovins. Recueil méd. vétér. 1919, S. 5.
- Railliet et Lucet (1): Une nouvelle maladie parasitaire de l'Oie domestique, déterminée par des Coccidies. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Ser. 9 (2), S. 293. 1890.

- Railliet et Lucet (2): Observations sur quelques Coccidies intestinales. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 660. 1890.
- (3): Note sur quelques espèces de Coccidies encore peu étudiées. Bull. Soc. Zool. France Bd. 16, S. 246. 1891.
- Rautmann: Ein Beitrag zur Coccidiose der Hasen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 193.
- Reich: Das Kaninchencoccid *Eimeria stiedae* nebst einem Beitrage zur Kenntnis von *Eimeria falciformis*. Arch. f. Protistenk. Bd. 28, S. 1. 1913.
- Reichenow (1): *Karyolysus lacertae*, ein wirtswechselndes *Coccidium* der Eidechse *Lacerta muralis* und der Milbe *Liponyssus saurarum*. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 45. 1913.
- (2): Die Coccidien. In: Prowazek-Nöller, Handb. d. path. Protozoen Bd. 3, S. 1136. 1920.
- Reichenow und Schellack: Streitfragen in der Coccidienforschung. Zool. Anzeiger Bd. 39. 1912.
- Rettger: Fatal septicemia in Young chicks or „white diarrhea“. Journ. of med. research. N. S. Bd. 13, S. 277. 1908.
- Rivolta (1): Dei Parassiti Vegetali. Torino 1873.
- (2): Sopra alcune specie di Tenie delle pecore e sopra speciali cellule oviformi dei villi del cane e del gatto. Pisa 1874.
- (3): Ancora delle cellule oviformi e specialmente di quelle con nucleo in segmentazione dei villi del cane. S. 85. Pisa 1877.
- (4): Della gregarinosi dei polli e dell' ordinamento delle gregarine e dei psorospermi degli animali domestici. Lombard. Giorn. Anat. Fisiol. Patol. Anim. Pisa, anni 1877—1878 und: Studi fatti nel gabinetto di Anat. Pathol. R. Scuola sup. veter. S. 57. Pisa 1879.
- (5): Delle cellule oviformi dei villi del cane. Studi fatti nel gabinetto di Anat. pathol. R. scuola sup. veter. S. 42 u. 85. Pisa 1877.
- Rixford and Gilchrist: Two cases of protozoan (coccidioid) infection of the skin and other organs. John Hopkins Hosp. Rep. I, S. 209. 1896.
- Roche: Intestinal protozoa in Saloniki war area. Lancet Bd. 1, S. 297. 1917.
- Rudowsky: Die Coccidiose der Wanderratte (*Mus decumanus* Pall.) und ihre Beziehung zur Kaninchencoccidiose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 87, S. 427. 1922.
- Sampson: Coccidiosis in the horse. Veterinary Record. Bd. 30, S. 131. 1917.
- Sangiorgi: Coccidiosi renale ed intestinale nell' uomo da „*Isospora bigemina*“. Pathologica 1918, Nr. 225.
- Schaudinn (1): Über den Generationswechsel der Coccidien und die neuere Malariaforschung. Sitzungsber. Ges. Naturf. Freunde. S. 159. Berlin 1899.
- (2) Der Generationswechsel bei Coccidien und Hämosporidien. Eine Zusammenfassung der neueren Forschungsergebnisse. Zool. Zentralbl. Bd. 6, Seite 765, 1899.
- (3): Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. Zool. Jahrb. Anat. Bd. 13, S. 197. 1900.
- (4): Studien über krankheitserregende Protozoen. I. *Cyclospora caryolytica*. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 18, S. 378. 1902.
- Schaudinn und Siedlecki: Beiträge zur Kenntnis der Coccidien. Verh. d. Deutschen Zool. Ges. 1897, S. 192.
- Schneider: Sur les psorospermies oviformes ou Coccidies, espèces nouvelles ou peu connues. Arch. Zool. exper. et génér. Paris, Ser. 1, Bd. 9, S. 387. 1881.
- Schuberg (1): Die Coccidien aus dem Darm der Maus. Verh. Nat. Med. Verein. Heidelberg. N. F. Bd. 5. 1895.
- (2): Über Coccidien des Mäusedarms. Sitz.-Ber. Phys. med. Ges. Würzburg 1892.
- Schultz: Coccidiosis in Cattle and carabaos. Journ. of infect. dis. Bd. 17, S. 95. 1915.
- Simond: L'évolution des Sporozoaires du genre *Coccidium*. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 11, S. 545. 1897.
- Sjöbring: Beiträge zur Kenntnis einiger Protozoen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., Bd. 22, S. 675. 1897.

- Smith (1): Some observations on Coccidia in the renal epithelium of the Mouse. Journ. compar. med. a. surg. 1889.
- (2): A protective reaction of the host in intestinal coccidiosis of the rabbits. Journ. of med. research. S. 407. 1910.
- (3): Aberrant intestinal protozoan parasites in the turkey. Journ. of exp. med. Bd. 23, S. 293. 1916.
- Smith and Graybill: Coccidiosis in young calves. Journ. of exp. med. Bd. 28, S. 89. 1918.
- Smythe: Bovine coccidiosis in Cornwall. Vet. journ. Bd. 69.
- Snijders (1): Verslag van de vergadering van de afdeeling Sumatra's Oostkust van 7. April 1920. Geneesk. tijdschr. J. v. Nederlandsch Ind. Bd. 60, S. 110. 1920.
- (2): On the Cysts of a Hitherto Undescribed Species of Eimeria in Human Stools. Parasitology Bd. 12, S. 427. 1920.
- Spiegel (1): Beiträge zur Pathologie der Schafcoccidiose und zur Entwicklung des Schafcoccidiums. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere Bd. 24, Heft 4.
- (2): Zum Vorkommen der Coccidiose bei Ziegen nebst einigen Bemerkungen über die Biologie der Coccidien und die Bekämpfung der Coccidiosen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 451.
- (3): Nierencoccidiose bei Hausgänsen. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere 1921, S. 263.
- Stevenson: Coccidiosis of the intestine in the goat. 4. Report Wellcome Trop. Res. Labor. Bd. A, S. 355. 1911.
- Stiles: Review of recent publications in medical zool. IV. Cocc. bigeminum Stiles 1891. Journ. comp.-med. and vet. arch. Bd. 13, S. 559. 1892.
- Storch: Coccidienruhr bei zwei Stieren. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1905, S. 764.
- Ströse: Über die Bekämpfung der Coccidiose der Fasanen. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1915, S. 357.
- Sustmann (1): Die Kaninchencoccidiose und deren Behandlung. Münch. tierärztl. Wochenschrift 1914, S. 1001.
- (2): Die Coccidiose als Ursache des Jungtiersterbens unter den Kaninchen. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1917, S. 375.
- Swellengrebel: Zur Kenntnis der Entwicklungsgeschichte von Isospora bigemina. Arch. f. Protistenk. Bd. 32, S. 379. 1914.
- Thomson and Robertson: A case of human infection with Eimeria oxyspora, Dobell 1919. Journ. of trop. med. a. hyg. Bd. 25, S. 369. 1922.
- Türk: Über einen Fall von Verseuchung der Milch durch Coccidium oviforme und Bacterium coli var. dysentericum. Hyg. Rundschau 1914, S. 1181.
- Velu: La Coccidiose de la Chèvre au Maroc et le parasitisme latent de Eimeria arloingi. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 12, S. 298. 1919.
- Virchow: Helminthologische Notizen. 4. Zur Kenntnis der Wurmknoten. Virchows Arch. d. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 18, S. 523. 1860.
- Vogel: Enteritis coccidiosa bovis. Tierärztl. Rundschau Bd. 19. 1913.
- v. Wasielewski (1): Über geißeltragende Coccidienkeime. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., Bd. 24. 1898.
- (2) Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. Heft 1. Coccidien. Leipzig 1904.
- (3): Pathogene tierische Parasiten. Handb. d. Hygiene von Rubner, Gruber, Ficker, Bd. 3, 3. Abt. 1913.
- Weidman: Coccidium bigeminum Stiles in swift Foxes. Habital Western U. S. Journ. comp. path. and ther. Bd. 28, S. 320. 1915.
- Wenyon (1): Observations on the common intestinal Protozoa of Man; their diagnosis and pathogenicity. Journ. roy. army med. Corps Bd. 25, S. 600. 1915.
- (2): Another human Coccidium from the Mediterranean war area. Lancet, Teil 2, S. 1404. 1915.
- (3): The development of the oocyst of the human Coccidium. Lancet, Teil 2, S. 1296. 1915.



- Wenyon (4): Observations on the common intestinal protozoa of man, their diagnosis and pathogenicity. *Lancet*, Teil 2, S. 1173. 1915.
- (5): The protozoological findings in 556 cases of intestinal disorder from the Eastern Medianean war area. *Journ. roy. army med. corps*. Bd. 26, S. 445. 1916.
- Wenyon and O'Connor (1): Human intestinal Protozoa in the near East. London, J. Bale Sons and Daniellson for the Wellcome Rureau of Sc. Res. 1917.
- (2): An inquiry into some problems affecting the spread and incidence of protozoal infections Part. II. *Journ. roy. army med. corps* Bd. 28, S. 346. 1917.
- Woodcock: Notes on the protozoan parasites in the excreta. *Brit. med. journ.* Bd. 2, S. 704. 1915.
- Woodcock and Penfold: Further notes an protozoan infectious occuring at the King George Hospital. *Brit. med. journ.* Bd. 1, S. 40. 1916.
- Zapfe: Zur Kenntnis der Coccidiose des Hundes. Inaug.-Diss. Tierärztliche Hochschule Berlin 1923.
- Zschesche (1): Die wichtigsten Krankheiten der jungen Fasanen. *Dtsch. Jägerztg.* Bd. 64, S. 345. 1914.
- (2): Bemerkungen zur Entwicklung von *Eimeria subepithelialis*. *Zool. Anz.* Bd. 44, S. 67. 1914.
- Zschokke: Beobachtungen über die rote Ruhr. *Schweiz. Arch. f. Tierheilk.* Bd. 34, S. 1. 1892.
- Züblin: Beitrag zur Kenntnis der roten Ruhr des Rindes. *Schweiz. Arch. f. Tierheilk.* Bd. 50, S. 123. 1908.
- Zürn: Die kugel- und eiförmigen Psorospermien als Ursache von Krankheiten bei Haustieren. Leipzig 1878, S. 23.

# VI. Das Koch-Weekssche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus.

Von

M. Knorr-Erlangen.

## Inhalt<sup>1)</sup>.

	Seite
Einleitung . . . . .	351
A. Ätiologie . . . . .	351
B. Bakteriologisches . . . . .	353
1. Gestalt und Färbbarkeit . . . . .	353
a) In Sekretastrichen. S. 353. — b) In Kulturastrichen. S. 355.	
2. Nährmittelsprüche . . . . .	358
a) Agargehalt. S. 358. — b) Seröse Flüssigkeiten. S. 358. — c) Das Hämoglobin. S. 359. — d) Erklärungsversuche für optimale Nährböden. S. 360.	
3. Das Ammenwachstum . . . . .	362
a) Verwertung zur Differentialdiagnose der hämoglobinophilen Keime. S. 362. — b) Technik. S. 363. — c) Ammenwachstum auf Blutnährböden mit lebenden Ammen. S. 364. — d) Ammenwachstum auf blutfreien Nährmitteln mit lebenden Ammen. S. 364. — e) Versuche mit abgetöteten Keimen auf bluthaltigen Nährmitteln. S. 366. — f) Versuche mit abgetöteten Keimen auf blutfreien Nährmitteln. S. 367. — g) Art der Ammen. S. 367. — h) Erklärungsversuche des Ammenwachstums. S. 368.	
4. Die Temperatur und das Auftreten von Wachstum . . . . .	371
5. Chemische Leistungen . . . . .	372
6. Die Kolonieförmigkeit . . . . .	373
C. Serodiagnostik . . . . .	374
a) Die Normalagglutination. S. 375. — b) Agglutinationsversuche mit K.-W.-B.- und I.-B.-Kaninchenserum. S. 375. — c) Präcipitationsversuche. S. 376. — d) Die Gruber-Widalsche Reaktion mit K.-W.-B.- und I.-B.-Stämmen bei sicheren Influenzkranken. S. 376. — e) Die Gruber-Widalsche Reaktion mit K.-W.-B.- und I.-B.-Stämmen bei sicheren K.-W.-Kranken. S. 376.	
D. Tierversuche mit K.-W.-B. und aus dem Auge gezüchteten I.-B. . . . .	376
1. Nicht am Auge ausgeführte Tierversuche . . . . .	376
2. Augeninfektionen . . . . .	379
a) Bindehautinfektionen . . . . .	379
b) Impfungen in die vordere Kammer, Glaskörper und Hornhaut von Kaninchen	381
c) Impfungen in die vordere Kammer von Kaninchen, die bereits eine Infektion überstanden hatten . . . . .	381

<sup>1)</sup> Die gesamte Literatur ist am Schlusse der Arbeit alphabetisch zusammengestellt. Bei mehreren Publikationen eines Autors entsprechen die hinter den Namen angebrachten Ziffern den korrespondierenden Nummern der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten des Autors. — K.-W.-B. = Koch-Weekssches Bacterium. I.-B. = Influenzabacillus.

	Seite
E. Die Epidemiologie der K.-W.-Bindehauterkrankung. . . . .	382
1. Entstehung und Verbreitung. S. 382. — 2. Jahreszeitliches Vorkommen. S. 384. — 3. Geschlecht. S. 385. — 4. Alter. S. 385. — 5. Die Übertragung des Keimes. S. 385. — a) Indirekte Übertragung: Lebensdauer und Widerstandsfähigkeit. S. 385. — Die Badconjunctivitis. S. 386. — Die Epidemien in Kasernen. S. 387. — Fliegen als Überträger. S. 387. — b) Direkte Übertragung: Die Tröpfcheninfektion. S. 387. — c) Das Dauerträgertum. S. 387. — 6. Die Bekämpfung der Epidemien. S. 388. — 7. Klinisches. S. 388.	
F. K.-W.-B.- und I.-B.-Epidemien. Ihr Zusammenhang und ihre Entstehung . . . . .	389
Schlußwort . . . . .	391

## Einleitung.

Die Influenzaforschung ist von R. Pfeiffer und P. Hübschmann im letzten Band der Ergebnisse erschöpfend dargestellt worden. P. Hübschmann berichtet nun auf S. 47: „Aber es gibt auch noch andere, für den Menschen unter Umständen pathogene hämoglobinophile Bacillen. Insbesondere muß an den K.-W.-B. erinnert werden. Die Tatsache, daß von diesem Bacillus erzeugte Bindehautkatarrhe in weitem Maße mit Influenzaerkrankung parallel gingen, darf auf keinen Fall in Vergessenheit geraten.“ Zur Ergänzung dieser Arbeiten schien deshalb eine kritische Studie über den K.-W.-Bindehautkatarrh angezeigt, um so mehr als die letzte zusammenfassende Arbeit von Axenfeld die Literatur nur bis zum Jahre 1912 berücksichtigt und in der Zwischenzeit zahlreiche Arbeiten über diese im Influenzaproblem immer mehr Bedeutung gewinnende Erkrankung vorliegen.

Im folgenden soll versucht werden, eine kritische Zusammenfassung über alle Arbeiten unter besonderer Berücksichtigung der Stellung des K.-W.-B. = *Bac. ägyptiacum* (Lehmann und Neumann) zum Pfeifferschen Influenzabacillus zu bringen. Es ist selbstverständlich, daß es schwer ist, wenn man selbst seit 1½ Jahren über diese Frage gearbeitet hat, den Stil des Referats stets zu wahren.

## A. Die Ätiologie.

Im Gaffkyschen Bericht „Über die Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Ägypten und Indien entsandten Kommission“ findet sich in der Anlage 6 S. 62 die von vielen Autoren angeführte, aber scheinbar nur von wenigen eingesehene Stelle über den akuten Bindehautkatarrh und seine bakterielle Ursache: „Von stärker sezernierenden Bindehautentzündungen kommt in Ägypten neben der an Häufigkeit überwiegenden blennorrhöischen noch eine Form vor, welche ein fast rein schleimiges Sekret liefert und klinisch von jener wohl zu unterscheiden ist. Sie gilt als weniger kontagiös, gehört aber unzweifelhaft ebenfalls in die Gruppe der infektiösen Entzündungen. Bei einer Reihe von Untersuchungen, welche von dem Führer der Kommission (R. Koch) im griechischen Hospital ausgeführt wurden, ergab sich nun das sehr interessante Resultat, daß in dem Sekret jener beiden wichtigsten Formen der ägyptischen Ophthalmie mit großer Regelmäßigkeit zwei ganz verschiedene Arten von Mikroorganismen gefunden wurden. In den blennorrhöischen Fällen ließen sich nämlich bei der

mikroskopischen Untersuchung von gefärbten Deckglastrockenpräparaten regelmäßig Mikrokokken im Sekret nachweisen, welche nach Form, Anordnung und Färbbarkeit von den Mikrokokken der Gonorrhoe nicht zu unterscheiden waren, während in dem Sekret der catarrhalischen Form fast stets außerordentlich feine Stäbchen sich fanden, welche wie jene meist innerhalb der Zellen lagen und in jeder Beziehung den bekannten feinen Bacillen der Mäuseseptikämie bzw. des Schweinerotlaufes glichen.“ Weiterhin wird die Beobachtung beigefügt, daß im gleichen Sekret die feinen Stäbchen und die Gonokokken vorhanden sein können und daß bei beiden Formen der Augenerkrankungen nicht nur in den akuten, sondern auch in den chronisch verlaufenden Fällen die jeweils charakteristischen Keime nachgewiesen werden konnten. Infolge Zeitmangel wurden diese Untersuchungen, vor allem Kulturversuche, nicht weiter ausgeführt. Der Bericht schließt: „Die Untersuchungen sind indes später von Herrn Dr. Kartulis (1887) fortgesetzt worden, und es ist demselben unter anderem gelungen, den experimentellen Nachweis zu führen, daß in der Tat der Infektionsstoff der blennorrhoeischen Form identisch ist mit demjenigen der Gonorrhoe.“

Indes waren Kartulis Untersuchungen über die katarrhalische K.-W.-Bindehauterkrankung weniger glücklich. Es ist ihm sicherlich nicht gelungen, das *Bacterium aegyptiacum* in Reinkultur zu züchten, da seine Beschreibungen auf das diesen Keim häufig begleitende *Corynebacterium xerosis* passen. Er behauptet jedoch unter 6 Fällen von Impfung der menschlichen Bindehaut mit diesen Mischkulturen in einem Fall einen positiven Erfolg gesehen zu haben.

Zur gleichen Zeit erschien die Arbeit von I. E. Weeks (1): „Über den Bacillus des akuten Bindehautkatarrhs.“ Nach allem besteht kein Zweifel, daß Weeks das *Bact. aegypt.* beschrieb. Reinkulturen auf 0,5% Agar glückten ihm nicht, da alle Aussaaten durch einen keulenförmigen Keim verunreinigt waren und wiederholte Trennungsversuche sich als fruchtlos erwiesen. Es gelang Weeks aber, 16 Generationen dieser Mischkulturen fortzuführen. Wichtig ist, daß Weeks als erster mit Kulturen den akuten Bindehautkatarrh beim Menschen erzeugt hat. Er konnte zeigen, daß die keulenförmigen Bacillen, allein in den Bindehautsack gebracht, keinerlei Entzündung hervorriefen, daß dagegen die Mischkultur von den „kleinen“ und den „keulenförmigen“ Keimen das charakteristische Bild in allen 6 Fällen erzeugte. Der kleine Keim war stets so lange vorhanden, als der gelbliche Ausfluß fort dauerte. Weeks konnte auch in den obersten Epithelschichten der Bindehaut die „kleinen“ Keime nachweisen. Die Inkubationszeit wird von ihm auf ungefähr 48 Stunden geschätzt. Weiterhin weist er auch auf die „kontagiöse Natur“ dieser Form von Bindehautentzündung hin und führte zum Beweis die baldige Erkrankung des nicht geimpften Auges nach der gelungenen Infektion des gesunden an. 1890 (2) hat dann Weeks auf dem internationalen medizinischen Kongreß über „Reinkulturen“ berichtet, die jedoch grampositive Keime enthielten, was anscheinend nur auf fehlerhafte Färbung zurückzuführen war.

In einer weiteren Mitteilung aus dem Jahre 1895 (3) bespricht Weeks nochmals diese Reinkulturen und sucht an der Hand von Abbildungen zu beweisen, daß diese in jeder Hinsicht mit den inzwischen von Morax gewonnenen Kulturen übereinstimmen.

Wesentlich ist, daß es *Morax* (1a) zuerst gelang, mit Reinkulturen nach 2—3tägiger Inkubation beim Menschen die bezeichnende Krankheit mit typischem Sekretbefund hervorzurufen, da 1899 Weichselbaum und Müller sowohl die erstgelungene Reinzüchtung sowie die erstgelungene Übertragung dieser Kulturen auf die menschliche Bindehaut für sich in Anspruch nehmen und damit erst den vollen Beweis für die Pathogenität der K.-W.-B. erbracht zu haben glaubten. R. Hoffmanns Arbeit erschien erst 1900. Auch er hatte mit sicheren Reinkulturen sogar in Selbstinfektionsversuchen gezeigt, daß noch 120 Stunden alte Kulturen die charakteristischen Erkrankungen hervorrufen.

Die weitere Forschung über das Koch-Weekssche Bacterium beschäftigte sich schon mit seiner Beziehung zum Pfeifferschen Influenzabacillus. Weichselbaum und Müller wiesen zuerst auf die große Ähnlichkeit der beiden Arten hin, hielten aber an ihrer Artverschiedenheit fest. 1900 trat dann Rymowitsch, 1902 Jundell, dann 1905 Wibo, 1917 v. Nestlinger-Schmidt und neuerdings Schneider (1,2), Knorr und Knorr-Wißmann für die Artgleichheit der Koch-Weeks- und Influenzabacillen ein. Axenfeld (1), der 1912 noch den Standpunkt vertrat, daß die beiden Arten sich zwar nahestehen, aber nicht identisch sind, scheint nach der aus seiner Klinik von Wiedersheim erschienenen Arbeit die Artgleichheit der Koch-Weeks- und Influenzabacillen nicht mehr ohne weiteres abzulehnen. Wenigstens entnahm ich dies aus dem Schlußsatz: „Das letzte Wort ist in der Frage der Identität der Koch-Weeks- und Influenzabacillen noch nicht gesprochen, wenn auch die von v. Nestlinger angeführten Gründe für die Identität sehr beachtenswert sind. Weitere genauere Berichte müssen Klarheit bringen.“ Da auch wir diese Ansicht hatten, entschlossen wir uns im Frühjahr 1922, die bereits im Sommer 1921 in Erlangen vielfach festgestellte Epidemie zu studieren. Die Untersuchungen stützten sich auf 60 Koch-Weeks und 7 sichere Influenza-Reinkulturen. Die Hauptaufgabe bestand darin, die neueren Errungenschaften der Influenzaforschung beim Studium des Koch-Weeks-Keimes unter ständigem Vergleich mit dem Influenzabacillus zu berücksichtigen. Wir sind zum Schluß gekommen, daß bei dem heutigen Stande der Forschung sich nichts gegen die Gleichheit des Koch-Weeks- und Influenzabacillus vorbringen läßt, so daß wir nun eine Krankheit kennen dürften, wo der Pfeiffersche Keim ohne Mischinfektionserreger angetroffen wird.

## B. Bakteriologisches.

### 1. Gestalt und Färbbarkeit der Keime.

a) In Sekretaustriechen. Wenn auch Weeks und *Morax* diese Dinge schon eingehender berücksichtigt haben, so finden wir doch erst bei Weichselbaum und Müller eine gute Beschreibung eines Sekretaustreiches:

„Es handelt sich um einen in der Länge ziemlich wechselnden, manchmal außerordentlich kleinen, ungefähr  $0,8 \mu$  langen und daher fast wie kleinste Kokken aussehenden Keim, der manchmal besonders in diesem Kokkenstadium den Influenzabacillen gleicht. Viele Keime sind durchschnittlich  $2 \mu$  lang. Es ist fraglich, ob sie noch als Einzelkeime oder schon als fadenförmige Verbände anzusehen sind. Viele der längeren fadenförmigen Gebilde lassen allerdings nicht sehr deutliche Gliederung und Körnelung erkennen. Bezeichnend ist vor allem die Feinheit, d. h. der sehr geringe Breitendurchmesser. Sowohl die kürzeren wie längeren

Gebilde behalten immer ihre Feinheit bei und ihre Enden sind stets abgerundet. Leichte Krümmung wurde beobachtet. Die Lagerung zueinander ist ziemlich mannigfaltig. Sie kreuzen sich oder liegen zu einander parallel oder in verschiedenen Winkeln. Die weitere Eigentümlichkeit besteht darin, daß ein großer Teil von Bacillen innerhalb von Eiterkörperchen liegt. Die zwischen den Zellen bzw. geronnenem Schleim oder Fibrin vorhandenen Bacillen bilden dichte Haufen, welche nicht selten einen so bedeutenden Umfang erreichen, wie die Influenzabacillen im Sputum. Weiterhin findet man die schwache Färbbarkeit durch Carbol-fuchsin erwähnt.

Also auch hier der Hinweis auf die Ähnlichkeit der K.-W.-B. und I.-B., auf die v. Nestlinger später noch eindeutiger aufmerksam machte, nachdem bereits Jundell gezeigt hatte, daß es bei der großen morphologischen Ähnlichkeit zwischen K.-W.-B. und I.-B. unmöglich sei, auf Grund des Ausstrichpräparates eine Diagnose zu stellen. Zum gleichen Ergebnisse kamen wir. Fischzugartige Lagerung von plumpen Stäbchen, wie sie Lichtbild 2 wiedergibt und die eigentlich für I.-B. sprechen sollten, bei der Züchtung aber sichere schlanke K.-W.-Stäbchen waren, trifft man nicht selten.

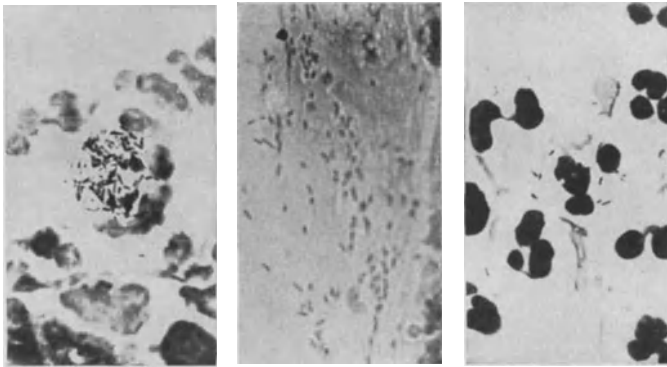


Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 1. Sekretausstrich eines K.-W.-Falles. Eine mit typischen Stäbchen vollgepfropfte Zelle. (Aus Heims Lehrbuch der Bakteriologie.)

Abb. 2. Originalausstrich von Sekret eines K.-W.-Falles mit fischzugartiger Anordnung der Stäbchen. In Kulturen während 77 Generationen typische schlanke Koch-Weeks-Stäbchen 1000 fach. (Eigenphotogramm.)

Abb. 3. Sekretausstrich eines K.-W.-Falles. L. Heim bemerkt zu diesem Photogramm: Die wenigen vorhandenen Stäbchen kommen an Kleinheit mehr den Influenzabazillen nahe. (Aus Heims Lehrbuch der Bakteriologie.)

Eigentlich ist es untersuchungstechnisch meist nicht üblich, auf Grund eines gefärbten Originalausstriches eine eindeutige Diagnose zu stellen, so daß das Eingehen auf diese Frage überflüssig erscheinen könnte. Da aber Morax, zur Nedden, Axenfeld, Rosenhauch, Tschirkowski, Schwarzkopff, Dahmann glauben, auf Grund des gefärbten Sekretausstriches die Diagnose I.-B. oder K.-W.-B. stellen zu können, mußte darauf hingewiesen werden.

Die charakteristischen gramnegativen Keime finden sich nach unseren Untersuchungen bis zum 64. Krankheitstag im Sekretausstrich. Gewöhnlich trifft man sie jedoch nur in der ersten Krankheitswoche, am sichersten in den ersten drei Krankheitstagen an. Gelegentlich liegen sie extra- oder intracellulär, gleichzeitige extra- und intracelluläre Lagerung ist die Regel. Besonders in älteren

Fällen, wenn Schleimflocken nicht fischbar sind, ist es schwer, in der Tränenflüssigkeit mikroskopisch die Keime nachzuweisen, während es züchterisch mit der von mir angegebenen Seidenfadenmethode (sterile Seidenfäden werden mit der Pinzette in die Übergangsfalte eingelegt und nach Durchtränkung verimpft) ohne weiteres gelang; auch in solchen Fällen, wo im Ausstrich Keime nicht gefunden wurden. Die Überlegenheit der Seidenfaden- gegenüber den bisherigen Entnahmemethoden erklärt sich durch die Untersuchungen Lindners; er fand, daß sich die K.-W.-B.-Keime fast ausschließlich in den 2 obersten Epithelschichten und vorwiegend in den weniger abwehrfähigen Plattenepithelzellen der Augapfelbindehaut halten; ferner daß in gewissen Fällen, wo man im Sekret wenig Keime antrifft, ein Verfilzen der Keime untereinander und ein Festhaften an der Bindehaut angenommen werden muß. Beachtenswert ist die weitere Feststellung, daß im Beginn der Erkrankung das Sekretpräparat negativ sein kann, weil ein Herdcharakter der Erkrankung besteht; nur von geeigneten Stellen gewonnene Epithelabstriche wiesen reichlich Keimbewucherung auf. Es ist somit lediglich auf Grund der Sekretbefunde kaum möglich zu entscheiden, ob eine spezifische Infektion oder gar, ob eine Koch-Weeks- oder Influenza-Bindehautentzündung vorliegt.

Die im Originalausstrich so oft betonte Sicherheit in der Diagnosestellung wird im allgemeinen von einer Unsicherheit verdrängt, wenn die Gestalt des K.-W.-B. aus Züchtungen besprochen wird.

**b) In Kulturausstrichen.** R. Hoffmann findet die Morphologie der Bacillen nicht einheitlich, neben ganz kurzen wurden längere Stäbchen sogar einzelne Fäden gefunden. Kamen erwähnt bedeutende Übereinstimmung von K.-W.-B. und I.-B. Müller kam beim Versuch, seinen Trachombacillus (= I.-B.) der Gestalt aus Kultur nach von K.-W.-B. zu unterscheiden, sehr in Unsicherheit und gibt Differenzierungsmöglichkeiten an, die nicht haltbar sind, z. B. der Trachombacillus ist  $0,25 \mu$  breit, der K.-W.-B. nur  $0,2 \mu$ ! Jundell, ein langjähriger Influenzaforscher, findet keinen konstanten Unterschied zwischen K.-W.-B. und I.-B. und nur die gleichzeitige Influenzaepidemie veranlaßte zur Diagnose Influenzabindehautkatarrh. Rymowitsch fand in jeder Hinsicht Übereinstimmung zwischen I.-B. und K.-W.-B. Luerssen glaubt, die K.-W.-B. seien nicht so scharf von den Müllerschen zu unterscheiden. Wibo meint, daß K.-W.-B. und I.-B. die größte Übereinstimmung in jeder Hinsicht zeigen. Nach Reiss ergaben vielfach Untersuchungen keinen Unterschied zwischen K.-W.-B. und Müllerschen Bacillen (= I.-B.). Pesch fand die Unterschiede schlank für K.-W.-B. und plump für I.-B. nur in den ersten Generationen, später verloren sie sich. Nach Hammerschmidt zeigen sich die I.-B. häufig als feinere längere Stäbchen, andererseits nehmen die K.-W.-B. vielfach kürzere, fast kokkenartige Formen in Kulturen an. Dahmann berichtet, daß durch Züchtung der K.-W.-B. seine Gestalt ein wenig ändert.

Die Untersuchungen von v. Nestlinger, Pichler, Wiedersheim, Schneider, Knorr, Knorr und Wißmann haben nun ergeben, daß wir bei der K.-W.-Bindehautentzündung zwei gestaltlich unterscheidbare Typen finden: die häufigeren schlanken, also die gewöhnlich als typisch bezeichneten K.-W.-B.-Stämme und die kurzenseltenen an Kokkobacillen also I.-B. erinnernden Stämme. Sowohl Schneider wie wir berichteten

ferner von einem extrem langfädigen Stamm. Nach Schneider war die Möglichkeit, daß zwei Arten im Sekret vorhanden waren, ausgeschlossen, da der Stamm, der einmal die kokkobacilläre Form hatte, sie durch weitere Generationen behielt und das Gleiche für die typische schlanke Form gilt. Einmal schlug jedoch eine kurze Form später in eine typische um, blieb aber dann typisch. In diesem Punkt stimmten unsere Untersuchungen mit denen Schneiders nicht überein, vielleicht deshalb, weil unsere Stämme in 60 ja teilweise sogar schon in 80 Generationen weitergeführt waren. Es zeigte sich, daß sich zwar im allgemeinen die kokkobacilläre Form zu erhalten sucht, aber trotzdem die Ausnahmen, wie sie Schneider nur in einem Fall sah, häufiger vorkommen und auch wiederum Rückschläge in die alte Form zu beobachten sind. Unser extrem langer Stamm behielt in 28 Generationen auf Blut- und Levinthalplatten sein fadenförmiges Aussehen, um in der 29. Generation als typischer K.-W.-Stamm zu erscheinen und bis heute diese Form zu bewahren.

Kokkobacilläre Stämme, die sich in den ersten Überzüchtungen stets formbeständig gezeigt hatten, machten bei längeren Fortführungen oft Seitensprünge zum schlanken typischen K.-W.-B., konnten aber auch in der übernächsten Generation schon die ursprüngliche Form wieder haben. Vereinzelt nahmen zwar auch schlanke Stäbchen die Kokkobacillenform an, verloren sie jedoch bald wieder. Influenzastämme verhielten sich wie die kurzen K.-W.-B.-Stämme, die, einen Fall ausgenommen, von Dauerausscheidern oder Säuglingen stammten. Bei zwei von ihnen waren bei den ersten Abimpfungen typisch schlanke Formen festgestellt worden. Auch innerhalb einer Familie sahen wir die kurze und schlanke und die extreme lange Form auftreten, so daß auch epidemiologisch, abgesehen vom gleichen klinischen Befunde, kein Grund besteht, etwa die verschiedenen Formen als verschiedene Erreger anzusprechen.

Levinthal und Fernbach berichten nun von ähnlichen Verhältnissen bei den Influenzabacillen, die auch wir bestätigen konnten. Die Autoren stellen 4 Typen auf: Typ I der charakteristische Typ der I.-B., die Kokkobacillenform, also gleichzusetzen der kurzen Form der K.-W.-B.; Typ II Stäbchen, deren Längenausdehnung die Breite übertrifft. Es kommen auch fädige Gebilde vor = schlanker charakteristischer Typ der K.-W.-B.; Typ III extremer Pseudoinfl. Bacillus: von winzigen kokkoiden Gebilden bis zu phantastischen Fäden und Schleifen = extreme lange Form des K.-W.-B. Über den 4. von Levinthal aufgestellten auch biologisch durch Hämolyse gekennzeichneten Influenzotyp liegen weitere Berichte und Vergleiche mit K.-W.-B.-Stämmen nicht vor. Wesentlich ist nun, daß nach genügend langer Beobachtung sich nach Levinthal und Fernbach, auch R. Pfeiffer hat darauf hingewiesen, die Zusammengehörigkeit der Typen leicht erweisen ließ. Wenn nun diese Autoren den immerhin von den anderen Typen stark abweichenden Typ IV für die charakteristische Standortsvarietät des Rachens ansprechen, so hielten wir uns für berechtigt, den den Influenzabacillen sicherlich in seinem ganzen Verhalten bedeutend ähnlicheren fast gleichenden typischen K.-W.-B. als die bezeichnende Standortsvarietät des Influenzabacillus in der Augenschleimhaut anzusehen.

Zur Orientierung seien einige Photogramme von I.-B. und K.-W.-B. beigefügt (Abb. 4 bis 8).



Bei derartigen Untersuchungen wurde auch der merkwürdige Befund erhoben, daß K.-W.-B., die unter 30 oder über 38° C gezüchtet waren, stets die Neigung hatten, zu enorm langen Fäden auszuwachsen, so daß manche Präparate entfernt an Spirillenpräparate erinnerten, daß aber die Gestalt der in Kokkobacillenform erscheinenden K.-W.-Stämme und in der Mehrzahl auch die Influenzastämme ziemlich formkonstant blieben. Die im Schrifttum so oft genannten Kugelformen sind eigentümliche Degenerationserscheinungen der K.-W.-B., genau so wie der I.-B. Es kann vorkommen, daß in älteren Kulturen überhaupt nur noch Kugelformen zu sehen sind. Besonders auffällig ist die Entartung beim sog. Ammenwachstum. Man findet eine Pleomorphie, die kaum noch übertroffen werden kann.

Dahmann will in Originalausstrichen bei K.-W.-B. eine Kapsel gesehen haben, was wahrscheinlich auf Verwechslung mit Außenschicht beruht, wenigstens findet sich sonst nirgends Kapselbildung erwähnt.

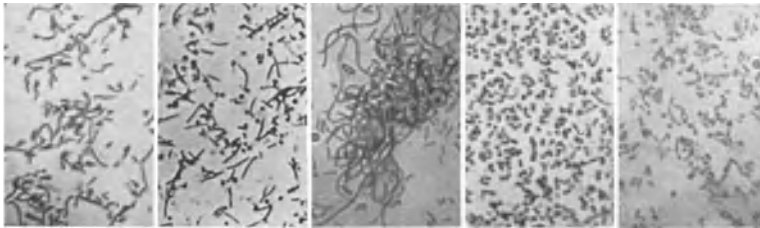


Abb. 4.            Abb. 5.            Abb. 6.            Abb. 7.            Abb. 8.

Abb. 4. Fuchsinfeuchtpräparat eines echten Influenzastammes auf Blutmischplatte nach 24 Std. Levinthals Typ II (bis III?).

Abb. 5. Siehe Abb. 7. Übergang in Levinthals Typ II in späteren Generationen. Kugelformen!

Abb. 6. Extrem langer Koch-Weeks-Stamm, der durch 28 Generationen auf allen Nährböden diese auffallende Form beihält, um dann zur typischen Koch-Weeks-Bacillenform umzuschlagen. Levinthals Typ III.

Abb. 7. Fuchsin-Feuchtpräparat eines kokkobacillären Koch-Weeks-Stammes von 24 stdg. Blutmischplatte. Levinthals Typ I der Influenzabacillen.

Abb. 8. Fuchsin-trockenpräparat eines Influenzastammes. Kokkobacillenform. Levinthals Typ I.

Eigenphotogramme. 1000fach.

Die Keime aus Züchtungen färben sich stets gut mit den gebräuchlichen Anilinfarben und sind ausgesprochen gramnegativ. Die von manchen Autoren erwähnte Polfärbung findet sich anscheinend nur hie und da besonders bei Methylblaufärbung.

Die Größenangaben schwanken sowohl für I.-B. als auch für K.-W.-B. beträchtlich, was bei den zarten kleinen Stäbchen nicht verwunderlich ist. Ich habe deshalb vorgeschlagen, Größenmessungen nur an bestimmt behandelten Objekten (am besten wohl mit Versilberung nach der Zettnowschen Geißeldarstellungsmethode) zu machen. Die Stäbchen ergaben so eine Länge von 1—3  $\mu$  und eine ungefähre Breite von 0,5  $\mu$ . Eine Messung der Kokkobacillen ergab einen Durchmesser von 1,0 bis annähernd 0,5  $\mu$ . Bei Ammenwachstum waren kugelige Gebilde bis zu 3  $\mu$  nicht selten. Bei dem extrem langfädigen Stamm fanden sich Fäden bis zu 60  $\mu$  bei einer Breite von annähernd 1  $\mu$ .

## 2. Nährmittelsprüche.

Die widersprechenden Angaben, die häufig auf Arbeiten mit zu wenigen Stämmen in nur einigen Generationen zurückzuführen sein dürften, wurden in ihrer Wirkung noch viel schlimmer bei Feststellung der Nährmittelsprüche der K.-W.-B. Findet man doch von einem so erfahrenen Influenzaforscher wie Levinthal in neuester Zeit die Ansicht übernommen, daß sich die K.-W.-B. sogar differential-diagnostisch verwertbar durch das Wachstum auf gewöhnlichen Ascitesnähragar von I.-B. unterscheiden ließen. Es ist vielleicht deshalb zweckmäßig, vom heutigen Stand der Forschung aus die Entwicklung der K.-W.-B.-Züchtung zu beleuchten.

a) **Agargehalt.** Zunächst hat hier Weeks die später auch von den Influenzaforschern übernommene und bestätigte Beobachtung gemacht, daß das Wachstum der K.-W.-B. nur bei geringem Gehalt an Agar möglich ist. Er empfiehlt 0,5% Agar zur Züchtung der K.-W.-B. Mißerfolge bei der Untersuchung auf I.-B. werden nun mit Recht (Olsen) auf mangelnde Berücksichtigung des Prozentgehaltes an Agar zurückgeführt. Für K.-W.-B. findet man nun nirgends etwas davon bemerkt. Morax übernahm den geringprozentigen Nähragar und konnte ohne weitere Beimengungen auf diesem einfachen Nährboden, allerdings nur bei „heftigen“ Fällen und wenn größere Sekretmengen zur ersten Aussaat benützt wurden, Wachstum erhalten. Obwohl diese Möglichkeit vielfach bestritten worden ist, ist dies, wie in folgendem dargelegt werden soll, ganz unberechtigt. Überdies hat v. Nestlinger ähnliche Befunde erheben können.

b) **Seröse Flüssigkeiten.** Morax empfahl zur besseren Züchtung Zusatz von Menschenserum und anderen serösen Flüssigkeiten zu 0,5% Agar, was später von Weichselbaum und Müller übernommen wurde. Gleichmäßig scheinen die Ergebnisse auf derartigen Nährmitteln nicht zu sein. So empfehlen Morax und Beach 1896 statt Menschenserumagar Ascites, Hydrocelenflüssigkeit oder Ovarialcystenagar und Weichselbaum und Müller ergänzen ihre Erfahrungen des Menschenserumagars dahin, daß besonders sicheres und gutes Wachstum nur bei gleichzeitigem Kokkenanstrich sichergestellt sei, eine Beobachtung, die Graßberger bei I.-B. gemacht hatte. Hoffmann wiederum sah gute Erfolge mit Schweineserumnutroseagar, im Gegensatz zu Ascitesagar, dem man Hammel- oder Menschenblut zur Verbesserung beimischte, und so findet man bis in die neueste Zeit über den wachstumsfördernden Einfluß derartiger Flüssigkeiten die widersprechendsten Befunde. Einmal ausgezeichnetes Wachstum, dann wieder „nur mehr Wachstum“ oder gar Sterilität, und wie schon angedeutet, gehen manche Autoren (Scheller, Levinthal u. a.) sogar so weit, Wachstum auf Ascitesnährboden differential-diagnostisch bezeichnend für K.-W.-B. im Gegensatz zu I.-B. anzusprechen. Axenfeld berichtet zusammenfassend 1913: Es sind die bisherigen Angaben, mit denen meine eigenen Erfahrungen übereinstimmen, jedenfalls dahin zusammenzufassen, daß der K.-W.-B. am besten auf Serumagar und in Serumbrühe gedeiht, außerdem aber, wenn auch nicht so sicher bei allen Epidemien, auch auf Bluttonährböden sich züchten läßt, wobei aber zu betonen ist, mit Rücksicht auf die Stellung der Bacillen zu den Influenzabacillen, daß meist nur Menschenblut (nicht Taubenblut) verwendet wurde.

Nun habe ich darauf hingewiesen, daß alle diese Befunde erklärlich sind, wenn man die Tatsache in Betracht zieht, daß unsere gebräuchlichen Flüssigkeiten oft Blut enthalten und zwar in Mengen, die chemisch nicht mehr nachweisbar sein können und zu sein brauchen, aber trotzdem wachstumsfördernd wirken. Es sei hier betont, daß es für diese Überlegungen gleichgültig ist, welcher Bestandteil des Blutes wachstumsfördernd wirkt. In unseren Untersuchungen war es aufgefallen, daß einige Wochen lang leidlich gutes Wachstum der K.-W.-B. in Taupfropfenform auf Ascitesagar plötzlich ausblieb, was dadurch zu erklären war, daß am gleichen Tage, wo die Nährböden steril blieben, eine andere Ascitesflüssigkeit benutzt worden war. In der Verfolgung dieser Beobachtung findet sich nun bei Davis die Angabe, daß I.-B. noch bei einer Hämoglobinkonzentration 1 : 180 000 zu gedeihen vermögen. Derartige Hämoglobinmengen sind chemisch kaum mehr nachzuweisen. Der Olsenschen (2) Behauptung, daß die Benzidinprobe noch in einer Verdünnung 1 : 200 000 positiv sei, widerspricht die Angabe von Schumm, daß man z. B. im Harn Blut nur noch in einer Verdünnung 1 : 20 000 mit dieser Probe nachweisen kann<sup>1)</sup>. Nun sahen wir nach Zugabe von Blut bis zur Verdünnung 1 : 30 000 zum üblichen 1,5% Nähragar des öfteren I.-B. und K.-W.-B.-Wachstum, ja es gelang sogar einmal in Übereinstimmung mit den schon erwähnten Befunden von Weeks, Morax und v. Nestlinger einen K.-W.-Stamm in 12 Generationen auf gewöhnlichem Ascitesagar fortzuführen, allerdings war das Wachstum nur mikroskopisch sichtbar. Es erklärt sich auch das von Morax, Weeks, v. Nestlinger gesehene Wachstum auf geringprozentigem Nähragar ohne Blut ohne weiteres dadurch, daß eben mit dem Sekret Blut übertragen wurde. Deshalb gelang Morax nur bei „heftigen“ Fällen oder bei Übertragung größerer Sekretmengen die Reinkultur. Keinesfalls besteht somit zwischen Charakter der Epidemie und Züchtbarkeit der K.-W.-B. ein Zusammenhang mit Virulenz, wie das Axenfeld anzunehmen geneigt ist. Seröse Flüssigkeiten ermöglichen das Wachstum der K.-W.-B. nicht, sondern Blut, wenn auch in chemisch nicht mehr nachweisbaren Mengen, muß hinzukommen.

c) **Das Hämoglobin.** Aber auch auf Blutnährböden ergaben sich verschiedene züchterische Befunde. Hoffmann sah auf Agar mit Blut-aufstrich kein Wachstum, Kamen nur selten, Weichselbaum und Müller hier und da, Müller nie. Luerssen wiederum konnte bis zu 50 Generationen auf einem solchen Nährboden fortführen. Nach ihm gehören die K.-W.-B. auch zu den hämophilen Keimen. Verzar sah gutes Wachstum auf Pfeifferschem Agar, Hammerschmidt auf Menschenblutmischplatten, Pesch dagegen auf Hammelblutagar wieder nicht. Da selbst bei Verwendung der gleichen Blutart gegensätzliche Befunde erhoben wurden, dürften wohl kaum die Blutarten für das verschiedenartige Verhalten in Frage kommen. Da nun auffälligerweise ähnliche Beobachtungen auch für den Pfeifferschen Keim vorlagen, prüften wir eingehend dieses Verhalten, und es ergab sich zunächst, daß nach Bebrütung des bei 50° mit Meerschweinchen-, Kaninchen- oder Hammelblut versetzten Nähragars besseres Wachstum eintrat, eine Beobachtung, die z. B. auch Levinthal bei I.-B. erhob und auf Diffusion der wachstumsfördernden Substanzen der roten

<sup>1)</sup> Die Benzidinprobe hängt von vielen Zufälligkeiten in höheren Blutverdünnungen ab, so fanden wir Verdünnungen 1 : 30 000 mit einem Benzidin negativ, mit einem anderen 1 : 150 000 noch schwach positiv.

Blutkörperchen in den Agar zurückführt. Nach den Ergebnissen der Literatur sind jedoch auf einem solchen Agar die Wachstumsbedingungen für K.-W.-B. und I.-B. nicht gleichmäßig, vor allem nicht so, wie bei Zugabe des Blutes zu 90° heißem, ja selbst kochendem Agar, worauf ja der Voges-Agar, der Vorläufer des ausgezeichneten Levinthalnährbodens, beruht. Nach Pesch sollen nun auf diesem optimalen Influenzanährboden die I.-B. üppiger wachsen als K.-W.-B., aber wie später aus Dahmanns Arbeit hervorgeht, scheint der Autor in Bälde andere Erfahrungen gemacht zu haben, da das Wachstum der K.-W.-B. als ausgezeichnet beschrieben wird und bis 3 mm große Kolonien gesehen werden. Somit wird durch die Erhitzung beim Levinthalagar eine optimale Konzentration der wachstumsfördernden Substanzen des Blutes für K.-W.-B. und I.-B. in gleicher Weise herbeigeführt.

Versuche Teradas ergaben für I.-B., meine Versuche oft für K.-W.-B., daß ein hitzeunbeständiger Körper des Blutserums hemmend auf das Wachstum dieser hämophilen Keime wirken muß, was man durch Zugabe frischen Serums zu Levinthalagar feststellen kann. Dem entspricht eine Beobachtung v. Nestlingers, daß das Wachstum der K.-W.-B. durch Serum oder Ascites eher gehemmt als gefördert wird.

**d) Erklärungsversuche für optimale Nährböden.** Es ist hier nicht der Platz, um die große, bis in die Einzelheiten der bakteriellen Vitaminlehre gehende Literatur für I.-B. anzuführen. Jedoch ist es notwendig, wenigstens einiges zu bringen, damit man sieht, daß die Nährmittelanprüche der K.-W.-B. sogar bei diesen sicherlich subtilen Untersuchungen die gleichen sind, wie die der I.-B., und ferner um das im nächsten Abschnitt zu erörternde sog. Ammenwachstum auch von diesem Standpunkt aus betrachten zu können. Thjötta, Thjötta und Avery (1, 2) behaupten, daß zum Wachstum der I.-B. zwei Stoffe nötig seien: Stoff V mit vitaminähnlichen Eigenschaften verträgt die Kochhitze nur kurz und ist dadurch vom hitzebeständigen X trennbar, der durch 30 Minuten langes Erhitzen auf 120° nicht geschädigt wird und in Blutkohle noch nachweisbar (Komplementierung durch V) ist. V und X sind in den roten Blutkörperchen vorhanden und ausziehbar. X ist an das Hämoglobin gebunden und bei dessen Verdünnung 1:2 Mill. noch wirksam. V kann aus den verschiedensten menschlichen und tierischen Geweben, auch Bakterienkulturen, ausgezogen werden, und dürfte in serösen Flüssigkeiten, wenn auch nur in schwankender oder geringer Menge, vorhanden sein.

Wenn es nun Thjötta und Avery erst nach Zusatz des V-Körpers gelungen ist, in serösen Flüssigkeiten Influenzabacillenwachstum zu erreichen, so erklärt sich dies sicherlich durch die verhältnismäßig blutfreie Gewinnung dieser Flüssigkeiten, die zwar den V-Körper ausschaltet, den in stärksten Verdünnungen wirksamen X-Körper aber nicht beseitigen kann. Überdies fanden auch Kligler und Davis in wässrigen Auszügen von Organen usw. vitaminähnliche, wachstumsfördernde Stoffe für Influenzabacillen und Davis wies als erster auf die beiden Substanzen im Blut hin, die dem wasserlöslichen Vitamin B und dem fettlöslichen Vitamin A ähnlich seien. Reine Hämoglobinkristalle enthalten nur den X-Faktor, da durch den chemischen Eingriff der V-Faktor zerstört wird. Auffälligerweise wurde nun der X-Faktor außer an Hämoglobin gebunden noch in Kartoffeln gefunden. Da selbstverständlich Kartoffeln auch den V-Faktor enthalten, kann man I.-B. in eiweißfreien Nährmitteln

mit Zusatz von sterilen Kartoffeln züchten. Wir konnten dies bis zu 5 dann freiwillig unterbrochenen Züchtungen für Influenzabacillen bestätigen und für beide Typen des K.-W.-B. ergänzen. Damit fällt die Annahme von Reihl, daß überhaupt niemand auf rein vegetabilischen Stoffen Influenzabacillenwachstum festgestellt haben kann. Tinti hat in Nachprüfung der Davischen Versuche (1) festgestellt, daß autoklavierter Blutagar durch B- (Hirnsaft) und C- (Citronen- und Karottensaft) Vitaminzusatz für Influenzabacillen und Keuchhustenbacillen, in geringerem Grade auch für den Hundebacillus, ergänzt werden kann. Der Einfluß des A-Vitamin (Lebertran) war schwach, aber deutlich nur für Influenza- und Keuchhustenbacillen feststellbar. Die wachstumsfördernde Wirkung der V- und X-Körper noch in beträchtlichen Verdünnungen ergibt sich ferner daraus, daß, worauf auch Levinthal hinweist, die Konzentration von V durch das Kochen vermindert, durch übermäßiges Kochen ganz aufgehoben wird, so daß die optimale Konzentration des Levinthal-Agars durch eine bestimmte Zeit des Kochens sichergestellt zu werden scheint. Die Zeit der Erhitzung, die für Herstellung optimaler Verhältnisse nötig ist, war in meinen Versuchen für I.-B. und K.-W.-B. gleich, ebenso die Erhitzungsdauer bis zum Ausbleiben des Wachstums. Dies ist um so wichtiger, als neuerdings von Tinti versucht wurde, verschieden erhitzten Blutagar differentialdiagnostisch in der Gruppe der hämoglobinophilen Keime zu verwerten. Bei über 15 Minuten langer Erhitzung auf 100° blieb der Hundebacillus, bei über 75 Minuten langer der Influenzabacillus und erst bei über 120 Minuten langer der Keuchhustenbacillus aus. Ob bei Prüfung mit mehreren Stämmen der einzelnen Arten diese Aufstellung nicht durchbrochen wird, müssen weitere Versuche ergeben, zumal Rivers fand, daß sich der Hundebacillus vom Influenzabacillus dadurch unterscheidet, daß er der V-Körper nicht bedarf. Es ist sehr leicht möglich, daß die wachstumsfördernden Stoffe V und X mit der Ernährung der K.-W.-B. und I.-B. nichts zu tun haben, sondern nur als Reizmittel angesprochen werden müssen. Dafür spricht, daß durch Überangebot derartiger Stoffe Lähmung eintreten kann, wie wir durch die Versuche W. Weichardts bei Streptokokken wissen. Er kam zum Schluß, daß die gleichen Substanzen (alkohollösliche abiurete Stoffe), die das Wachstum und den übrigen Stoffwechsel dieser Mikroorganismen anregen, je nach der Verteilung auch als Hemmungskörper wirken können. In der Tat konnte ich z. B. durch Zugabe größerer Blutmengen Wachstumshemmung für I.-B. und K.-W.-B. erzielen.

Wenn auch so widersprechende Ergebnisse über Züchtung dieser hämophilen Keime besser erklärlich erscheinen, muß man doch zugeben, daß manchmal — es sind aber seltene Vorkommnisse, die wir noch nicht beherrschen — auch bei der sorgfältigsten Herstellung (Agargehalt, Blutgehalt, Kochdauer, Reaktion) optimaler Nährböden I.-B. wie K.-W.-B. ausbleiben. Stets ist aber große Vorsicht bei Beurteilung des Wachstums nötig, da ich z. B. nur mikroskopisch sichtbares Kummerwachstum auf nicht optimalen Nährmitteln erst nach 72 Stunden feststellen konnte (Abb. 10).

In kurzen Zügen dürfte damit der Weg angedeutet sein, auf dem sich die verschiedenartigen Befunde für K.-W.-B. auf Blutnährmitteln erklären lassen und ferner, was noch wichtiger erscheint, daß ein Unterschied von K.-W.-B. und I.-B. in ihren Nährmittelanprüchen nicht bestehen dürfte.

### 3. Das Ammenwachstum.

a) **Verwertung zur Differentialdiagnose der hämoglobinophilen Keime.** Die Erscheinung des Ammenwachstums<sup>1)</sup> war bisher nur für die Influenzabacillen von großer Wichtigkeit. Neuerdings hat aber Davis (3) auf die Bedeutung des „Symbiosephänomens“ für die Klassifikation der hämoglobinophilen Keime hingewiesen und damit diese Erscheinung zum Ausgangspunkt der verschiedensten Fragen gemacht, so daß an dieser Stelle bei der Artgleichheit nicht nur die Bedeutung des Ammenwachstums für die K.-W.-Bakterien, sondern auch für die Influenzabacillen erörtert werden muß. Zunächst stellt Davis fest, daß Influenzabacillen nicht durch sich selbst oder durch andere Influenzabacillienstämme gefördert werden, während alle anderen sogenannten hämoglobinophilen Keime, z. B. *Bact. pertussis*, *Morax-Axenfeld* und der *Ducrysche Streptobacillus*, Ammeneigenschaft für Influenzabacillen zeigen.

In Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen betont auch Davis, daß sich die K.-W.-B wie I.-B verhielten, d. h. daß zwischen dem K.-W.-B. und dem Pfeifferschen Keim keine wechselseitige Förderung besteht und der K.-W.-B. durch sämtliche Organismen, die das I.-B.-Wachstum fördernd beeinflussen, auch gefördert wird. Davis hält deshalb die K.-W.-Bakterien für zur Pfeifferschen Gruppe gehörige Stämme, die allerdings möglicherweise noch durch feinere Methoden als das Symbiosephänomen differenziert werden könnten. Auf diesem Standpunkt stehe auch ich, möchte aber betonen, daß wir eben bisher keine feineren Methoden kennen und deshalb bei dem heutigen Stand der Forschung gezwungen werden, vorläufig Artgleichheit der K.-W.-B. mit I.-B. anzunehmen. Gegen diese Davisschen Beobachtungen haben Levinthal und Fernbach eingewendet, daß Davis nicht mit K.-W.-B., sondern mit Stämmen aus Influenzaconjunctivitis gearbeitet habe. Eigene Versuche mit echten K.-W.-B. stellten Levinthal und Fernbach jedoch nicht an, so daß das von ihnen als spezifisch nur für I.-B. und differentialdiagnostisch gegenüber K.-W.-B. angegebene Ammenwachstum kaum weiter aufrecht zu erhalten sein dürfte, wie meine zahlreichen später zu erörternden Versuche mit K.-W.-B.-Stämmen ergaben. Von besonderer Wichtigkeit ist die von Levinthal und Fernbach gemachte Beobachtung, daß die vorher genannten 4 Influenzabacillentypen sich gegenseitig nicht fördern, was nach meinen Beobachtungen auch für die entsprechenden K.-W.-B.-Typen gilt. Bei der Mehrzahl der Versuche über Ammenwachstum wird immer wieder übersehen, daß die Influenzabacillen sich nicht nur z. B. serologisch untereinander verschieden verhalten, sondern auch in ihren Ansprüchen an Nährmittel beim Wachstum mit Ammen individuelle Verschiedenheiten zeigen (Williams und Povitzki, Knorr).

Kristensen hat jüngst versucht, diese Tatsache als ein Unterscheidungsmerkmal zwischen typischen und atypischen Influenzastämmen zu verwerten. Er versetzt einen bei 100° sterilen Agar oder Ascitesagar mit ca. 1 ‰ hämolysierten Pferdeblutkörperchen und beobachtet den Grad des Symbiosephänomens auf diesem Nährboden. Nach all dem, was wir heute von den Influenzotypen wissen, dürfte jedoch dieser Weg kaum zum Ziele führen, da die schwache Beeinflußbarkeit

<sup>1)</sup> Der Ausdruck „Amme“ für einen fördernden Keim findet sich zuerst bei Neisser. Meunier hat die Bezeichnung „satellitisme cultural“ eingeführt.

durch Ammen, ebenso wie die „kräftige Symbiose“ nicht zu den konstanten Merkmalen eines Stammes zu gehören scheint.

Wenn im folgenden die Literatur über das Ammenwachstum bei Influenzabacillen etwas ausführlicher behandelt wird, so geschieht das deshalb, damit ein Überblick für Nachuntersucher geschaffen ist und die abweichenden Resultate der verschiedensten Autoren, die in der Hauptsache durch Unterschiede in der Versuchstechnik bedingt waren, übersichtlich dargestellt werden. Aber immer wieder darf nicht verkannt werden, daß sich bei den Versuchen abweichende Resultate oft durch den Charakter des Stammes erklären. Theorien hierfür anzuführen, erscheint überflüssig, solange diese Tatsachen auch nicht im mindesten experimentell erfaßt sind. Die ausführliche Behandlung der Literatur über dieses Teilgebiet der Koch-Weeks- und Influenzaforschung rechtfertigt sich auch im Anschluß an das vorhergegangene Kapitel, da man dadurch den Zusammenhang des Symbioseproblems mit der Frage nach den Bedingungen für einen optimalen Nährboden erkennt.

Die in den vorigen Abschnitten betonte Abhängigkeit des Wachstums der Influenzabacillen bzw. Koch-Weeks-Bacillen vom Prozentgehalt des Agars, seiner Reaktion und vom Alter der zur Aussaat gelangten Stämme, muß natürlich auch in derartigen Versuchen unbedingt berücksichtigt werden. Daran ändert die Tatsache nichts, daß Meunier, Grassberger u. a. fanden, daß in Symbioseversuchen das Influenzabacillenwachstum sich weitgehend unabhängig vom Alkalitätsgrad und Agarprozentgehalt zeigt (widersprochen von Williams und Povitzki).

**b) Technik.** Fast alle Autoren haben auf der Oberfläche von Nährböden ausgesät, indem sie entweder vor dem Ausstreichen die Ammen und Influenzabacillen vermischt oder Ammen und Influenzabacillen getrennt zur Aussaat brachten. Letztere Methode wurde in verschiedensten Modifikationen angewendet, z. B. die Ammen kreuzförmig auf der Platte ausgestrichen, Impfstiche in den Nährboden gesetzt usw. Man muß deshalb in Betracht ziehen, daß das Ammenwachstum von der Art der Aussaat abhängig ist, indem in einem Fall Mischkolonien angehen, im anderen Fall in der Umgebung der Ammen reine Kolonien der Influenzabacillen wachsen können, die oft größer sind als die Kolonien, die auf dem Nährboden allein wachsen und deshalb als Riesenkolonien angesprochen werden. Die Beurteilung des Ergebnisses ist bei Mischkolonien eine wesentlich andere als bei Riesenkolonien, was jedoch bei all diesen Versuchen nicht entsprechend bewertet worden ist. Aufschluß, ob tatsächlich eine reine Kolonie vorliegt, kann nämlich nur durch Klatschpräparate erbracht werden, die zur Beurteilung kaum angefertigt wurden.

Wohl die beste Technik hat Allen (1910) angegeben, der flüssigen Blutagar von 45° mit einer Aufschwemmung sicher fördernder weißer Staphylokokken versetzte, so daß sich in einer Platte ungefähr 20–30 Kolonien entwickelten. Nach Erstarren wurden die Platten mit Influenzabacillen beimpft. Er sah dann, wo immer sich in der Tiefe eine Staphylokokkenkolonie befand, die Influenzabacillen darüber in Reinkultur üppiger gedeihen, obwohl zwischen der tiefen und oberflächlichen Kolonie eine Agarschicht von 3–4 mm lag.

Eine weitere Verbesserung dieser Technik konnte ich dadurch erreichen, daß der Nährboden der Ammen von dem der zu fördernden Keime getrennt wurde. Man gießt also eine Mischplatte z. B. mit *Staphylococcus pyogenes aureus*, läßt erstarren und gießt nach dem Erstarren etwa 1¼ % Wasser- oder Fleischwasseragar darüber und beimpft nach dem Erstarren mit Influenzabacillen bzw. Koch-Weeks-Bacillen-Aufschwemmung in Kochsalzlösung oder noch besser aus blutfreien Flüssigkeiten (Kartoffel-Tyrodelsung). Diese Versuchsanordnung erwies sich u. a. in den bisherigen Versuchen mit *Staphylococcus pyogenes aureus* als durchaus brauchbar, und es konnte so festgestellt werden, daß sowohl Koch-Weeks-Bacillen wie Influenzabacillen so gefördert werden, daß ein auch makroskopisch sichtbarer Reinkulturrasen vorhanden ist.

c) **Ammenwachstum auf Blutnährböden mit lebenden Ammen.** Der Übersicht halber werden zunächst die Versuche besprochen, wo das Ammenwachstum auf Blutnährböden durch gleichzeitige Aussaat der Ammen erreicht wurde. Die Influenzabacillen wuchsen auf solchen Nährböden allein nur kümmerlich oder überhaupt nicht, mit den Ammen aber in Riesenkolonien oder kümmerlich (ob stets reine Kolonien vorgelegen haben, ist aus den Angaben der Autoren nicht ersichtlich).

Grassberger (1), dem wir die ersten Untersuchungen über das sogenannte Symbiosephänomen verdanken, verrieb die Influenzabacillenreinkultur in einigen Tropfen Pferde-, Menschen-, Tauben- oder Spatzenblut, säte auf Platten aus und brachte die Ammen dazu. Es war gleichgültig, welche Blutart verwendet wurde, und das Blut konnte auch durch Hämoglobin, das sogar durch Kochen braun gefärbt sein durfte, ersetzt werden. Ähnlich geht Meunier vor, der Katzen-, Kaninchen- und Menschenblut neben Hämoglobinlösung dem Agar zusetzte, ferner Olsen (2) und Wolf. Cantani (1) nimmt Blutglycerinagar, ebenso auch Wolf. Ghon und v. Preyß geben 6—10 Tropfen einer 10 proz. Hämatinlösung zu jedem Agarröhrchen. Auf diesem Nährboden wachsen Influenzabacillen z. B. nie ohne Anwesenheit der Ammen. Allen konnte in der schon erwähnten Versuchsanordnung ebenfalls die fördernde Wirkung der Ammen auf Blutnährböden feststellen. Savini und Savini Castano (1911) züchteten die Influenzabacillen auf Hämatinagar in Symbiose mit *Staphylococcus aureus*, und zwar nur in Mischkolonie. Olsen (2) erhielt Wachstum mit und ohne Symbiose auf Nährböden mit Oxyhämoglobin, Methämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin, nur in Symbiose auf solchen mit Hämatin und Hämin, weder mit noch ohne Symbiose auf Nährböden mit Hämatorporphyrin, Hämocyanin, Bilirubin, Chlorophyll und Pyroll. Williams und Povitzki benutzten Schokoladeblutagar (mit Blut versetzter Agar 5 Minuten auf 90° erhitzt und unfiltriert in Schalen gegossen). Ich selbst beobachtete besonders auf gewöhnlichen Blutmischplatten und vor allem dann, wenn zufällig Luftkeime (Sarcinen) aufgefallen waren, die Riesenkoloniebildung sowohl bei Influenza- wie bei Koch-Weeks-Bacillen.

d) **Ammenwachstum auf blutfreien Nährmitteln mit lebenden Ammen.** Zahlreiche Autoren zeigten auch die Wachstumsförderung auf Nährmitteln, die „blutfrei“ waren. Hier scheint sich aber häufig mancher erkannte und nicht erkannte Versuchsfehler in die Beurteilung der Blutfreiheit eingeschlichen zu haben. Als „blutfrei“ können eigentlich nur Nährmittel gelten, die die Guajak- oder besser die Benzidinprobe nicht geben. Man wird jedoch, um ganz sicher zu gehen, sich auf den chemischen Blutnachweis allein nicht verlassen können, sondern als „blutfrei“ zur Prüfung des Ammenwachstums nur dann ein Nährmittel ansprechen können, wenn zu seiner Herstellung auch tatsächlich kein einziger Bestandteil verwendet wurde, der von Blut abstammt. Sobald also zur Nährmittelherstellung Fleischwasser, dann auch Pepton, Fleischextrakt, Ascites, Serum usw. verwendet wurde, ist es nur unter besonderen Einschränkungen (s. Thjötta und Avery) möglich, von wirklich „blutfreien“ Nährmitteln zu sprechen.

Cantani (1900/01) suchte zunächst die Übertragung selbst geringer Blutspuren von dem eigentlichen Influenzanährboden zu vermeiden, indem er die Kulturen in Wasser aufschwemmt und hiervon auf gewöhnliche Peptonagarplatten (Prozentgehalt ?) aussät. Die Ammen wurden später kreuzförmig ausgestrichen. Auf Ascitesagar war der Erfolg deutlicher als auf gewöhnlichem Agar, und hier entfalteten die fördernde Wirkung auch Keime, die sie vordem nicht gezeigt hatten, wie z. B. *Staph. aureus* und *albus*. Die Ergebnisse von Ghon und v. Preyß (1902) wichen jedoch so sehr von denen Cantanis ab, daß sie berechtigterweise in Zweifel zogen, ob Cantani wirklich „blutfrei“ gearbeitet habe. Diese Autoren sahen nie Wachstumsmöglichkeit auf gewöhnlichem Nähragar, und sie halten deshalb den Zusatz von Blutfarbstoff oder einem Abkömmling zur Darstellung des Ammenwachstums für unumgänglich nötig. Gegen diese Arbeit nahm Cantani (1902) Stel-



lung und betonte nochmals, daß nach seinen Versuchen die Möglichkeit der Züchtung in Symbiose auf hämoglobinfreien Nährböden als sicher bewiesene Tatsache feststehe. Die nochmalige Nachprüfung Cantanis Arbeit durch Ghon und v. Preyss (1904) mit von Cantani überlassenen Material ergab in der Tat, daß auch auf sogenannten gewöhnlichem Nähragar hin und wieder kümmerliches, oft nur mikroskopisch sichtbares Wachstum immer nur in nächster Nähe der Ammenkolonie festzustellen war. Kontrollversuche zeigten aber, daß dieses geringe Wachstum auch ohne die Wirkung einer Amme auf diesen Nährböden eintrat, so daß die Autoren ihre frühere Ansicht dahin änderten, daß auch Spuren von Hämoglobin Influenzabacillenwachstum ermöglicht und daß das Hämoglobin sich in Hämatin umwandeln kann und dann nur durch Symbiose Wachstum zu erzielen sei.

Auch Luerssen (1) arbeitete mit nicht sicher blutfreiem Nähragar, zumal der Agar die Berlinerblau-Reaktion gab. Nach Cantanis Methode konnte dieser Autor (allerdings wurde die Influenzabacillen-Aufschwemmung in Bouillon, einem häufig Benzidin positivem Substrat, gemacht!) nur einige Male am Rand der fremden Kolonie wenige und kümmerliche Influenzokolonien feststellen. Neisser (1903) hatte Influenzabacillen in Mischkolonien mit Xerosebacillen in 20 Generationen fortgezüchtet, Fichtner gelang es 1904 auf gewöhnlichem Nähragar Influenzabacillen in Symbiose mit Diphtheriebacillen zu züchten und glaubt damit die von Ghon und v. Preyss gegen die Cantanischen Versuche erhobenen Einwände widerlegen zu können, ohne zu bedenken, daß auch sein Nährboden möglicherweise die für das symbiotische Influenzabacillenwachstum nötigen Spuren Blutfarbstoff enthalten kann. Auch die unmittelbare Abimpfung der Influenzabacillen von seinem Sputumnährboden war nicht einwandfrei, da Sputum häufig Spuren von Hämoglobin enthält, die, mit übertragen, seine Resultate höchstwahrscheinlich beeinflussten. Wolf stellte auf gewöhnlichem Peptonagar mit und ohne Glycerinzusatz Influenzabacillen-Wachstumsermöglichung, allerdings nur durch zwei Keime: *Micrococcus catarrhalis* und *flavus*, fest.

Kalkbrenner wollte den Nachweis führen, daß Influenzabacillen auf völlig blutfarbstofffreien Nährböden wachsen, wenn geeignete Bakterien hinzugefügt werden, und stellt deshalb Versuche auf 1½% Wasseragar mit 1% Nutrose, 1% Pepton-Witte und 0,5% Kochsalz an. Er beimpfte seine Platten unmittelbar nacheinander mit einer Influenzabacillenaufschwemmung in Kochsalzlösung zur Vermeidung der Mitnahme von Blutfarbstoff von der Levinthal-Kultur und einer Verdünnung der Begleitbakterien in Kochsalzlösung, daß von diesen ungefähr 60–100 Kolonien auf einer Platte wuchsen. In der Umgebung der größeren Kolonien der Begleitkeime konnte nun Kalkbrenner feine Influenzokolonien nachweisen. Das Aussehen dieser Influenzokolonien wich von dem normalen etwas ab und mikroskopisch zeigte sich auffallende Involutionen- und Scheinfadenbildung, worauf übrigens schon Grassberger (3) hingewiesen hatte. Rückimpfung auf Levinthalagar brachte nach 1–2 Generationen wieder die normalen Bilder. Kalkbrenner weist selbst darauf hin, daß vielleicht der Peptongehalt seiner Nährböden eine ausschlaggebende Rolle für das Influenzabacillenwachstum gespielt habe, eine Vermutung, die Reihl bestätigt, da ohne Pepton seine sonst im Brunnenwasser mit 2% Pepton und 0,5% NaCl geglückten Symbioseversuche negativ ausfielen. In den Versuchen Williams und Povitzkis förderten auf Fleischwasseragar Diphtheriebacillen Influenzabacillen gut; in ihrer Versuchsanordnung lehnen sie sich an Neisser an und bewerten die Zahl der Generationen auf dem geprüften Nährmittel, wobei man immer bedenken muß, daß sie wahrscheinlich ebenso wie Neisser nur Mischkolonien bei der Art der Beimpfung der Nährböden hatten (Klatschpräparate fehlen). Davis (2) hat auf angeblich hämoglobinfreien (Benzidinprobe?) Nährböden Influenzabacillen in Symbiose mit lebenden Bacillen durch mehrere Generationen züchten können. Mir gelang es in der oben erwähnten Versuchsanordnung, Influenza- und Koch-Weeks-Bacillen-Reinkulturen auf Fleischwasseragar, der allerdings schwach Benzidin positiv war, getrennt von den Ammenkolonien zu züchten. Auf dem Fleischwasseragar allein gingen die Keime nicht an, so daß Wirkung der Ammen außer Zweifel stand.

Ein sicher blutfreies Nährmittel in Form des Weizenagars verwendeten Williams und Povitzki (1921). In Mischkulturen konnten auf diesem Weizenagar die Influenzabacillen nur bis zur 2., höchstens bis zur 4. Generation weitergezüchtet werden, während auf hämoglobinhaltigen Nährmitteln meist über 20 Generationen gezüchtet wurden. Aber auch hier zeigten sich Unregelmäßigkeiten, indem ein Influenzabacillenstamm auch auf dem Weizenagar mit

Diphtheriebacillen bis zur 20. und mit Strept. bis zur 9. Generation wuchs. Wie schwer es ist, alle in Frage kommenden Faktoren zu beherrschen, zeigte sich dadurch, daß auf einem anderen Weizenagar, der genau nach der Vorschrift des ersten angefertigt war, einige bessere Resultate erzielt wurden. Unter meiner Leitung hat Gehlen Versuche über die fördernde Wirkung von *Staph. pyogenes aureus* auf Wasseragar (1½% Agar und 1% Kochsalz) mit meiner Versuchsanordnung durchgeführt und bei Prüfung von 2 sicheren Influenza- und 2 sicheren Koch-Weeks-Stämmen kein Wachstum feststellen können. In neueren Versuchen auf Wasseragar ging dagegen ein Influenzastamm in 5 Versuchen nicht an, obwohl ein anderer einmal bis zur 3., 2 mal bis zur 2. und 1 mal in einer Generation kultivierbar war. Ein Versuch ergab überhaupt kein Wachstum. Ein typischer K.-W.-B.-Stamm konnte 2 mal bis zur dritten, 1 mal bis zur zweiten Generation fortgeführt werden, ein kokkoider K.-W.-B.-Stamm wuchs 2 mal nicht und 3 mal nur in erster Generation.

e) Versuche mit abgetöteten Keimen auf bluthaltigen Nährmitteln. Fast alle Autoren, die mit lebenden Keimen gearbeitet haben, versuchten auch die wachstumsfördernde Wirkung abgetöteter festzustellen. Die Versuchsanordnung war im großen und ganzen die gleiche wie bei lebenden, nur wurden häufiger die toten Keime den beigemischt.

Grassberger (1) erhitzte 15 Minuten Kulturen von *Staph. pyog. aureus* im Dampftopf, gab dann in Petrischalen aus und beimpfte hierauf mit der Aufschwemmung der Influenzabacillen in Blut. Die Ergebnisse waren teils positiv, teils negativ, so daß er annehmen durfte, daß durch kürzeres Sterilisieren die fraglichen Stoffe nicht zerstört werden. Auch Ghon und v. Preyss sahen auf dem bereits oben erwähnten Hämatinagar mit ihren Ammen in abgetötetem Zustand beträchtliche Förderung der Influenzabacillen. Die 24—48-stündigen Schrägagarkulturen wurden abgeschabt, in 1,5—2 ccm Wasser aufgeschwemmt und ¼ Stunde gekocht, wovon dann 2—3 Tropfen auf der Hämatinagaroberfläche verstrichen wurden oder 0,5—1 ccm dem flüssigen Hämatinagar zugesetzt wurde. Ferner wurden 24- bis 48stündige Fleischbrüheagarkulturen aufgeköcht und dann 2—3 ccm zu dem Hämatinagar gegeben oder wurden Schrägagarröhrchen mit 24—48 stündigen Kulturen 20 Minuten bei 100° im Wasserbad erhitzt, mit der angegebenen Menge Hämatin versetzt und in Platten gegossen. In allen diesen Versuchen erzielten Ghon und v. Preyss üppiges Influenzabacillenwachstum. Ob stets Kontrollen mit den entsprechenden Hämatinagarnummern gemacht wurden, geht aus der Arbeit nicht hervor, sondern nur, daß sie mehrmals auf Hämatinagar allein überhaupt kein Influenzabacillenwachstum sahen. Die gleichen Autoren konnten auch die Ammenkolonien ausschneiden und so eine Begünstigung unter Ausschluß der Lebenstätigkeit der fördernden Keime feststellen. In Nachprüfung der von Ghon und v. Preyss bestrittenen positiven Cantanischen Versuche auf blutfarbstofffreien Nährmitteln fanden diese Autoren weiter, daß eine bei 100° 15 Minuten sterilisierte Sarcinekultur oder -aufschwemmung nur dann wirksam war, wenn sie zu Hämatinagar gegeben war. Allen konnte seine schon früher genannte Versuchsanordnung ohne Änderung des Erfolges anwenden, wenn dem Blutagar im Verhältnis 1:5 eine 24 Stunden alte Staphylokokkenbrühekultur 50 Minuten auf 63° sterilisiert zugesetzt war. Savini und Savini-Castano geben ein Blutnährmittel an, dessen wachstumfördernde Wirkung auf Influenzabacillen auf den Gehalt an abgetöteten Kulturen von *Staph. pyogenes aureus* beruhen soll. Wieweit aber tatsächlich die Wachstumsbegünstigung dadurch auf diesem Nährboden erzielt war, ist schwer zu entscheiden, da entsprechende Kontrollversuche fehlen. Wolf verwandte zu seinen Versuchen über die Wirkung abgetöteter Bakterien auf das Influenzabacillenwachstum sicher fördernde Keime, meist *Micrococcus cattarrhalis* und *flavus*. Die bei 100° abgetöteten Bakterien zeigten keine Ermöglichung oder Förderung des Influenzabacillenwachstums. Es wurden Kulturen auf Schrägagar und Glycerinagar nach 10—15 Minuten langer Erhitzung im kochenden Wasserbad nach Erstarren mit Influenzabacillen beimpft oder Platten mit gewöhnlichem Agar und Ascitesagar, die mit einem Tropfen des Bodensatzes einer bei 15 Minuten bei Siedetemperatur sterilisierten Bouillonkultur bestrichen waren. Nach Davis (2) zeigten tote Bakterien keine Ammenwirkung; wurden aber tote Bakterien oder Kulturfiltrat innig mit Blutnährmitteln gemischt, so wuchsen auf diesen Nährböden Influenzabacillen besser als auf den gleichen Nährböden ohne Bakterien oder Filtratzusatz.

f) **Versuche mit abgetöteten Keimen auf blutfreien Nährmitteln.** Auch auf hämoglobinfreien Nährmitteln wurde die wachstumsfördernde Wirkung abgetöteter Keime festzustellen versucht.

Cantani (1) setzte der für ein Röhrchen nötigen Menge verflüssigten Peptonagars die Aufschwemmung einer ganzen Schrägagarkultur des betreffenden fördernden Keimes in 1 ccm Wasser zu, die durch Erhitzen auf 60° während 3 Stunden sterilisiert worden war. Diese Röhrchen müssen nach dem Erstarren sofort beimpft werden, da auf ihnen schon nach 48stündigem Stehen kein Influenzabacillenwachstum mehr zu erzielen war. In diesen Versuchen zeigten viele pathogene und nichtpathogene Mikroorganismen Wachstumsermöglichung, die sie als lebende Begleitkeime auf Peptonagar nicht zeigten. Luerssen (1) zentrifugiert *Prodigiosus*-aufschwemmungen und sterilisiert das Zentrifugat auf 60° während 3 Stunden und gab es dann zu gewöhnlichem Nähragar. Aufstrich auf Agar ermöglicht kein Influenzabacillenwachstum, dagegen wurde gutes erzielt durch Beimengung zum Nähragar (vgl. oben Davis!). Auch mit Zusatz sterilisierter und keimfrei filtrierter *Prodigiosus*-brühekultur konnte auf gewöhnlichem Agar spärliches Wachstum der Influenzabacillen erhalten werden. Schließlich wurden von *Prodigiosus*-kulturen die Keime mit steriler Kochsalzlösung abgewaschen, der Nährboden bei 60° oder durch Umschmelzen sterilisiert und mit Influenzabacillen beimpft. Wachstum wurde nie beobachtet, auch nie in ähnlichen Versuchen mit *Bact. violaceum*, *Diphtheriebacillen*, *Staph. pyogenes aureus* und *Staph. albus*. Fichtner konnte auf Agar, der bei 60° mit abgetöteten *Diphtheriebacillen* versetzt worden war, keine einheitlichen Ergebnisse erzielen. Putnam und Gay konnten auf gewöhnlichem Schrägagar, der mit 1 ccm einer 1 Stunde bei 50° abgetöteten Bouillonkultur von *Xerosebacillen* oder *Staphylokokken* versetzt war, kein Wachstum der Influenzabacillen feststellen. Nach Kalkbrenner beeinträchtigte Abtötung der *Diphtheriebacillen* mit Chloroformdämpfen auf seinem Wasserpeptonagar die Wachstumsförderung für Influenzabacillen nicht. Die Versuche mit Kochsalzabschwemmungen der *Diphtheriebacillen* von Löfflerserum oder Fleischwasseragar scheinen, da durch das Wasser auch Blutabkömmlinge mit ausgezogen sein können, zwar nicht hierher gehörig, werden aber, da diese Abschwemmungen dem Peptonwasseragar zugesetzt wurden, kurz angeführt. Es fand sich kein Influenzabacillenwachstum bei Zusatz der bei 100° sterilisierten Aufschwemmung, kümmerliches mit denen bei 90°, dagegen gutes bei denen bei 60—70° sterilisierten. Für einen weiteren Versuch gilt der eben gemachte Einwand, da der Kulturrasen einer *Diphtheriemassenkultur* von Fleischwasseragar abgeschabt, getrocknet, zermahlen und 0,2 g dieses Pulvers in 10 ccm abs. Alkohol aufgenommen wurde. Nach scharfem Zentrifugieren wurde sowohl der Bodensatz getrocknet als auch der überstehende Alkohol eingedunstet und der Rückstand ebenfalls getrocknet. Nur die Platten, die mit dem Bodensatz versetzt waren, zeigten Wachstum, so daß Kalkbrenner glaubt, daß der für die Ernährung der Influenzabacillen wesentliche Bestandteil der Bakterien wahrscheinlich eine eiweißartige Substanz sei. Die Substanz ist hitzeunbeständig und alkoholunlöslich.

Williams und Povitzki erzielten mit von Weizenagar abgeschwemmten Kulturen von Gonokokken und einer Hefeart *Monilia*, die 1,2 oder 3 Stunden auf 60° erhitzt und zu Weizenagar gegeben wurde, kein Wachstum der Influenzabacillen. Ferner wurden 48stündige Gonokokkenkulturen von sicher blutfreien Nährmitteln mit destilliertem Wasser abgeschwemmt, und, nachdem sie über Nacht im Eis- oder Brutschrank gestanden hatten, durch Berkefeldfilter filtriert und zu Weizenagar gegeben. Influenzabacillenwachstum wurde auf keinem der so hergestellten Nährböden erzielt, auch nicht auf Agar, auf dem vorher Gonokokken oder *Monilia* gewachsen und der nach 48 Stunden mit Kochsalzlösung abgewaschen war.

g) **Die Art der Ammen.** Absichtlich habe ich unterlassen, bei den einzelnen Versuchen stets die geprüften Ammenarten aufzuführen. Wenn man bei den einzelnen Versuchen jeweils die positiven und negativen Ergebnisse unter Aufzählung der Arten erwähnen wollte, bekäme man ein unübersichtliches, verwirrendes Bild. Wir finden nämlich, daß dieselbe Bakterienart nicht nur bei verschiedenen Untersuchern, sondern auch bei den nämlichen nicht immer zum

gleichen Ergebnisse führte. Cantani (1) bringt diese Erscheinung mit qualitativen Differenzen der verschiedenen besonders stickstoffhaltigen Substanzen des Bakterienplasmas in Zusammenhang. Nach meiner Ansicht ist dies zunächst darauf zurückzuführen, daß das Ammenwachstum nicht durch die Ammenart allein bedingt ist, sondern auch gewisser Stoffe im Nährmittel bedarf, die anscheinend ähnlich oder gleich dem X-Faktor Thjöttas und Averys sind. Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß dieser X-Faktor immer in der geeigneten Form im Nährmittel vorhanden sein muß, um zusammen mit der Amme wachstumsfördernd wirken zu können, so daß sich selbst bei Herstellung des gleichen Nährmittels oft Zufälligkeiten, die wir im einzelnen nicht kennen, die aber das Ergebnis entscheidend beeinflussen, einschleichen können. Es ist auch nicht unwahrscheinlich, daß häufig beim Überimpfen der I.-B. genügende Menge des X-Körpers mitübertragen werden, oder aber eine gewisse Zahl von Keimen den X-Körper aufgespeichert oder adsorbiert hat (vgl. Ergebnisse mit Wasseragar). Im allgemeinen wirken Säure und Alkalibildner gleich gut als Ammen, wenn nicht zu grosse Mengen gebildet werden (z. B. Davis (2) *Bac. subtilis*, Williams und Povitzki).

**h) Erklärungsversuche des Ammenwachstums.** Es hat natürlich an allen erdenklichen Theorien mit oder ohne experimentelle Stütze zur Erklärung des Ammenwachstums nicht gefehlt. Hier sollen in erster Linie die auf Grund des Experiments aufgebauten Anschauungen niedergelegt werden.

Zunächst wurde die Frage aufgeworfen, ob die Bezeichnung Ammenwachstum oder Symbiose treffend sei, die als Voraussetzung zur Förderung die Lebens-tätigkeit der Keime und nicht einen in ihnen enthaltenen chemischen Stoff hätte. Da nun zahlreiche Autoren (Cantani, Ghon und v. Preyss, Luerssen, Fichtner, Savini, Savini-Castano, Wolf) gezeigt haben, daß auch ohne die Lebenstätigkeit der „Ammen“ die Erscheinung auftritt, wird man wohl streng genommen die Bezeichnung Ammenwachstum oder Symbiosephänomen vermeiden müssen. Die Auffassung der genannten Autoren steht eigentlich nur im Gegensatz zu der Neissers, dem es schien, als ob weniger die Leibessubstanz der Xerose als vielmehr die Wirkung des Wachstums der Xerosebacillen es ist, welche — vielleicht durch besondere fermentative Assimilierung der Nährstoffe des Nährbodens — für die Symbiose notwendig ist. Es steht außer allem Zweifel, daß die fördernde Wirkung der sogenannten Ammenkeime nicht an ihre Lebenstätigkeit gebunden ist, da außer in den abgetöteten Keimen auch in wässrigen Auszügen [Kligler, Davis (1)] und Filtraten [Davis (1) Luerssen (1)] nicht nur von Bakterien, sondern auch von Pflanzen, Organen usw. Stoffe sind, mit denen sich ebenfalls Wachstum erzeugen läßt. Diese Auszüge vertragen starkes Erhitzen, auf 100° und höher, nicht, was in Übereinstimmung steht mit den Befunden (Grassberger, Luerssen, Wolf, Kalkbrenner, Davis), daß auch bei dieser Temperatur abgetötete Kulturen unwirksam sind. Einen gegensätzlichen Befund haben nur Ghon und v. Preyss erhoben. Die Davissche Anschauung, daß dieser in den Auszügen vorhandene Körper das Ammenwachstum hervorriefe, wenn der zweite thermostabile Körper (X-Faktor Thjöttas und Averys) auch vorhanden ist, ist nicht neu, sondern in der Weise, daß bei der Entfaltung der fördernden Wirkung neben dem später mit V bezeichneten Körper ein gewisser Gehalt des Nährbodens an Blutfarbstoff

oder einem eisenhaltigen Abkömmling notwendig ist, von jeher vertreten worden (Grassberger, Meunier, Ghon und v. Preyss, Olsen, Putnam und Gay).

Über die Art des Zusammenwirkens der beiden Körper ist man sich ebenso wenig klar wie über ihre chemische Natur. Immerhin muß darauf hingewiesen werden, daß bereits Grassberger und Meunier glaubten, daß diffundierende Stoffwechselprodukte der „Ammen“ aus dem Hämoglobin des Nährbodens das für Influenzabacillen günstige, wenn nicht notwendige Produkt entwickeln, welches in nicht erhitztem oder nicht durch Bakterien verändertem Blut nur dürftig vorhanden ist und manchmal auch ganz fehlen kann. Und so glauben diese Autoren, daß Bakterien- und Hitzewirkung analoge Prozesse sind, da auf dem Voges-Blutagar (einem erhitzten Blutagargemisch) durch Staphylokokken keine weitere Begünstigung zu erzielen sei [Grassberger (3)]. Auch auf die zur Wirksamkeit der wachstumsfördernden Stoffe nötige Konzentration wurde bereits früher hingewiesen (Ghon und v. Preyss). Hierher gehört somit die Beobachtung Wolfs, daß auf Levinthalagar keine Förderung der Influenzabacillen durch Ammen erfolge, eine Feststellung, die ich auch stets mit Koch-Weeks-Bakterien machte, es sei denn, daß der Levinthalagar aus unbekanntem Gründen nicht optimal war. Dadurch ist nach meiner Ansicht ein gutes Maß für die Konzentration der wachstumsfördernden Stoffe des Levinthalagars gegeben. Es entspricht nun weiter völlig meinen Beobachtungen, daß selbst Zusatz von erhitztem Blut zu Levinthalagar das Influenzabacillenwachstum beeinträchtigt, wenn Williams und Povitzki sahen, daß die sonst stets als vorzügliche Ammen anerkannten Staphylokokken (Grassberger und Meunier, Cantani, Ghon und v. Preyss, Allen, Savini, Savini-Castano, Wolf, Davis, Knorr, Gehlen) auf Schokoladablutagar, also einem optimalen Nährboden, Influenzabacillen nicht förderten, sondern hemmten.

Ferner konnte Davis (2) auch den umgekehrten Beweis erbringen, indem er die wachstumshemmende Wirkung aktiven Serums in Influenzanährböden (Davis, Terada, Knorr) durch Symbiose ausschaltete. Ich beobachtete gerade auf gewöhnlichem Fleischwasseragar, Ascites- und Serumagar am konstantesten und deutlichsten die fördernde Wirkung der Ammenkeime für Influenza- und Koch-Weeks-Bacillen. Zusammenfassend beruht somit anscheinend die Wirkung der Ammenkeime auf dem Ersatz des im Nährmittel zerstörten bzw. verminderten V-Körpers unter Herbeiführung der geeigneten Konzentration, wenn im Nährmittel das Optimum der Mischung des X- und V-Körpers noch nicht erreicht oder überschritten ist, während auf einem wirklich optimalen Nährboden selbst die fördernde Wirkung fehlt, ja sogar bisweilen in das Gegenteil umschlagen kann.

Die Natur des X-Körpers ist noch dunkler als die des V-Faktors. Mit vollem Recht weisen deshalb Levinthal und Fernbach darauf hin, daß besonders der X-Körper weiter erforscht werden muß.

Vom V-Körper wissen wir aus den Arbeiten der früher genannten Autoren, daß er hitzeunbeständig ist. Für seine organische Natur sprechen die Versuche von Ghon und v. Preyss, daß mit Staphylokokkenasche eine Wachstumsförderung nicht zu erreichen ist. Weiter schloß Kalkbrenner aus der Tatsache, daß der wachstumsfördernde Stoff der Ammenkeime alkoholunlöslich

ist, auf seine eiweißartige Natur. Dafür spricht auch die von Olsen (2) experimentell begründete Erscheinung, daß die Influenzabacillen auf globinhaltigem Blutfarbstoff auch ohne Symbiose angehen, auf globinfreiem jedoch nur in Symbiose, so daß allenfalls die Influenzabacillenwachstumsermöglichung durch das Hämoglobin einerseits und die Symbiose bei Gegenwart von Hämatin andererseits gleichartige Vorgänge sein könnten. Weiterhin wissen wir, daß der wirksame Stoff der Ammenkeime in hohem Grade diffundierend ist (Grassberger, Meunier, Ghon und v. Preyss, Luerssen, Allen, Knorr, Gehlen). Gehlen hat zunächst mit Hilfe meiner Anordnung zur Darstellung des Ammenwachstums Versuche über die Diffusion der wachstumsfördernden Ammenstoffe gemacht, wobei natürlich in allererster Linie nur Diffusionsvorgänge von Gallerten (Agar) in Gallerten in Frage kamen. Bevor weitere exakte Untersuchungen über diese verwickelten physikalisch-chemischen Diffusionsvorgänge vorliegen, hat es keinen Zweck, sich in theoretische Erörterungen einzulassen, zumal man über Diffusion von Gallerten in Gallerten noch recht wenig weiß, im Gegensatz zur Diffusion von Lösungen in Gallerten. Immerhin darf besonders hier auf die im Absatz f, S. 367, von verschiedenen Forschern gemachte Beobachtung hingewiesen werden, daß gerade die Beimengung sonst unwirksamer toter Keime oder ihrer Kulturfiltrate zu Agar Influenzabacillenwachstum günstig beeinflusste. Untersuchungen über diese Fragen sind im Gange.

Wir konnten nachweisen, daß zur Wachstumsermöglichung von Influenzabacillen und Koch-Weeks-Bacillen in beliebig vielen Generationen auf einem mit Wasser hergestellten  $1\frac{1}{4}$ proz. Agar, der nur 1% Kochsalz enthielt, die Stoffe genühten, die aus der darunter gelegenen Levinthalagarschicht an die Oberfläche diffundiert waren. Wurden die beiden Agarschichten durch eine Membran aus Pergamentpapier getrennt, so war ebenfalls Wachstum, wenn auch schwächer, auf der Oberfläche der Wasseragarschicht, in der Mehrzahl der Versuche ermöglicht. Damit war bewiesen, daß nicht nur der V-, sondern auch der X-Faktor sogar durch Membranen diffundiert, genau so wie gezeigt werden konnte, daß V- und X-Stoffe keimdichte Filter passieren. Die Stoffe durchsetzten in unserer Versuchsanordnung in 24 Stunden bei  $37^\circ$  eine bis 1 cm dicke Agarschicht. Es war bemerkenswert, daß die oberflächlichste Schicht das Wachstum der Influenzabacillen und Koch-Weeks-Bacillen ermöglichte, obwohl sie benzidinnegativ war. (Unser Reagens zeigte Blut noch in einer Verdünnung 1 : 150 000 deutlich an.) Somit ist der biologische Nachweis des X-Körpers, der als benzidinpositiv (Thjötta und Avery, Olsen) bekannt ist, feiner als der chemische.

Wir wissen noch, daß der X-Körper in dem kristallinen Hämoglobin hochkonzentriert enthalten ist und noch in einer Verdünnung 1 : 2 000 000 wirkt, so daß man ihm katalytische Wirkung zuschreibt (Thjötta und Avery, s. a. Olsen). Da nun Olsen (2) zeigen konnte, daß das Influenzabacillenwachstum von der eisenhaltigen Farbstoffkomponente des Hämoglobins abhängig ist — es ist z. B. mit dem eisenfreien Hämatoporphyrin, Bilirubin und Chlorophyll auch in Symbiose kein Wachstum zu erreichen —, dürfte der Schluß erlaubt sein, daß der X-Faktor Spuren von Eisen enthalten muß. In der Tat zeigten nun Ghon und v. Preyss, daß auf gewöhnlichem Agar, der mit ganz geringen Spuren

von Cyaneisen bestrichen war, ein wenn auch nur in geringem Grade besseres Symbiosewachstum zu erzielen war als ohne Zusatz von Cyaneisen. Da nun das Eisen (v. Zeyneck) im Hämatin fester als im Hämoglobin gebunden ist, nehmen Ghon und v. Preyss an, daß auf Hämatinnährböden erst nach Lockerung der Eisenbindung durch die Ammen das Influenzabacillenwachstum eintrete, und halten diese Lockerung vielleicht für eine Reduktion, zumal anscheinend Behinderung der Sauerstoffzufuhr günstig auf die fördernden Substanzen wirke. Ob auch dadurch meine positiven anaeroben Züchtungsversuche auf Levinthalagarplatten mit zahlreichen Influenza- und Koch-Weeks-Stämmen zu erklären sind, möchte ich offen lassen und hier nur auf die möglichen Beziehungen hinweisen.

Ähnlich wie bei den Vitaminen ist auch bei den wachstumsfördernden Stoffen der hämoglobinophilen Keime versucht worden, durch Zugabe genau bekannter chemischer Körper Wachstum zu ermöglichen. Jakoby und Frankenthal stellten schwaches Influenzabacillenwachstum auf Nähragar mit ca. 10% einer 1proz. wässrigen Lösung von Histidinhydrochlorid, noch schwächer mit 10% einer 3proz. Leucinlösung fest, während auf Nähragar mit Hämatin die Influenzabacillen nur in Symbiose wuchsen. Die Autoren behaupten, daß das Hämoglobin in Influenzanährböden in erster Linie durch seine Aminosäuren Histidin und Leucin vertreten werden könne, da sie auf Nährböden durch Zusatz von Hämatin oder kolloidalem Eisen keine Wachstumsbegünstigung sahen. Gehlen hat die Versuche mit Histidinhydrochlorid (Schuchard, Görlitz) nachgeprüft und konnte mit zahlreichen Influenza- und Koch-Weeks-Stämmen kein Wachstum feststellen. (Auch Davis (2) fand anorganische und organische Chemikalien mit Eisenkomponenten völlig unwirksam.)

Obwohl ich auf Wunsch des Herausgebers diesen Abschnitt besonders berücksichtigen konnte, bin ich mir bewußt, nicht alle Teilfragen dieser Probleme erörtert zu haben. Es kam mir darauf an, zu zeigen, daß sich zunächst auch dem Ammenwachstum gegenüber die Koch-Weeks-Bacillen genau so verhalten wie die Influenzabacillen und dann auf die Zusammenhänge hinzuweisen, die zwischen Herstellung optimaler Nährböden und Ammenwachstum bestehen.

#### 4. Temperatur und Auftreten von Wachstum.

Die Angaben für die Grenztemperaturen bei Influenza schwanken zwischen 22 und 24, 40, 42 und 44° C. Ich beobachtete Wachstum von K.-W.-B. und I.-B. bei 24 und 42° C. Zwischen 35 und 38° wachsen die Keime am besten auf allen Nährmitteln. Nach Aussaat geschädigter oder alter Keime muß man oft 3 Tage bebrüten, ehe Wachstum zu sehen ist. Aussaaten mit Sekret von behandelten Kranken zeigen ebenfalls, oft erst nach 48 Stunden, mikroskopisch sichtbares Wachstum. Fast auf allen Nährböden findet manchmal am 2. bis 3. Tage noch ein Wachstumsschub statt, ja es kommt vor, daß nach 48—72stündiger Bebrütung die Kolonie ums Doppelte wachsen kann (s. a. Weichselbaum und Müller). Die schon für Influenza von Levinthal und Fernbach und anderen empfohlene Einstellung der Nährmittel auf den Lackmusblaupunkt  $p_H$  7,2—7,4 bewährt sich auch bei der K.-W.-B.-Züchtung. Steigerung der Alkalität bis zum Phenolphthaleinpunkt =  $p_H$  8,3 bis 8,4 hatte keine Wachstumsänderung zur Folge, dagegen blieb bei geringerer Alkalität als Lackmusblaupunkt

bei einigen Stämmen Wachstum aus und beim Neutralpunkt gingen Aussaaten überhaupt nicht mehr an. Die deutlich für Lackmuspapier alkalische Reaktion entspricht auch der Reaktion des Sekretes bei Kranken mit Befund für K.-W.-B. Für Influenza weist besonders Olsen (1) mit Recht darauf hin, daß häufig negative Befunde auf mangelhafte Einstellung des Nährbodens zurückzuführen sind und empfiehlt für rein diagnostische Zwecke Levinthalagar, auf dem die I.-B. gegen Abweichung von der optimalen Reaktion weniger empfindlich sind als auf Blutplatten. Wir fanden dies auch für K.-W.-B. Es sei beigefügt, daß sich K.-W.-B. und I.-B. auch gegen Schwankungen im NaCl-Gehalt zwischen 0,5 und 2,5% gleichgültig verhalten, was Olsen bei I.-B., ich bei K.-W.-B.-Stämmen beobachtete.

Stets wird das große Sauerstoffbedürfnis betont, und deshalb empfehlen Delius und Kollé Nährbrühe für I.-B. nur in ganz geringer Menge in Kölbchen zu geben oder die Reagensgläser schief zu legen, um eine möglichst große Oberfläche für den Sauerstoffzutritt zu schaffen. Bei eigenen Versuchen überraschte deshalb der Befund, daß I.-B. und K.-W.-B.-Stämme unter streng anaeroben Verhältnissen auf Levinthalplatten wuchsen und auch in Leber-Leber-Brühe mit Blutzusatz des öfteren I.-B. und K.-W.-B., wenn auch nur spärlich, nachgewiesen werden konnten. Ergebnisse, die mit denen Kondos bei I.-B. übereinstimmen. Die Bevorzugung sauerstoffhaltiger Schichten tritt jedoch deutlich in Agar-schüttelkulturen zutage. Die kleinen, nicht bezeichnenden Kolonien stehen dicht gedrängt, höchstens  $\frac{1}{2}$  cm von der Oberfläche entfernt, und die übrige Agarschicht zeigt nur hier und da Wachstum.

### 5. Chemische Leistungen.

Von allen Influenzaforschern wird bestätigt, daß die I.-B. keine einheitlichen, vielleicht besser gesagt, bleibenden chemischen Leistungen aufweisen. Nach Yabe können I.-B. in zwei Gruppen geteilt werden, je nachdem sie Indol bilden oder nicht. Von 29 untersuchten Stämmen bildeten 18 Indol. Übergänge sah der Autor nicht. Es ist wahrscheinlich, daß durch längere Fortzüchtung die Indolbildung nicht verändert wird. Rivers hat bereits derartige Beobachtungen über Indolbildung vor Yabe angegeben. In eigenen Untersuchungen ergab sich, daß sämtliche kokkobacillären K.-W.-B.-Stämme, auch wenn sie zum schlankeren Typ umgeschlagen waren, sich indolpositiv nach der Frieberschen Probe erwiesen. Sämtliche schlanken und der extrem lange K.-W.-B.-Stamm waren indolnegativ. Von 7 Influenzastämmen waren 4 indolpositiv, 3 indolnegativ, darunter auch solche, die stets in typischer kokkobacillärer Form erschienen. Da nun nach Neisser die Indolprobe eine der konstantesten biologischen Merkmale ist, kann man behaupten, daß die I.-B. einschließlich K.-W.-B. in eine indolpositive und indolnegative Gruppe zerfallen, wobei anscheinend in der indolpositiven die streng kokkobacillären bei weitem überwiegen. Stillman hat eine biochemische Einteilung der Influenzastämme auf Grund der Indolbildung, Gasproduktion, Saccharosevergärung in 6 Typen vorgenommen. Er fand oft auf ein und derselben Aussaat zwei Typen und bringt dies mit den Lebensbedingungen im Organismus in Zusammenhang. Ich habe weiter versucht, die noch nicht geprüfte Zuckerfermentation für K.-W.-Stämme zu untersuchen und fand, daß in 1% Trbz.-, Lävulose- und Maltosenährlösungen stets Säure gebildet wurde,



dagegen in 1% Rohrzucker, Milchzucker und Mannit nicht alle Stämme Säure bilden. Gasbildung wurde nie beobachtet. In gewöhnlicher Blut- oder Ascitesnährbrühe wurde der Titer nie verändert. Somit zeigen die K.-W.-B.-Stämme auch in ihren chemischen Leistungen genau dasselbe Verhalten wie die I.-B.-Stämme.

### 6. Die Kolonief orm.

Die Arbeiten in neuerer Zeit bringen nur wenig verwertbare Angaben über die Kolonief orm auf verschiedenen Nährböden. Dagegen haben früher besonders Weichselbaum und Müller eingehend die Kolonief orm beschrieben.

Die Kolonien sind äußerst klein, im durchfallenden Licht nahezu durchsichtig. Bei 80facher Vergrößerung bei hoher Einstellung erscheinen die Kolonien als rundliche, stark glänzende, farblose Gebilde, welche von einem dunkleren, nach außen hin etwas verschwommenen Saume umgeben sind. Je tiefer man den Tubus herabdrückt, desto besser erscheint die äußerst feine Punktierung und Strichelung der Kolonien, die nach 48 Stunden noch nicht ihr Wachstum beendet haben und dort, wo sie sehr dicht stehen, zusammenfließen oder sich an den Berührungsstellen abplatten. Im Zentrum der Kolonieoberfläche beobachtet man sehr häufig mehr oder weniger stark glänzende Granula, an die sich noch feinere anschließen können. Die Kolonie hat eine leicht gelbliche, gegen die Peripherie zu blasser werdende Färbung, die in den ersten 48 Stunden in späteren Generationen auftreten kann. Der Rand der Kolonie ist nicht immer glatt, sondern manchmal unregelmäßig gekerbt. Weichselbaum und Müller erwähnen, daß das Aussehen der Kolonie unter ungünstigen Verhältnissen wechseln kann.

Ich habe versucht, durch Photogramme verschiedene Kolonief ormen festzuhalten, und konnte im großen und ganzen der guten Beschreibung und Zeichnung von Weichselbaum und Müller völlig entsprechenden Eindruck bekommen. Die äußerst auffallenden Körnelungen, die schildbuckel- und warzenartig aussehen können, liegen jedoch im Nährboden und finden sich bei Influenza- [s. a. Christiansen und Kristensen, Grassberger (1), Lindenthal] und K.-W.-Stämmen in gleicher Weise. Je nach Nährboden kann man jedoch verschiedene Kolonietypen feststellen, von denen ich die wichtigsten im Lichtbild beifüge (Abb. 9—12).

Abb. 9.

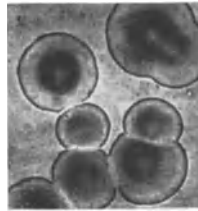


Abb. 10.

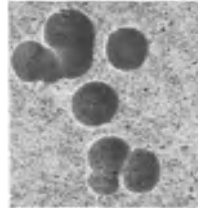
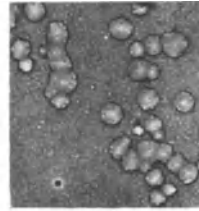


Abb. 11.

Abb. 12.

Abb. 9. Wachstum nach 72 Std. auf lackmusalkalischen, nicht erhitztem Blutagar. Die Kolonief orm entsteht dadurch, daß die Tautropfenform (Abb. 11) noch wächst. Seltenerer Kolonief orm, häufiger beobachtet nach Aussaat geschädigter Keime. 30 fach.

Abb. 10. Wachstum auf nicht erhitztem, lackmusalkalischen Blutagar nach 5 Tagen. Wachstum erst nach 72 Std. makroskopisch sichtbar. K u m m e r w a c h s t u m. Diese Kolonief orm findet sich auf Aszitesagar, gewöhnlichen 0,5% Agar bei üppiger Sekretaussaat, kurz, auf Nährböden, die den Nährmittelan sprüchen dieser Keime eben noch genügen. 40 fach.

Abb. 11. Tautropfenförmige Kolonien der Koch-Weeks-Bacillen auf erhitzter Blutmischplatte. Die Kolonie ist durchsichtig und ohne Zeichnung. 30 fach.

Abb. 12. Wachstum der Koch-Weeks-Bacillen auf Levinthalagar nach 48 Std. Infolge der Einstellung erscheinen die Körnelungen in der Mitte der Kolonie als Punkte. „Riesenwachstum“ 5 fach.

Photogramme von L. Heim.

Die wenigen Andeutungen über das Aussehen der Kolonien von K.-W.-B. im Schrifttum (Kamen, Luerssen, v. Nestlinger, Pesch, Dahmann) entbehren meist guter Photogramme, ohne die beim heutigen Stand der Morphologie schwerlich mehr auszukommen ist. Ich habe die eigenen Photogramme mit denen im Schrifttum [Pfeiffer (1), Müller, Levinthal (1), Grassberger (1)] verglichen und konnte so ohne weiteres behaupten, daß Unterschiede in der

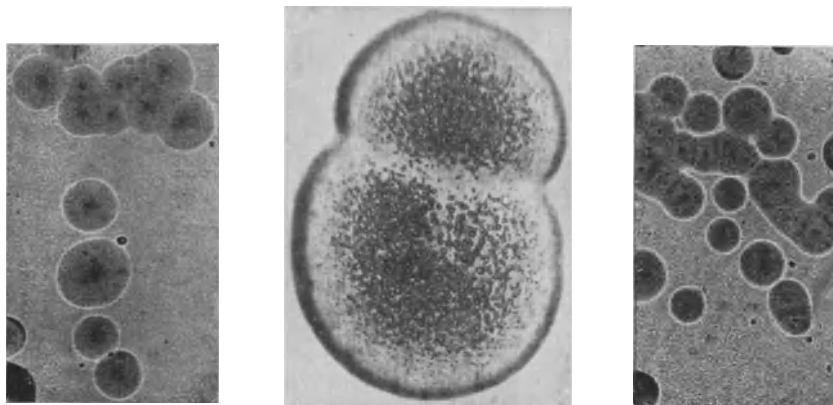


Abb. 13.

Abb. 14.

Abb. 15.

Abb. 13. Kulturen auf 24 std. Levinthalagarplatte. Oben I.-B. unten K.-W.-B.-Ansiedlungen. (Typ II.) Zentrale Granulationen. 40 fach. Eigenphotogramm.

Abb. 14. 72 Std. alte Kolonie eines typischen K.-W.-Stammes auf Levinthalagar. Die Körnelungen finden sich in gleicher Weise bei I.-B.-Kolonien. 35 fach. (Aufnahme von L. Heim.)

Abb. 15. Kolonien des pleomorphen K.-W.-B.-Stammes nach 48 Std. auf erhitzter Blutmischplatte. Auch hier die zentralen Körnelungen. Eigenphotogramm.

Kolonieform zwischen K.-W.-B. und I.-B. nicht festzustellen sind. Die Kolonien auf Levinthalplatten bieten ein ganz bezeichnendes Bild (Abb. 12, 13, 14) und sind höchstens mit einer sehr seltenen Streptokokkenart des Auges („granulierter Streptokokkus“) zu verwechseln.

### C. Serodiagnostik.

Die zahlreichen Versuche, die bisher gemacht worden sind, um Influenzastämme serologisch zu erfassen, sind alle vergeblich gewesen. Besonders deutlich zeigen dies die Versuche von Andersen und Schultz, Rivers und Cohn, Jordan und Sharp, Yabe, Chesney u. a., dort auch hierüber weitere Literaturangaben. Erstere isolierten bei einem Kind mit Influenzameningitis während Lebzeiten 5 Stämme: aus Lumbalpunktat, Blut, Nase, Nasenrachenraum und Rachen, die sämtlich serologisch verschieden waren. Sie nehmen an, daß alles der gleiche Keim sei, der nur an verschiedenen Stellen infolge seiner Labilität derart umgewandelt werden kann, daß er serologisch verschiedenartig reagiert.

Es muß deshalb auffallen, daß Schneider (1, 2) einheitliche Ergebnisse sowohl mit K.-W.-B. wie I.-B. erhielt, die so weit gingen, daß regelmäßig I.-B.-

Immunsera K.-W.-B. und K.-W.-B.-Immunsera I.-B. agglutinierten und im Castellianischen Absättigungsversuch und durch Präcipitation dieses Verhalten bestätigt wurde.

**a) Die Normalagglutination.** Pesch und Hammerschmidt gelang es nicht, agglutinierende K.-W.-B.-Kaninchensera herzustellen, und Luerssen betont, daß der Gehalt an Normalagglutininen ein derartig hoher sei, daß er sogar differentialdiagnostisch gegenüber I.-B. in Frage käme. Nach R. Pfeiffer, Bieling und Joseph, Bieling und Weichbrod, Lemm u. a. neigen übrigens auch I.-B. zur Spontanagglutination. Die Normalagglutination des Kaninchenserums war nach meinen Untersuchungen nicht auf das Serum allein zurückzuführen, sondern wurde durch die Beschaffenheit der Stämme bedingt. So zeigten größtenteils die gleichen K.-W.-B.-Stämme, die nach 24stündiger Bebrütung stark agglutiniert wurden, nach weiterer 24stündiger Bebrütung keine Normalagglutination mehr. Die kurzfädigen K.-W.-B.-Stämme und die I.-B.-Stämme neigten überhaupt weniger zur Normalagglutination. Es gibt ferner, wenn auch selten, typische K.-W.-B.-Stämme, zu deren Charakter die Normalagglutination gehört, was Bieling und Joseph auch für manche I.-B.-Stämme feststellten und Schneider (2) auch bei K.-W.-B.-Stämmen sah. In 24 Versuchen, die Normalagglutination durch Inaktivieren des Serums zu beseitigen oder zu vermindern, zeigte sich, daß in ungefähr 30% die Normalagglutination aufgehoben oder beträchtlich verringert, aber nie wesentlich verstärkt oder erst hervorgerufen wurde. Der Titer der stets gleichzeitig mitgeprüften spezifischen Sera veränderte sich durch das Inaktivieren nicht. Die Ansicht von Lemm, die mit kokkoiden und stäbchenförmigen I.-B.-Stämmen arbeitete, wurde somit auch für K.-W.-B. ergänzt, während die Behauptung, daß eine unspezifische Flockung mindestens stark herabgesetzt wird, nur für einen Teil der Versuche Geltung hatte.

**b) Agglutinationsversuche mit K.-W.-B. und I.-B.-Kaninchensera.** Ebenso wie Schneider (1, 2) gelang es mir, agglutinierende K.-W.-Kaninchensera herzustellen. Bei derartigen Versuchen darf nicht übersehen werden, in den gleichen Verdünnungen Kontrollen mit Normalserum anzusetzen, da ich im Gegensatz zu Schneider des öfteren gerade in höheren Verdünnungen Normalverklebung sah. In den Versuchen wurde gleichzeitig ein Influenza-Serum mitgeprüft, daß nach Mitteilung von Herrn Dr. Levinthal nur mit einem Influenzastamm hergestellt war. Von dem mit einem typischen K.-W.-B.-Stamm hergestellten Serum wurde fast die Hälfte der ebenfalls typischen K.-W.-B.-Stämme nicht agglutiniert. Das Influenzaserum beeinflusste sichere I.-B.-Stämme nur zur Hälfte, auffällig dagegen den kokkobacillären Typ der K.-W.-B.-Stämme, zeigte aber durch Agglutination eines extrem langen K.-W.-B.-Stammes sofort ein uneinheitliches Verhalten. Mit mehreren typischen K.-W.-B.-Stämmen hergestellte Kaninchensera beeinflussten nahezu alle schlanken K.-W.-Stämme, aber auch kurzfädige, sogar bis zum Endtiter, hier und da auch I.-B.-Stämme.

Eine Differenzierung der schlanken K.-W.-B. von I.-B.-Stämmen, der kokkobacillären K.-W.-B.-Form von I.-B. oder schlanken K.-W.-B.-Stämmen, war bei der Agglutination somit ebensowenig ersichtlich, wie ihre Zusammengehörigkeit. Soweit Schlüsse bei dieser Bakteriengruppe überhaupt möglich sind (vgl. Levinthal und Fernbach), zeigte sich aber trotzdem eine gewisse Ver-

wandtschaft der I.-B.-Stämme mit typischen und atypischen K.-W.-Stämmen. Der extrem langfädige Stamm wurde als einziger von sämtlichen agglutinierenden Seren deutlich beeinflußt. Die von Lemm bei einem pleomorphen Influenza-Stamm gemachte Beobachtung, daß diese Form zwischen den beiden Serumarten (kokkoid und typisch) eine vermittelnde Rolle spielt, scheint auch für die pleomorphen K.-W.-Stämme zu gelten.

e) **Präcipitationsversuche.** Auch bei Präcipitationsversuchen war kein reziprokes Verhältnis zwischen kurzen, schlanken und I.-B.-Stämmen festzustellen, sondern es ergab sich wiederum, daß zwar auf Zusammengehörigkeit der I.-B.- und K.-W.-B. geschlossen werden kann, aber nur dann, wenn man den heterologen, serologischen Charakter dieser Gruppe berücksichtigt.

Es war auffällig, daß die von Bielig und Joseph gemachte Beobachtung, daß die Präcipitation der Stärke nach dem Agglutinationsvermögen eines Serums parallel geht, nur für das Influenza-Serum zutrif. Bei den anderen vier Seren fanden sich deutliche Ausfällungen, wo die Agglutination schwach oder negativ war und umgekehrt.

d) **Die Gruber-Widalsche Reaktion mit K.-W.-B.- und I.-B.-Stämmen bei sicheren Influenzkranken.** Es wurde ferner die Gruber-Widalsche Reaktion bei 15 klinisch sicheren Influenzkranken vorgenommen. 2 Sera waren sowohl für K.-W.-B. als I.-B. negativ. Wegen Normalagglutination in den Kontrollen mußten 3 weitere ausscheiden. In 10 Proben fand sich ein positiver Befund bis zur Verdünnung 1 : 100, häufig 1 : 400, aber nicht nur für I.-B., sondern auch für K.-W.-B., obwohl anamnestisch eine K.-W.-B.-Erkrankung mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Bemerkenswert war, daß 6 mal neben I.-B. auch kokkoide und schlanke K.-W.-B. verklebt wurden, während gleichzeitig andere Stämme des gleichen Typs garnicht beeinflußt wurden.

e) **Die Gruber-Widalsche Reaktion mit K.-W.-B.- und I.-B.-Stämmen bei sicheren K.-W.-Kranken.** Gruber-Widalsche Reaktionen bei sicheren K.-W.-Kranken waren stets, teilweise sogar bis zur Verdünnung 1 : 800, mit dem Eigenstamm positiv, außerdem wurden manche I.-B.- und K.-W.-B.-Stämme agglutiniert, dagegen andere nicht.

Wichtig erschien, daß in 3 Fällen sowohl kokkoide K.-W.-B. als I.-B. agglutiniert wurden, wo die typische Art gezüchtet worden war, ferner dort, wo der kokkoide Typ festgestellt wurde, nicht nur kokkoide K.-W.-B. u. I.-B. sondern auch schlanke K.-W.-B. und selbst die extreme K.-W.-B.-Form.

Aus diesen Versuchen glaubten wir schließen zu müssen, daß sich die K.-W.-B. serologisch genau so verhalten wie die I.-B., d. h. in die verschiedensten serologischen Gruppen zerfallen und durch dieses heterologe Verhalten die Artverwandtschaft bzw. Gleichheit mit I.-B. sich offenbart.

## **D. Tierversuche mit K.-W.-B. und aus Auge gezüchteten I.-B.**

### **1. Nicht am Auge ausgeführte Tierversuche.**

Zunächst sind nur Tierversuche, die das Auge nicht betreffen, angeführt. 1898 prüfte R. Hoffmann wohl als erster die Wirkung subcutan einverleibter K.-W.-B. bei Meerschweinchen, Kaninchen und weißen Mäusen. Angaben, in

welchen Mengen und mit welchen Kulturen die Impfungen ausgeführt wurden, fehlen. Die Impfungen blieben erfolglos, ebenso die von Morax und Elmassian mit Brühekulturen bei Kaninchen und Meerschweinchen (subcutan, intervenös, intraperitoneal<sup>1)</sup>. 1900 hat Rymowitsch mit kurzfädigen K.-W.-Stämmen, die Axenfeld mit I.-B.-Stämmen identifiziert, eingehendere Tierversuche gemacht. Die einschlägige, in polnischer Sprache erschienene Arbeit konnte nicht eingesehen werden. Rymowitsch fand, daß diese Bacillen auch im Tierversuch bei Anwendung großer Dosen toxische Wirkung zeigten, was ebenfalls außer den übrigen Befunden für die Identität der K.-W.-B. und I.-B. spräche. Fischer züchtete bei Panophthalmie einen I.-B.-Stamm und konnte bei Meerschweinchen, Kaninchen und weißen Mäusen weder nach subcutaner noch intraperitonealer Einverleibung aufgeschwemmter lebender oder abgetöteter Kulturen Wirkungen verzeichnen. Es fehlen Angaben über Kulturmengen und Alter usw., so daß auch diese Versuche nicht weiter besprochen werden können. Tschirkowski züchtete einen I.-B.-Stamm aus Eiter einer Orbitalphlegmone. Einem Meerschweinchen von 440 g wurden ip. 5 ccm einer 24stündigen Blutagarkultur einverleibt. Nach einer schnell vorübergehenden Erkrankung genaß das Tier. 2 ccm derselben Kultur einem Kaninchen iv. gegeben, tötete das Tier in 2 Tagen und in Blutaussaaten gingen einzelne I.-B.-Kolonien auf.

Nogouchi und Cohen berichten, daß K.-W.-B. im Gegensatz zu der Einschlußconjunctivitis auf Affen nicht übertragbar sind. Die K.-W.-B. erzeugen, intratestikulär einverleibt, eine akute Entzündung. Die in den Herden enthaltenen Bacillenhäufen zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit Einschlußkörperchen. Material von Einschlußconjunctivitis ruft beim Kaninchen intratesticulär keine Veränderung, insbesondere kein Auftreten von Einschlußkörperchen hervor. In meinen Versuchen wurden intratesticuläre Impfungen mit K.-W.-B. von den Kaninchen ohne augenfällige Erkrankung ertragen. Bei der Exstirpation fanden sich keine makroskopischen Veränderungen und auch mikroskopisch nichts, was für eine akute Entzündung sprechen konnte.

v. Nestlinger hat eingehendere Tierversuche mit kokkoiden und langen Formen der K.-W.-B. angestellt. Er fand, daß Meerschweinchen je nach Alter, Größe und eingepfelter Menge innerhalb 7—14 Stunden unter Erscheinung einer eitrigserösen, bald mehr, bald weniger ausgeprägten Peritonitis zugrunde gehen. Die Virulenz des längeren, feineren Typus ist wesentlich herabgesetzt. Manche davon haben junge Meerschweinchen von 120—122 g Gewicht bei Einverleibung einer großen Dosis, und zwar „8 Stück 24stündiger Taubenblutagarkultur“ ip. in 14 Stunden getötet. Die im Peritonealraum gefundene freie Flüssigkeit, insgesamt 6 ccm, schadet, einem großen Meerschweinchen eingepflegt, nicht, hingegen töteten 4 ccm einer direkt aus Peritonealflüssigkeit geimpften 24stündigen Taubenblutagarkultur binnen 7 Stunden ein 117 g schweres Meerschweinchen, was als Ausdruck einer Virulenzsteigerung zu betrachten sei. Große Dosen dieser beiden Stämme waren für große Meerschweinchen über 280 g nicht tödlich. Dieselben zeigten nur nach der Impfung Gewichtsabnahme, aber nach 2 Tagen wurde bereits wieder Nahrung aufgenommen. 8 ccm einer 24stündigen Taubenblutbrühekultur oder 3stündigen Taubenblutagarkultur des kürzeren und dickeren Typus töteten große, 370—420 g schwere Meerschweinchen

<sup>1)</sup> sbc., iv., ip.

binnen 12—13 Stunden. Bei der Leichenöffnung wurden im Peritonealraum 2—4 ccm Flüssigkeit mit eitrigen Schleimfetzen gefunden, außerdem bestand Hyperämie der Organe. In der Bauchhöhlenflüssigkeit wurden stets die feinen gramnegativen Stäbchen festgestellt. Die Krankheitserreger waren in jedem Falle aus der Peritonealflüssigkeit zu züchten und, 1 Fall ausgenommen, auch aus dem Herzblut. Kaninchen (1200 g) erhielten wiederholt Taubenblutbrühe und Taubenblutagarkulturen iv. Nach den Impfungen nahm das Tier 1—2 Tage keine Nahrung zu sich, zog besonders die hinteren Beine nach. Die folgenden Impfungen nahmen das Tier sehr stark mit. Seine Haare fielen aus.

Schneider (1, 2) berichtet, daß nach iv. Einverleibung sowohl von K.-W.-B. als auch von sicheren I.-B.-Stämmen Kaninchen krank wurden und selbst verendeten. Unterschiede zwischen der kurzen und langen Form der K.-W.-B. hat Schneider nicht gesehen.

Auch unsere Versuche ergaben, daß ein Unterschied in den krankheitserregenden Eigenschaften der kurzen und schlanken K.-W.-B. und I.-B. nicht feststellbar ist. Die von I.-B. besonders von Blake und Cecil u. a. s. Levinthal (3) erwähnte Möglichkeit der Virulenzsteigerung durch Tierpassage gelang auch bei K.-W.-B. (s. a. Nestlinger) am besten bei intraperitonealer, weniger gut bei subcutaner Einverleibung, und zwar sowohl mit lebenden als auch mit vorsichtig abgetöteten Kulturabschwemmungen. Wenn auch im allgemeinen, wie stets betont wird, eine bedeutende Abhängigkeit der Virulenz von der Generation festzustellen war, zeigten sich doch Ausnahmen. Damit wird aber im großen und ganzen die Behauptung nicht eingeschränkt, daß jüngere Generationen virulenter sind. Als Versuchstiere eigneten sich weiße Mäuse und nicht über 200 g schwere Meerschweinchen. Nahm man schwere Tiere, dann fielen besonders die Virulenzsteigerungsversuche lange nicht so gleichmäßig aus. Immerhin ging auch ein 300 g schweres Tier nach intraperitonealer Impfung mit  $\frac{1}{2}$  lebender Levinthalschrägagarkultur eines frisch gezüchteten K.-W.-Stammes unter den Erscheinungen einer eitrig-serösen Peritonitis ein.

Der Leichenbefund bei Mäusen und Meerschweinchen war im großen und ganzen derselbe und stimmte mit dem bei Influenzabacillen vollständig überein. Es war gleichgültig, ob mit lebenden oder abgetöteten Kulturen geimpft wurde. Somit ist die krankmachende Wirkung auf Endotoxine zurückzuführen.

Die subcutanen Lymphdrüsen sind stark gerötet. In der Bauchhöhle findet sich ein geringes nicht stets ausgesprochen blutiges Exsudat. Die Mesenterialgefäße und die Bauchorgane sind stark mit Blut gefüllt, die Milz nicht vergrößert, von fester Konsistenz, die Nieren geschwollen, in der Kapsel Blutungen. Die Nebennieren stets auffallend gerötet. Der Dünndarm befindet sich in exsudativem Zustand. In der Brusthöhle ist gewöhnlich kein Exsudat. Die Lungen sind normal. Besonders in Fällen, wo die Tiere in 1—2 Tagen eingehen, findet man die Keime im Herzblut. In einzelnen Fällen auch nach längerer Zeit.

Selbst wenn die Tiere am Leben bleiben, machen sie einige Tage nach der Impfung einen schwerkranken Eindruck. Nach Delius und Kollé vertrugen 470 g schwere Meerschweinchen innerhalb 3 Wochen 48 Influenza-Agarkulturen subcutan; auch in meinen Versuchen konnte ein Meerschweinchen von 250 g

3 Agarkulturen 20. Generation, nach einigen Tagen nochmals 2 Agarkulturen 22. Generation und nach weiteren 5 Wochen 8 Agarkulturen 22. und 4. Generation intraperitoneal vertragen. Bereits Delius und Kolle haben darauf hingewiesen, daß aus derartigen Versuchen nicht auf Immunitätsvorgänge geschlossen werden kann. Die intravenöse Einspritzung von Kulturen hatte höchstens bei Kaninchen (wochenlang anhaltende Lähmung der hinteren Extremitäten) auffällige krankheitserregende Wirkung. Durch gleichzeitige Einverleibung von Streptokokken gelang es nicht, die pathogene Wirkung dieser Impfung bei Mäusen zu steigern.

Wir sehen, daß nach den übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer Untersucher heute ein ganz anderes Resultat vorliegt wie vor 10 Jahren, wo Axenfeld noch berichtete, daß Tierimpfungen mit den K.-W.-B. bisher völlig negative Resultate gehabt hätten. Heute müssen wir bekennen, daß die Tierversuche mit Influenzabacillen (Delius und Kolle, Cantani, Kikuchi u. a.) genau so verliefen, wie die mit beiden Formen der K.-W.-B. Koch-Weeks- und Influenza-Bacillen wirken durch Endotoxine, rufen ein bestimmtes Krankheitsbild hervor, sind kaninchen-, maus- und meerschweinchenpathogen und beträchtlichen Virulenzschwankungen unterworfen, die man aber experimentellerklären kann.

## 2. Augeninfektionen.

a) **Bindehautinfektionen.** Die Arbeiten bis in die neueste Zeit lassen vielfach eine einwandfreie künstliche Infektion der Tierbindehaut vermissen. Abgesehen davon, daß mit Mischkulturen Tiere infiziert werden, übersieht man, daß der Befund eben nur für die Mischkultur gilt. Hammerschmidt konnte durch gleichzeitige Übertragung lebender Pneumokokken ein sicheres Haften des K.-W.-B. und die Entstehung eines „dem menschlichen vollkommen ähnlichen Krankheitsbildes“ erzielen. Bereits am nächsten Tage zeigte sich ein Bindehautkatarrh mit zunächst serösem Sekret, das am 2. Tage einem eitrigen Platz machte. In dem Eiter fanden sich reichlich K.-W.-B. teils freiliegend, teils phagocytiert, während man Pneumokokken nur ganz vereinzelt zu Gesicht bekam. Die Conjunctiva war vor der Infektion absichtlich verletzt worden, um ein besseres Haften der Erreger zu ermöglichen. Die gleichzeitige Übertragung von Diphtherie-Bacillen, Staphylokokken und Friedländerbacillen im lebenden wie abgetöteten Zustand hatte keinen Erfolg.

Naturgemäß gingen die mit der Pneumokokken-K.-W.-B.-Mischkultur infizierten Tiere an einer Pneumokokkensepsis ein. Aus diesem Versuch schließt nun Hammerschmidt, daß es zum erstenmal gelungen sei, beim Tiere einen bisher nur für den Menschen charakteristischen K.-W.-Bindehautkatarrh zu erzeugen. Über Züchtungsversuche des K.-W.-B. aus dem Sekret wird nicht berichtet, so daß ein Schluß, wie ihn Hammerschmidt aus diesem Versuch zieht, zu weit gehen dürfte, selbst wenn er sich auf den negativen Erfolg stützt, den er bei Infektion der Bindehaut mit Pneumokokken-Influenzamischkulturen hatte. Mit K.-W.-Reinkulturen gelang eben die Infektion der Tierconjunctiva nicht. Bei Meerschweinchen und Mäusen konnte niemals mit Pneumokokken Influenza- und K.-W.-Mischkulturen ein Erfolg erzielt werden.

Da es einerseits zahlreichen Untersuchern (Morax, Hoffmann, Weichselbaum, Müller, Pesch, Hammerschmidt) niemals gelungen ist, die Bindehaut von Pferden, Affen, Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Hühnern, Gänsen, Tauben, Kälbern, Ferkeln bei allen möglichen Arten der Einverleibung von Kulturen und Sekret selbst bei Einspritzung in die Bindehaut hinein zu infizieren, andererseits die menschliche Bindehaut in so hohem Maße empfänglich ist, war man von jeher bemüht, Erklärungen durch Versuche beizubringen. Kamen gelang es mit einer Sekretflocke beim Kaninchen eine kurzdauernde Entzündung zu erzeugen. Schneider (1) hat durch Einimpfung der K.-W.-B. in den Conjunctivalsack höchstens kurzdauernde Hyperämie erweckt.

Die Verimpfung von Reinkulturen auf die Bindehaut des Menschen hatte in 15 Fällen (Morax-Weeks, Weichselbaum, Müller, Hoffmann, Luerssen) bisher stets Erfolg, selbst wenn die Kulturen 110—120 Stunden alt waren, vielleicht gerade, weil sie alt waren.

Es gelang auch, durch mehrere Stunden fortgesetzte Aufträufelung bei 70° 30 Min. abgetöteter Kultur oder eines Kulturfiltrates (Morax und Elmassian) nach mehrstündiger Inkubation einen schnell vorübergehenden Katarrh zu erzeugen. Filtrierte Kulturen wirkten erheblich weniger, unfiltrierte, 15 Min. auf 115° erhitzte zeigten überhaupt keine Wirkung mehr, auch nicht bei 7 Stunden langer Aufträufelung, in Abständen von 2 Min.

Aus diesen Untersuchungen zieht Axenfeld den Schluß, „daß das Virus vorwiegend in den Bacillen sitzt“ und weist auf die Ähnlichkeit mit Influenzabakterien hin. Wir konnten auf Grund unserer Tierversuche dieser Ansicht beitreten. Die Annahme Lindners, daß die Giftwirkung der K.-W.-B. auf echter Giftauusscheidung beruht, ist nicht haltbar. Die Endotoxinwirkung ist um so mehr anzunehmen, als auch nach Lindners Beobachtungen der Abwehrkampf der Epithelien gerade gegen K.-W.-B. außerordentlich heftig ist, so daß die Keime nicht tief in die Epitheldecke eindringen können.

Es gelang uns zwar nicht, mit lebenden und toten Reinkulturen oder Bakterienextrakten eine Bindehautentzündung hervorzurufen. Wir konnten jedoch zweimal mit Bindehautsekret von Kaninchen, aus dem die K.-W.-B. in Reinkultur zu züchten waren, einen Katarrh der Kaninchenbindehaut mit deutlicher eintägiger Inkubation beim Kaninchen erzeugen. Da jedoch im neuen Sekret Keime nicht nachweisbar waren, schien die Wirkung nicht auf Vermehrung der mit dem Sekret übertragenen Keimen zu beruhen, sondern auf Endotoxinen. Es darf schon hier darauf hingewiesen werden, daß nach Impfungen in vordere Kammer oder in Glaskörper stets im Sekret der Bindehautentzündung die Keime 1—2 Tage nachweisbar waren.

Versuche über Bindehautimpfungen mit I.-B. liegen nur spärlich vor. Schwartzkopff konnte mit I.-B.-Reinkulturen, aus Bindehautentzündung gezüchtet, keine Erkrankung erzeugen; ebensowenig Knorr und Wissmann weder mit lebenden noch mit abgetöteten Influenzakulturen, noch mit Extrakten bei Kaninchen nach Einverleibung in den Bindehautsack. Nach 2 Tagen waren die I.-B. nicht mehr nachweisbar.

Luerssen (2) und McKee gelang es, durch Übertragung von I.-B. auf menschliche Conjunctiva Bindehautentzündung hervorzurufen.



**b) Impfungen in die vordere Kammer, Glaskörper und Hornhaut von Kaninchen.** Für die vordere Kammer liegen nur Versuche von Knorr und Wissmann mit K.-W.-B. und I.-B. vor. Zunächst haben wir uns überzeugt, daß wässrige Agar-extrakte keine Erscheinungen hervorriefen, die auch nur entfernt mit den Kulturimpfungen hätten verglichen werden können. Durchschnittlich wurde  $\frac{1}{2}$  Normalöse Levinthalagarkultur in physiologischer Kochsalzlösung verrieben und eingespritzt. Nach Impfung mit lebenden Kulturen (5 K.-W.-B. und 1 I.-B. Versuch) entstand Bindehautentzündung, Trübung des Kammerwassers und Hornhautparenchyms, Pupillarexsudat, Iritis, unter Umständen Hypopyon. Auch Staphylobildung wurde beobachtet. Nach Einspritzung von bei 56° abgetöteten I.-B.- und K.-W.-B.-Kulturen (je 1 Versuch) entstand das gleiche Krankheitsbild. Auch Extrakte und Filtrate dieser Keime (2 bzw. 1 Versuch) ergaben schwere Erkrankungen des Auges, bestehend in starker Conjunctivitis, Iritis und Hornhauttrübungen.

Impfungen in den Glaskörper und in die Hornhaut liegen hauptsächlich für I.-B. vor. Fischer unternahm es als erster, das Tierauge mit I.-B. zu impfen und hat besonders bei Glaskörperimpfung schwere Entzündungen erzeugt. Die Entzündung war nach Fischer nicht durch Endotoxine bedingt, da sich die Keime nach Einbringen kleiner Mengen außerordentlich vermehrten und noch nach Tagen kultivierbar waren. Allerdings ein etwas weitgehender Schluß. Die Entzündungsreaktion hörte mit dem Verschwinden der Bakterien auf. Eine Pathogenität für die Cornea war nicht nachweisbar.

Tschirkowski impfte aus akuter Conjunctivitis gezüchtete I.-B. auf die Kaninchenhornhaut. Nach 3 Tagen zeigte sich auf der Hornhaut begrenzter eitrig-herdiger Herd und schwere Iritis. Am nächsten Tage entstand kleines Hypopyon. Am 12. Tage war der Prozeß unter Bildung einer kleinen Hornhautnarbe abgeklungen. 0,1 ccm einer 24stündigen Blutagarkultur in den Glaskörper einverleibt, erzeugte große Exsudate im Glaskörper und in der Gegend der Pupille. Es kam zum vollständigen Verschluß. Schließlich entstand das Bild eines Pseudoglioms. Mit anderen aus Orbitalphlegmone gezüchteten I.-B.-Stämmen konnte er Hornhautabszesse und Iritis erzeugen. Nach 9 Tagen Heilung und Vernarbung. Glaskörperimpfung mit 0,05–0,1 ccm 24stündiger Blutagarkultur verursachte Exsudatbildung, aber keine Panophthalmie. Kitakata erzeugte beim Kaninchen in der Hornhaut und im Glaskörper eine eitrig-herdige Entzündung mit einem I.-B.-Stamm, der aus einem Hornhautgeschwür gezüchtet worden war. Schneider (1) sah bei Cornealimpfungen mit K.-W.-B.-Sekret nur in einem einzigen Fall zarte, rasch verschwindende Unebenheiten längs des Impfschnittchens. Knorr und Wissmann sahen nach Einspritzung in den Glaskörper in 3 Versuchen mit typischen und kokkobacillären K.-W.-Stämmen nach intraokularer Einverleibung geringer Mengen schwere eitrig-herdige Entzündung.

**c) Impfungen in die vordere Kammer von Kaninchen, die bereits eine Infektion überstanden hatten.** Morax und Petit, L. Müller nehmen eine Immunität für K.-W.-Conjunctivitiden nur im beschränkten Maße an. Usher und Frasar und auch wir haben mehrfach wiederholte Erkrankungen derselben Person in kurzer Zeit beobachtet. Weichselbaum und Müller impften dieselbe Person 4 Wochen nach Überstehen der 1. Impfconjunctivitis nochmals, wieder mit positivem Erfolg. Viele Autoren berichten über Rezidive nach Wochen und Monaten.

Knorr und Wisßmann konnten in Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigen, daß auch am Auge nach überstandener Infektion keine Immunität eintritt, sondern eher ein Zustand der Überempfindlichkeit. So kam es bei einem Tier zur Panophthalmie, bei einem anderen flackerten die alten Krankheitserscheinungen am anderen diesmal nicht geimpften Auge auf. Bindehautentzündung und Hypopyon waren stärker ausgebildet wie bei Erstinfektionen.

## E. Die Epidemiologie der K.-W.-Bindehauterkrankung.

### 1. Entstehung und Verbreitung.

Die K.-W.-Bindehautentzündung ist über die ganze Welt verbreitet, jedoch ist ein gleiches ubiquitäres Vorkommen nach Axenfeld nicht anzunehmen, da verschiedene Untersucher sie an manchen Orten noch nicht feststellen konnten. Auch in Orten, wo K.-W.-Bindehautkatarrhe endemisch (Ägypten, ferner Wolhynien und Ostgalizien, von Nestlinger, Gromakowski) angetroffen werden, schwankt die Häufigkeit der Epidemien beträchtlich. Ein scheinbarer Widerspruch bei der allgemein anerkannten Kontagiosität dieser Erkrankung! Axenfeld nimmt deshalb an, daß die Verbreitung wie die anderer Infektionskrankheiten von Bedingungen abhängt, für die klimatische oder sonstige disponierende Umstände sich bis jetzt nicht mit Sicherheit feststellen ließen.

In Europa sind anscheinend die übertragbaren Augenentzündungen erst nach dem napoleonischen Feldzug in Ägypten in größerem Umfange aufgetreten. Anfangs wurde die Übertragbarkeit geleugnet, aber bald mußte man allgemein die ansteckende Natur dieser Krankheit anerkennen. Die erste große Epidemie beschrieb Rust 1820 unter dem Titel „Die ägyptische Augenentzündung in der kgl. preußischen Besatzung in Mainz“. In dieser Arbeit entwickelt Rust eine Schärfe des epidemiologischen Denkens und Handelns, daß die Arbeit in dieser Hinsicht auch heute geschrieben sein könnte. So gibt er z. B. an, daß Heimkehrer aus französischer Gefangenschaft, die mit diesem Augenübel behaftet waren, kurz vorher in demselben Quartier gelegen haben, in das dann die Truppen des Mainzer Regiments kamen. Bei den Beobachtungen Rusts erscheint es nur zweifelhaft, ob es sich um akutes Trachom mit aufgepfropftem K.-W.-Bindehautkatarrh oder um letzteren allein gehandelt hat. Die gute Beschreibung läßt ziemlich sicher den Schluß zu, daß zwar wie überall die disponierte trachomatöse Bindehaut befallen wurde, daß aber auch die reine Form des K.-W.-Bindehautkatarrhs vorkam.

1887—1889 hat Weeks in New York nicht weniger als 1000 K.-W.-B.-Fälle bakteriologisch festgestellt. 1892—1896 beobachtete Morax dauernd diese Erkrankung in Paris. 1893 berichten Wilbrand, Sängner und Stählin über die große Hamburger Epidemie. Häufig werden dann kleinere und größere Epidemien beobachtet, so von R. Hoffmann im Sommer 1898 und 1899 in Neuvorpommern, 1898 von Kamen beim Czernowitzer Militär, 1899 von Weichselbaum und Müller in Niederösterreich, 1901 von Markus in Bitterfeld und 1903 von Wibo in Brüssel, 1907 von Mc Kee (1) in Montreal (Kanada). 1913 beobachtete Wiedersheim in Freiburg eine K.-W.-B.-Epidemie, die von einer Kinderschule ausging. In die Jahre 1917/22 fallen 8 Berichte über teilweise sehr ausgedehnte K.-W.-B.-Epidemien: Elschnig (Prag), v. Nestlinger (Budapest), Pichler (Südwestfront), Valettas (Athen), Verzar

(Debreczen), Cords, Dahmann (Köln), Hammerschmidt (Graz), Schneider (München), Knorr-Wissmann (Erlangen).

Demgegenüber trat Influenzaconjunctivitis nur äußerst selten, trotz der Influenzaepidemie und stets nur in kleinem Umfange auf. 1896 sah Axenfeld eine kleine Hausepidemie, 1902 Jundell eine Säuglingsepidemie von 9 Fällen — die Diagnose J.-B.-Conjunctivitis war aber nur deshalb gestellt worden, weil eine Influenzaepidemie in der Anstalt herrschte —, 1906 berichten Giani und Picchi von akuter epidemischer Influenza conjunctivitis (Bac. hämophilus), während einer Masern- und Influenzaepidemie. McKee (2) züchtete 1907 zur gleichen Zeit, wo er so häufig K.-W.-B. fand, 9 mal einen hämoglobinophilen Keim, der ohne weiteres (s. a. Axenfeld) als Influenzabacillus anzusprechen war. Während der Grazer Influenzaepidemie 1908 fand Possek wiederholt Influenzabacillen bei Conjunctivitis. Schwarzkopff beobachtete 1902 in einem Armenhause eine Influenzaconjunctivitis von 13 Fällen, die anscheinend durch Benutzung der gleichen Gebrauchsgegenstände entstanden war (Handtücher usw.). 1919 beschreibt Pesch 4 Fälle, darunter 3 bei Säuglingen mit I.-B.-Befund.

Zur Vervollständigung des Bildes führe ich noch die mehr kasuistischen Beiträge an. 1900 und 1903 hat zur Nedden (1, 2) mehrere Fälle beschrieben, wo er den Influenzabacillus als Erreger von Bindehautentzündung fand. Auch Morax erwähnt gelegentlich des Referates über Jundells Arbeit, daß er bei Kindern öfters I.-B.-Conjunctivitis beobachtete. Knapp fand 1903 im Sekret von 40 Trachomfällen 4 mal Influenzabacillen, und im Follikelinhalt von 80 Fällen ebenfalls 4 mal. Bei Masernconjunctivitis stellt Neisser 1903 Influenzabacillen fest. Lürssen untersuchte 1905 zur Nachprüfung der Müllerschen Befunde Trachomsekret von 77 Fällen in den verschiedensten Stadien und fand 11 mal K.-W.-B., 4 mal Pseudoinfluenza und 5 mal Müllersche Keime (= I.-B.). Klieneberger konnte 1905 bei 9 Masernkranken 3 mal Influenzabacillen aus der Conjunctiva züchten. Eine Influenzabacillenkeratitis beschreibt 1906 zur Nedden (3). Auch Tedesko fand im Conjunctivalsack masernkranker Kinder Influenzabacillen. 1908 züchtete Fischer aus Eiter bei Panophthalmie Influenzabacillen. Im gleichen Jahre Rosenhauch 2 mal bei Säuglingsconjunctivitis und einmal bei Conjunctivitis eines 3 Monate alten Kindes. Der gleiche Autor fand Influenzabacillen im Eiter eines subconjunctivalen Abscesses, eines Hornhautgeschwürs und eines Orbitalabscesses. 1903 berichtet dann Unna von einer intraokulären Eiterung mit Befund Pfeifferscher Bacillen. W. Reis konnte in Lemberg 1910 unter 300 Conjunctivitisfällen nur einmal einen Keim aus der Influenzagruppe finden. Tschirkowski beobachtete zwischen 1909/11 11 mal Influenzabacillen als Erreger einer akuten Conjunctivitis, nur in 2 Fällen gleichzeitige Symptome einer allgemeinen Influenzaerkrankung. Bei Orbitalphlegmone und gleichzeitiger Iridochorioiditis, dann einmal nach einer Kataraktoperation im Eiter auf der Iris hat Fischer Influenzabacillen nachgewiesen. Sigrist (zitiert nach Axenfeld) fand Influenzabacillen bei einem Orbitalabsceß und Axenfeld im Orbitaleiter nach sinusitis frontalis. Duclos (zitiert nach Axenfeld) sah Influenzabacillen im Eiter einer postoperativen Panophthalmie. Axenfeld und Oertzen (zitiert nach Axenfeld) im Anschluß an postoperative Infektion. Des weiteren wurden Influenzabacillen nachgewiesen bei eitriger Dacryoadenitis von Krüdenner (zitiert nach Axenfeld), bei metastatischer Influenzaophthalmie

von Panja - Dianoux (zitiert nach Xenfeld) und Casali (zitiert nach Xenfeld). 1912 sieht Kitakata Influenzabacillen als Erreger eines Hornhautgeschwürs an. 1917 konnte Bartels im Osten bei gleichzeitigem Trachom 6 mal K.-W.-B. feststellen. Levinthal und Fernbach züchteten bei Masernconjunctivitis unter 14 Fällen 5 mal Influenzabacillen.

Nach Lindner wird die Influenzaconjunctivitis bei Kindern im Alter von  $\frac{1}{2}$ —1 Jahr in der Wiener Klinik verhältnismäßig häufig beobachtet.

Rein statistische Arbeiten über das Vorkommen der verschiedensten Bakterien bei Augenerkrankungen erwähnen auch öfters den Befund von K.-W.-B. und Influenzabacillen bei eitriger Conjunctivitis. Brown Pusey sieht 1906 unter 50 Conjunctivitiden 4 mal den I.-B. niemals den K.-W.-B. Augé wies 1906 unter 139 Conjunctivitiden 18 mal den Pfeifferschen Keim als Erreger nach, desgleichen bei Untersuchungen von 165 Bindehautentzündungen Neugeborener 3 mal K.-W. und 1 mal I.-B. v. Mende fand 1908 bei 234 untersuchten Conjunctivitiden 156 mal Keime, die als Erreger angesprochen werden konnten, darunter fielen auf K.-W. 30%. Im gleichen Jahre hat Lüdde in Paris und in St. Louis bakteriologische Untersuchungen bei Conjunctivitis angestellt und fand in Paris unter 226 Fällen akuter Conjunctivitis 71 mal K.-W.-Keime, unter 265 Fällen chronischer Conjunctivitis nur 3 mal diesen Erreger. 11% der Fälle von Conjunctivitiden in St. Louis erwiesen sich als mit K.-W. infiziert. Eine prozentuale Zusammenstellung nach den Angaben jener Autoren, die größere Reihen von Conjunctivitis bakteriologisch untersucht haben, geben Scholz und Vermes 1908. Danach fanden sich nach Xenfeld in Freiburg 4,5, nach Gonin 1898 in Lausanne 5,2, nach Morax in Paris 25,2, nach Lundsgaard in Kopenhagen 2,8, nach Bach und Neumann in Würzburg 0,9 und nach Pollock in Glasgow 54,6% mit K.-W.-Bakterien infiziert. Barrière hat 1910 in Uruguay 250 Fälle von Conjunctivitis untersucht. Allerdings „genügte“ ihm in den meisten Fällen das mikroskopische Präparat, 4 mal fand er K.-W., 6 mal Influenzabacillen.

## 2. Jahreszeitliches Vorkommen.

Im Altertum berichtet schon Hippokrates über die ansteckende Augentzündung auf der Insel Thasos, ihr Entstehen im Frühjahr und Abflauen im Herbst. Griechische und arabische Ärzte, wie Prosper Alpinus, hatten auf den sommerlichen Gipfel der Augenerkrankungen in Kairo aufmerksam gemacht.

Eingehende Untersuchungen an großem Material über den Zusammenhang der Häufigkeit der K.-W.-Bindehauterkrankung mit dem Klima wurden in der neueren Zeit wiederum in Ägypten vor allem von Lakah und Khouri und Meyerhof angestellt. Es ergab sich, daß der erste Gipfel dieser Bindehauterkrankungen von Mai bis Juni unabhängig vom Stande des Nils, der erst im Juli ansteigt, zu beobachten ist. Das Maximum ergibt sich für Juni—Juli, ein zweiter Gipfel im Oktober, dem ein Minimum im Winter folgt. Nach Morax (2), Weeks (1) kommt die Erkrankung besonders im Frühjahr und Herbst vor. Mit der Feuchtigkeit der Luft (Müller), dem Staubgehalt (Markus u. a.) und endlich der Wärme hat man die K.-W.-Epidemien in Zusammenhang bringen wollen. Besonders Meyerhof (1—3) tritt dafür ein, daß die Wärme ausschlaggebend sei. Erst bei einem Tagesmittel von über 18° setzen die K.-W.-Bindehautkatarrhe epidemisch ein. Da auch bei uns zu Beginn der

wärmeren Jahreszeit die mittlere Tagestemperatur 16–18° beträgt, und nach fast allen Beobachtungen gerade im Spätfrühjahr oder Sommer die Erkrankung epidemisch auftritt, erscheint die Erklärung Meyerhofs am stichhaltigsten und stimmt mit den Angaben im Schrifttum am besten überein. Auch die Kurve der Erlanger Epidemie 1922 zeigte einen typischen Verlauf (Abb. 16).

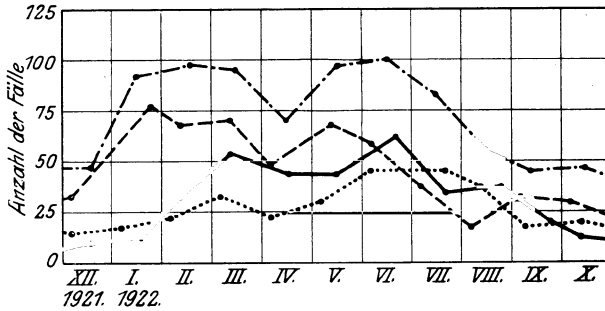


Abb. 16. Kurve der Univ.-Augenklinik Erlangen. Überlassen von Herrn Privatdozent Dr. R. Wissmann.

- · — · — · — = Gesamtzahl der Conjunctivitiden (ohne Conj. Koch-Weeks)
- — — — — = Conjunctivitis acuta ( " " " " )
- — — — — = Conj. chronica
- · · · · = Conj. Koch-Weeks

### 3. Geschlecht.

Manche Forscher (Cords) wollen eine auffallende Beteiligung des weiblichen Geschlechtes an den Epidemien feststellen. Zu kleine Zahlen und Zufälligkeiten scheinen bei derartigen Befunden eine Rolle gespielt zu haben.

### 4. Alter.

Allgemein findet man die Angabe, daß alle Alter befallen werden, daß aber das Alter zwischen 5–15 bevorzugt wird, was mit den hiesigen Beobachtungen übereinstimmt (Abb. 17). Meyerhof (2) fand z. B. unter 1081 K.-W.-Fällen 1904–1908 860 Kinder und 221 Erwachsene.

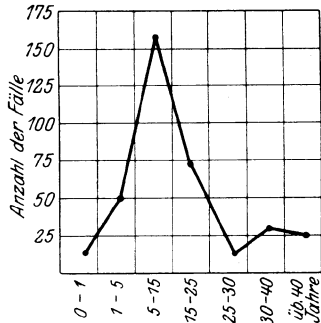


Abb. 17. Kurve der Univ.-Augenklinik Erlangen. Überlassen von Herrn Privatdozent Dr. R. Wissmann.

### 5. Die Übertragung des Keimes.

a) Indirekte Übertragung. Durch den Schulbesuch und die Art der Übertragung ist diese Tatsache hinreichend erklärt. Die erkrankten Erwachsenen werden meist von ihren Kindern angesteckt. Kinder zwischen 1 und 5 Jahren dann durch die Mutter (Säuglinge!) und die Geschwister. Jede Epidemie brach im geschlossenen Kreise aus (Schule, Kinderkrippe, Säuglingsheime, Erziehungsanstalten usw.), nahm erst dann ihren Weg in die Familie, und nur wenige Fälle kommen darüber hinaus vor. Weiterhin ist allgemein anerkannt, daß fast ausschließlich die früheren sog. ärmeren Kreise und Bauern an der Krankheit beteiligt sind. Der Infektionsweg erklärt diese Tatsachen. Da er eng mit der Lebens-

fähigkeit und Widerstandsfähigkeit eines Erregers gegen äußere Einflüsse zusammenhängt, muß erwähnt werden, daß nach Untersuchungen von R. Hoffmann, Weichselbaum und Müller und eigenen Ergebnissen (Kontrolle in optimalen Nährmitteln) in an Glas angetrocknetem Sekret die K.-W.-B. noch nach 3—4 Stunden bei Zimmertemperatur, im Sekret in feuchter Kammer nach 18 Stunden bei 37° und Zimmertemperatur und endlich in an Seidenfäden angetrocknetem Sekret stets über 18 Stunden bei Zimmertemperatur züchterisch nachweisbar waren. Auch andere derartige Versuche zeigen, daß die Widerstandsfähigkeit der Keime, verglichen mit anderen, zwar gering ist, aber doch meist unterschätzt wird. In physiologischer Kochsalzlösung halten sie sich bis bzw. über 24 Stunden im Brutschrank und bei Zimmertemperatur, in Leitungswasser, destilliertem Wasser hier und da sogar 2 Tage bei Zimmertemperatur lebensfähig. Nach Dahmann sind Kulturaufschwemmungen im Badewasser nahezu 3 Stunden, nach v. Nestlinger im Wasser über 2 Stunden vermehrungsfähig. Es muß darauf hingewiesen werden, daß nach den Beobachtungen Dahmanns, Reihls u. a. die Lebensdauer der I.-B. und K.-W.-B. in Mischkulturen verlängert wird. So fand Reihl z. B. in der 42. Generation einer I.-B.-Staphylokokkenmischkultur die I.-B. 25, in der 48. sogar 31 Tage lebensfähig. Kulturaufschwemmungen 10 Minuten auf 50—55° C, bis 4 Minuten auf 60° C erwärmt, wurden noch übertragbar gefunden. Kulturaufschwemmungen in gewöhnlicher Nährbrühe ertrugen — 15° C 20 Minuten lang. An Seidenfäden angetrocknete Kulturen gehen unter Umständen noch nach 72 Stunden an. Eine 3 Tage bebrütete Levinthalplatte wurde diffussem Sonnenlicht bei einer Temperatur von durchschnittlich 30° C ausgesetzt. Bereits nach 15 Minuten gingen Überimpfungen von Influenza und schlanken K.-W.-Bakterien nicht mehr an, während ein kokkoider Stamm erst nach 45 Minuten abgetötet wurde. Vergleicht man damit die Ergebnisse Pfeiffers (1), Onoratos und die eigenen für I.-B., so findet man keine nennenswerten Unterschiede, ausgenommen die Ergebnisse Onoratos, daß Influenzabacillen erst nach 3—4 Stunden langer Belichtung zugrunde gehen, Unterschiede, die durch die Versuchsbedingungen erklärlich sind. Die Versuche mit Leitungswasser und Badewasser sind von besonderem epidemiologischen Wert. Nach Dahmann muß ein großer Teil der sog. Badconjunctivitis in den letzten Jahren durch Hallenschwimmbadbenutzung auf K.-W.-B. zurückgeführt werden. — Es gibt also eine Badconjunctivitis, deren Ursache wir auch kennen und deren Entstehungsmöglichkeit sich im Versuch beweisen läßt. Vom unfallrechtlichen Standpunkte ist diese Dahmannsche Feststellung sehr wesentlich, und Stadtverwaltungen und Private sollten nicht übersehen, durch Chlorierung der Wasser, nicht nur der Hallenschwimmbäder, sondern auch der Wannenbäder, besonders in Epidemiezeiten, diese Keime auf so einfache und billige Art abzutöten. Die auffallende Widerstandsfähigkeit gegen höhere Wärmegrade ermöglicht ohne weiteres die Übertragung auch in Wannenbädern, denen besonders in den Schulen größere Aufmerksamkeit aus diesem Grunde geschenkt werden müßte. Leider vermißt man bei Dahmann die Angabe, ob die Leute, die sich durch Badewasser infizierten, auch der ärmeren Bevölkerungsklasse angehörten. Nach der ganzen Art und Weise des Infektionsgeschehens ist dies nicht möglich.

Die indirekte Übertragung durch Gegenstände des täglichen Gebrauches kommt in erster Linie für K.-W.-B.-Epidemien in Frage.

Bereits Rust 1820, dann in neuerer Zeit Hoffmann u. a. weisen auf die Übertragung durch Benutzung gleicher Waschschüsseln, Handtücher usw. hin. Eine Infektionsmöglichkeit, die sich auch im Versuch bestätigen läßt.

Dadurch erklärt sich, daß nur die Bevölkerungsklassen von dem K.-W.-B. befallen werden, die der persönlichen Reinlichkeitspflege wenig Wert beimessen und den Begriff der Ansteckung nicht verstehen können oder wollen. So kommt es, daß die Kinder besserer Kreise, falls sie sich tatsächlich einmal in der Schule infiziert haben, die Krankheit in der Familie nicht weiterverbreiten. Wie oft findet man besonders in der Schule gerade bei Kindern, bei denen das Reinlichkeitsgefühl durch Umgebung und Erziehung nicht gerade ausgeprägt ist, das Leihen von Taschentüchern! Weiterhin beobachtet man gerade in Bauern- und Arbeiterfamilien, daß sich die ganze Familie der Reihe nach einer Waschschüssel und eines Handtuches bedient. Auch das Zusammenschlafen der Kinder in diesen Kreisen darf epidemiologisch nicht unterschätzt werden, so daß die dazu kommenden heutigen Wohnungsverhältnisse, wie bei so vielen Infektionskrankheiten, auch hier zur Häufung beitragen.

Die Beobachtung der K.-W.-Epidemien in Kasernen ist besonders lehrreich (Verzar). Hier zeigt sich, worauf wiederum Rust vor 100 Jahren schon hinweist: daß stets die Offiziere und Unteroffiziere von der Erkrankung verschont blieben. Die enge Belegung der Mannschaftsräume, besonders aber die gemeinsame Benutzung derselben Waschegelegenheiten, weisen den Infektionsweg.

Forscher im Orient haben naturgemäß auch die Fliegen als Überträger angeschuldigt, wenn auch der Nachweis der Keime an Fliegen nicht gelang [Meyerhof (2)]. Wer jemals die mit Fliegen übersäten Gesichter der wehrlosen Säuglinge im Orient gesehen hat, wo das Gesicht oft nur aus 3 schwarzen Haufen besteht, dem scheint dieser Infektionsweg leicht erklärlich. In eigenen Versuchen konnte die Möglichkeit der Übertragung durch Fliegen gezeigt werden. In unseren Gegenden spielt jedoch diese Art der Übertragung sicher eine unwesentliche Rolle.

**b) Direkte Übertragung.** Auch die direkte Übertragung durch Tröpfcheninfektion (Axenfeld, Dahmann) beim Husten und Niesen wird der seltenere Infektionsweg sein, sonst wäre schwer erklärlich, warum auch Unteroffiziere in größeren Epidemien verschont blieben. Da aber manche Forscher, z. B. Luerssen, v. Nestlinger, im Nasenschleim, was eigentlich selbstverständlich ist, bei bestehender Bindehauterkrankung K.-W.-B. fanden, kann wohl direkte Ansteckung durch Tröpfcheninfektion beim Husten und Niesen möglich sein.

**c) Das Dauerträgertum.** Besonders wesentlich für die epidemiologische Betrachtung erscheinen die Dauerträger, vielleicht besser gesagt, chronischen Kranken mit ganz leichten, übersehbaren Bindehautentzündungen. Meyerhof (1), Hoffmann, Wiedersheim, Pichler, Dahmann u. a. vermuteten Dauerträger und führen Fälle an, wo die Keime recht lange Zeit im Bindehautsack nachweisbar waren. Eigene Untersuchungen von

nur 17 gesunden Personen aus der Umgebung „neuer“ Kranker ergaben 6 Bacillenträger oder besser Dauerausscheider, da die Personen vor 7—1 Monat selbst an Bindehautkatarrh gelitten hatten. Die Infektionsquelle der seltenen November- und Dezemberneuerkrankungen war so stets eindeutig bestimmt.

Möglich ist, daß es tatsächlich eine große Anzahl Bacillenträger gibt: Personen, die überhaupt nie auffällig an Bindehautentzündung erkrankten, deshalb auch nie zur Behandlung kamen, selbst nicht angeben können, daß sie jemals krank gewesen seien und die so stets unerkannt den Keim beherbergen. Inwieweit sich durch die Behandlung des K.-W.-Bindehautkatarrhs die Entstehung von Bacillenträgern vermeiden läßt, müssen erst weitere Beobachtungen und Versuche ergeben.

Meist findet man bei Dauerträgern den kokkoiden Typ, der in bezug auf Lebensdauer und Widerstandsfähigkeit nach den auffallenden Ergebnissen der Belichtungsversuche noch genauer untersucht werden muß.

### 6. Die Bekämpfung der Epidemien.

Es steht fest, daß durch die Krankheit durchschnittlich mindestens 14 Arbeitstage verloren gehen. Schon deshalb müßte dieser neuen Seuche mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, wenn man bei dem in der Regel leichten Verlauf der Erkrankung dieser selbst wenig Wert beilegen wollte. Da die Erkrankung besonders die schulpflichtigen Alter befällt, kann man nur durch Schließung der Schulen [Axenfeld (2)] dieser Epidemien Herr werden. Ich hatte vorgeschlagen, systematisch besonders in den Wintermonaten mit Hilfe der Seidenfadenmethode jene im Sommer befallenen Klassen auf Dauerträger zu untersuchen und bei Bacillenbefund die Kinder der Behandlung zuzuführen. Große Kosten würden dadurch nicht verursacht, da auch der kulturelle Nachweis der K.-W.-B. wohl von allen Verfahren am billigsten ist. Die im Sommer „geheilten“ Fälle sollten erst nach zweimaliger bakt. Untersuchung als geheilt entlassen werden, ein Verfahren, das sich schon bei den verschiedensten Infektionskrankheiten bewährt hat. Sehr ratsam wäre es, für die praktischen Ärzte Meldepflicht an die Schulärzte einzuführen.

### 7. Klinisches.

Häufig ist die K.-W.-Bindehautentzündung mit anderen Erkrankungen verbunden und sogar Influenza ähnliche Allgemeinerkrankung wurde beobachtet.

Um nur einiges zu erwähnen: Bereits Morax (1) sieht ein klinisch sehr vielgestaltiges Bild und unterscheidet zwischen leichten Katarrhen, eitrigen Katarrhen und Katarrhen mit Corneabeteiligung. Wenn man noch hinzufügt, daß die Erkrankung nach einer Inkubation von einigen Stunden bis längstens drei Tagen beginnt und durchschnittlich 3 Wochen dauert, dürfte das Krankheitsbild grob gekennzeichnet sein. Über die Corneakomplikationen liegen viele Mitteilungen vor, aus denen man schließen kann, daß sie bei manchen Epidemien oft, bei anderen höchst selten oder nicht festzustellen waren. So sah Kamen sie nie, obwohl nur Erwachsene, die dafür mehr disponiert sein sollten, in Frage kamen. Auch nach Markus und Wiedersheim sind Hornhautaffektionen selten. Dagegen sah Valettas, der ausdrücklich bemerkt, daß er



Trachomverdächtige von seinen Untersuchungen ausschloß, unter 36 bei seitlicher Beleuchtung untersuchten Fällen nur bei 8 die Cornea völlig klar. Der jüngste Kranke war 2, der älteste 46 Jahre alt. Vornehmlich bei älteren Leuten sieht Dahmann Trübungen der Hornhaut. Zwei Drittel der Fälle Schneiders (1) zeigten Hornhautkomplikationen sogar mit Irisbeteiligung. In einem Fall war es zu Hypopyon gekommen. Auch Morax (1) beschreibt einen solchen Verlauf. Ferner weist noch Feigenbaum auf Hornhauterkrankungen bei K.-W.-Bindehautentzündung hin. Dann interessieren die Follikelschwellungen. Wiederum sah sie Kamen nie, Dahmann dagegen in solchem Maße, daß er die K.-W.-Bindehautentzündung mit „Kölner Trachom“ bezeichnet. Nach Elschmig rufen die K.-W.-Bakterien einen völlig trachomähnlichen nur durch gutartigen Verlauf gekennzeichneten Bindehautkatarrh hervor. Ähnlich äußert sich Markus, aber bezeichnend für die von ihm beschriebene Bitterfelder Epidemie waren Randphlyktänen. Auch Pichler sah Randphlyktänen oft, Wiedersheim erwähnt sie, und Dahmann hat sie ebenso wie Schneider festgestellt. Bei den so oft vermuteten und nunmehr wahrscheinlichen Beziehungen der K.-W.-Bindehautentzündung zur Influenza ist es wichtig, daß Wiedersheim, Dahmann und besonders Schneider auf allgemeine Symptome hinweisen. Fieber, Schnupfen, Orbitalschmerzen, allgemeines Abgeschlagensein findet man bei diesen Autoren verzeichnet. Nach Schneider waren die subjektiven Beschwerden oft derart, daß der Wunsch nach schmerzlindernden Mitteln geäußert wurde.

## **F. K.-W.-B.-Epidemien, I.-B.-Epidemien, ihr Zusammenhang und ihre Entstehung.**

Axenfeld schreibt: „Es läßt sich nicht behaupten, daß die epidemische Verbreitung dieser Bindehautentzündung irgendwie gleichen Schritt mit der Ausbreitung der epidemischen Influenza gehalten hätte. Die Nachrichten über die enorme, auch heute noch nicht veränderte Häufigkeit der Koch-Weeks'schen Bindehautinfektion in Ägypten datieren aus einer Zeit vor dem letzten Seuchenzuge der Influenza. Auch das spricht gegen die Zugehörigkeit der K.-W.-B. zu den Influenzabacilleninfektionen.“ Dagegen Hübschmann: „Die Tatsache, daß von diesem Bacillus erzeugte Bindehautkatarrhe in weitem Maße mit Influenzaerkrankungen parallel gingen, darf auf keinen Fall in Vergessenheit geraten.“

Rein geschichtlich ergibt sich: Vor der großen Influenzaepidemie 1889 wurde die K.-W.-Bindehautentzündung bekannt (Koch-Kartulis). Dieses Vor bestimmt Axenfeld zur Annahme, daß beide Erkrankungen nichts gemeinsam hätten. Beweist dies aber nicht das Gegenteil? Es ist doch auffallend, daß Weeks allein gerade von 1887—89 in New York nicht weniger als 1000 K.-W.-B.-Fälle bakteriologisch festgestellt hat, und nun beginnt 1889 gerade in New York die riesige Influenzaepidemie und weiter 1891/92, 1895/96, 1900 und 1906—08, 1913/14 kamen allgemein anerkannte sog. Influenzanachzüglerepidemien, siehe darüber auch Levinthal (3), in Deutschland und angrenzenden Ländern vor. Nun beobachtete 1892—96 Morax die K.-W.-Bindehauterkrankung in Paris, 1894 berichteten Wilbrand, Sänger und Stählin von einer großen K.-W.-

Epidemie in Hamburg und seit jener Zeit kamen sporadisch immer wieder K.-W.-B.-Fälle vor. Es folgen dauernd Beschreibungen kleinerer Endemien von Hoffmann, Weichselbaum und Müller 1897/98, Kamen 1898, Marcus 1901 in Bitterfeld, und das geht, wie bereits geschildert, so weiter auch in anderen Ländern bis zur Wiedersheimischen Epidemie in Freiburg 1913/14.

Ausgerechnet in die Jahre 1917 bis 1920 fallen nun 8 Berichte über ausgedehnte K. - W. - Epidemien. Ist das noch Zufall? Müssen wir nicht aus all dem andere Schlüsse ziehen, wie Axenfeld, um so mehr als nunmehr feststeht, daß sich biologisch I.-B.-Stämme und K.-W.-B.-Stämme bis jetzt nicht unterscheiden lassen? Man wird bei der Sachlage dazu gedrängt, die K.-W.-B.-Bindehautentzündung als eine Influenzaerkrankung anzusprechen.

Nach Axenfeld (siehe auch Lindner) müßte anscheinend zum vollen Beweis der Bindehautpathogenität der Pfeifferschen Influenzabacillen mit einer aus Bronchialschleim reingezüchteten I.-B.-Kultur eine Impfung mit positivem Erfolg auf die menschliche Bindehaut vorliegen.

Demgegenüber ist anzuführen, daß den zahlreichen Infektionsversuchen der menschlichen Bindehaut mit K.-W.-B. nur folgende I.-B. Versuche gegenüberstehen:

Luerssen hat mit Kuhnt 3 Impfungen der menschlichen Bindehaut mit Müllerschen Bacillen = conjunctivalen Influenzabacillen vorgenommen. Es entstand eine Bindehautreizung und geringe Absonderung. Trotzdem ist nach Axenfeld das Ergebnis als negativ zu bezeichnen und von den K.-W.-B.-Infektionen abweichend. Axenfeld selbst ist Tränensackeiter mit massenhaft Influenzabacillen gelegentlich einer Operation ins Auge gespritzt. Obwohl Reinigung nicht stattfand, trat keine Erkrankung ein. Nichts ist nun schwankender als die Virulenz, die wiederum von den verschiedensten Dingen, auch von der Disposition, abhängig ist. Die Luerssenschen Versuche zeigen doch, daß mit Reinkulturen von Influenzabacillen eine Conjunctivitis erzeugt werden kann. Der Grad der Erkrankung spielt bei der nicht oft genug zu betonenden Virulenzschwankung eine unwesentliche Rolle. In einer Familie kommen zu gleicher Zeit auch die leichtesten und schwersten K.-W.-B.-Fälle vor.

Mc Kee (2) hat gezeigt, daß durch Übertragung einer Öse I.-B.-Reinkultur auf normale menschliche Bindehaut innerhalb 24 Stunden ein typischer Katarrh mit massenhaft Bacillen hervorgerufen wird. Allerdings erklärte Mc Kee diese Bacillen verschieden von den Influenzabacillen, aber auch Axenfeld, der die Kulturen selbst prüfte, konnte einen Unterschied nicht finden, was sich schon aus der Beschreibung ergibt. Somit spricht bisher doch alles sicher mehr für als gegen die Pathogenität der Influenzabacillenreinkulturen für die menschliche Bindehaut. Es ist auch sehr leicht möglich, daß der Typ der Influenzabacillen, den wir mit K. - W. - B. bezeichnen, der morphologische Ausdruck für die Bindehaut virulentere Form ist.

Die weitere Frage, die unwillkürlich aufgeworfen wird, ist die: „Warum bekommt jemand mit einer Influenzabindehautentzündung keine Influenza.“ Nun sagt Axenfeld selbst, „daß spezifische Lokalerkrankungen der Bindehaut die sonst zur Beobachtung kommenden Manifestationen geradezu ausschließen können. Pneumokokkenconjunctivitis bei gleichzeitiger Pneumonie ist extrem

selten.“ Derartige Beispiele ließen sich in bezug auf das Auge noch mehr anführen. (Di, Go, Strept.) Überdies wurden in zahlreichen Fällen bei der K.-W.-B.-Bindehauterkrankung deutliche Influenzasymptome beobachtet, was um so mehr zu betonen ist, wenn man bedenkt, worauf auch bereits Axenfeld hinweist, daß die Infektion der Bindehaut wegen ihrer relativ kleinen Oberfläche das Allgemeinbefinden weniger stört. Trotzdem wird hier und da von stark gestörtem Allgemeinbefinden, von quälenden Kopfschmerzen bis zur Unerträglichkeit, Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Fieber, oft auch Schnupfen, berichtet, obwohl sich die typische schlanke Form der K.-W.-B. im Bindehautsekret fand. Ferner findet man gerade bei Kindern [siehe Levinthal (1)] eine gewisse Immunität gegen Influenza, so daß es nicht wundert, wenn bei der vorwiegenden Beteiligung der Kinder an K.-W.-Bindehautkatarrh meist schwerere Erscheinungen vermißt werden. Also auch hier spricht alles für und nichts gegen die Artgleichheit der I.-B. und K.-W.-B., zumal Axenfeld selbst der Ansicht ist, daß es eine Conjunctivitis durch Pfeiffersche Bacillen ohne sonstige Influenzasymptome geben kann.

Ebenso spricht der häufige Befund der Influenzabacillen auf der Bindehaut — nach Giani und Picchi in 66% bei Influenza, 5,8 % bei Gesunden —, ihr häufiges Vorkommen bei Masern und Scharlach im Bindehautsekret ohne wesentliche Entzündung nicht gegen ihre pathogene Natur. Alle Untersucher fanden die Kokkobacillenform, also die Form, die wahrscheinlich für die Bindehaut die weniger virulente ist und nochmals muß darauf hingewiesen werden, daß die Influenzabacillen bzw. K.-W.-B. beträchtlichen Virulenzschwankungen unterworfen sind, wie wir sie bei anderen pathogenen Keimen kaum sehen, und was wesentlich ist, experimentell nachahmen können.

Somit ist der Schluß, daß der Influenzabacillus = K.-W.-B. für die menschliche Bindehaut pathogen ist, in jeder Hinsicht berechtigt. Damit kennen wir die einzige Erkrankung, beider die ursächliche Bedeutung des Influenzabacillus sichergestellt ist.

Ergeben sich nun daraus weitere Schlüsse für die Ursache der Influenza? Das Für und Wider Pfeiffer ist so oft erörtert worden, daß hier nicht näher darauf eingegangen zu werden braucht. Darauf darf aber hingewiesen werden, daß auch die K.-W.-Forschung lehrt, daß bei diesen sogenannten hämophilen Keimen oft Urteile auf Grund scheinbarer Ergebnisse gefällt wurden. Wer sich eingehend längere Zeit mit diesen in der Tat recht schwierigen Keimen beschäftigt hat, muß dem zustimmen, was Pfeiffer und Hübschmann im vorigen Band der Ergebnisse über das Influenzaproblem entwickelten.

#### Literatur.

- Allen, R. W.: *Bacillus influenzae* and Symbiosis. *Lancet* 1910, S. 1263.  
 Andersen, R. und O. Schultz: Immunologic study of strains of *Bac. Pfeifferi* isolated from a case of meningitis. *Journ. of exp. med.* Bd 33, S. 653. 1921.  
 Augé, R.: *Recherches statistiques sur la proportion des affections contagieuses observées dans une consultation ophthal.* Thèse Paris 1906.  
 Axenfeld, Th. (1): *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* von Kolle-Wassermann, 2. Aufl., Bd. 6, S. 545. 1913.

- Axenfeld, Th. (2): Lehrbuch der Augenheilkunde, 5. Aufl. 1919, S. 327.
- Barrière, Vasquez A.: Bakt. Untersuchungen über das Vorkommen der verschiedenen Conjunctivitisinfektionen in Uruguay. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 48, Bd. 2, S. 208. 1910.
- Bartels, N.: Beobachtungen über Augenerkrankungen beim Feldheer im Osten. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 58, 1. Hälfte, S. 150. 1917.
- Bieling, R.: Immunisierungsversuche mit Influenzabacillen. Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Org. Bd. 29, S. 474. 1920.
- Bieling, R. und K. Joseph: Immunisierungsversuche mit Influenzabacillen. Dsl. S. 228.
- Bieling, R. und R. Weichbrodt: Serologische Untersuchungen bei Grippe und Encephalitis epidemica. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1183.
- Blake, F. und R. Cecil: Studies on experimental pneumonia. IX. Production in monkeys of an acute respiratory disease in monkeys by inoculation with *Bacillus influenzae*. Journ. of exp. Med. 1920, S. 691.
- Brown Pusey: Bakt. Studien über 50 Conj.-Fälle des letzten Jahres in Chicago. Nach einem Sitzungsbericht vom 8. Mai 1906 der ophthalmol. Gesellschaft zu Chicago. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 44, Bd. 2, S. 329. 1906.
- Cantani, A. (1): Über das Wachstum der Infl.-Bacillen auf hämoglobinfreien Nährböden. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 36, S. 9. 1901.
- (2): Zur Biologie der Influenzabacillen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 32, S. 692. 1902.
- Chesney, A. M.: An immunologic study of bacillus influenzae. Journ. of infect. dis. Bd. 29, 1, S. 132, 1921.
- Christiansen und M. Kristensen: Quatre cas de meningite provoqués par le bacille de Pfeiffer. Comm. de l'Inst. sérothérapique de l'Etat Danois Bd. 12, S. 297. 1922.
- Cords: Über ansteckende Augenkrankheiten in Köln. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 157.
- Dahmann: Eine Epidemie Koch-Weeksscher Conjunctividen zu Köln 1920. Diss. Köln 1921.
- Davis, I. D. (1): Food accessory factors in bacterial growth. III Further observation on the growth of Pfeiffer's bacillus (*B. influenzae*). Journ. of infect. dis. Bd. 29, S. 171. 1921.
- (2): IV. The „satellite” or symbiosis phenomenon of Pfeiffer's bacillus (*B. influenzae*) Ebenda 178.
- (3): V. The value of the satellite (or symbiosis) phenomenon for the classification of hemophilic bacteria. Ebenda 187.
- Delius, W. und W. Kolle: Untersuchungen über Influenzaimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 24, S. 327. 1897.
- Elschnig, A.: Koch-Weeks-Conj. Med. Klinik 1917. S. 725.
- Feigenbaum, A.: Hornhautkomplikationen bei der in Palästina epidemisch vorkommenden Koch-Weeks-Conjunctivis. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 67, Nr. 2, S. 436. 1921.
- Fichtner: Beiträge zur Züchtung der Influenzabacillen. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 35, S. 374. 1904.
- Fischer, Theodor: Beitrag zur Wirkung des Pfeifferschen Influenzabacillus im Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 46, Bd. 2, S. 374. 1908.
- Gaffky, G.: Einige in Ägypten und Indien gemachte Beobachtungen, verschiedene Krankheiten (ausschl. Cholera) betreffend nebst den zugehörigen Obduktionsprotokollen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1897, III, VI. Anlage 62.
- Gehlen, W.: Untersuchungen über die wachstumsfördernden Stoffe der Koch-Weeks- und Influenzabakterien. Inaug.-Diss. Erlangen S. S. 1923.
- Giani e Picchi: Ricerche batteriologiche nelle congiuntivite catarrale acuta, nel morbillo e nell' influenza. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref. Bd. 37, S. 239. 1906.
- Ghon, A. und W. v. Preyss: Studien zur Biologie des Influenzabacillus. Zentralbl. f. Bakter., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt., I. Orig. Bd. 32, S. 90. 1902.
- desgl. Bd. 35, S. 531. 1904.
- Gonin, I.: De la nature microbienne des conjonctivites. Rev. méd. de la Suisse romande Jg. 19, Nr. 2, S. 89 u. 169. 1899.

- Grassberger, Roland (1): Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 25, S. 453. 1897.
- (2): Verhalten von Influenzabacillen in Mischkulturen. Wien. klin. Wochenschr. 1897, S. 485.
- (3): Beiträge zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzaskulturen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., I. Abt., Orig. Bd. 23, S. 353. 1898.
- Gromakowski, D.: Ein Beitrag zur Bakteriologie folliculärer Erkrankung der Bindehaut. Arch. f. Augenheilk. Bd. 41, Heft 4, S. 197. 1900.
- Hammer Schmidt, J.: Über den Erreger der Koch-Weeks-Conjunctivitis. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1246.
- Heim, L.: Lehrbuch der Bakt. 6. und 7. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
- Hoffmann, Reinhard: Über das Vorkommen und die Bedeutung des Koch-Weeks'schen Bacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 33, S. 109. 1900.
- Hübschmann, P.: Die Ätiologie der Influenza, eine kritische Studie. Weichardts Ergebn. d. Hyg. usw. Bd. 5, S. 19. 1922.
- Jacobi, M. u. K. Frankenthal: Die Bedeutung der Hämoglobinaminosäuren für die Züchtung der Influenzabacillen. Biochem. Zeitschr. Bd. 122, S. 100. 1921.
- Jordan and Sharp: The serologic relationships between strains of the Pfeiffer bacillus. Journ. of infect. dis. Bd. 31, Heft 2, S. 198. 1922.
- Jundell, I.: Einige klinische und bakteriologische Beobachtungen über die Influenzaconjunctivitis bei Säuglingen. Mitt. a. d. Augenklin. d. Medico-chirurg. Inst. Stockholm 1—5, 1898—1904.
- Kalkbrenner: Beiträge zur Biologie des Influenzabacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 87, S. 277. 1921.
- Kamen, L.: Zur Ätiologie der epidemischen Bindehautentzündung. Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 25, H. 12, S. 401; H. 13, S. 449. 1899.
- Kartulis, O.: Zur Ätiologie der ägyptischen katarrhalischen Conjunctivitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 1, Nr. 10, S. 289. 1887.
- McKee, H. (1): A clinical study on 500 cases of conjunctivitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 44, S. 171. 1909.
- (2): A new pathogenic microorganism of the conjunctivitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 44, S. 172. 1909.
- Kikuchi: zitiert nach Scheller.
- Kitakata: Über das durch den Influenzabacillus verursachte Ulcus corneae und die pathogene Wirkung desselben auf das Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 50, Bd. 1, S. 503. 1912.
- Klieneberger, Carl: Über hämophile Bacillen. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 575.
- Kligler, I. I.: Growth accessory substances for pathogenic bacteria in animal tissues. Rockefeller Institut Bd. 34, S. 151. 1922.
- Kristensen, M.: Untersuchungen über hämoglobinophile Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 90, S. 182. 1923.
- Knapp: zitiert nach Axenfeld.
- Knorr, M.: Untersuchungen über den Erreger der ägyptischen Augenentzündung (Koch-Weekssches Bacterium) und seine Beziehungen zum Pfeifferschen Influenzabacterium. Habilitationsschrift Erlangen 1923 (erscheint in der Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankh. und Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.).
- Knorr, M. und R. Wissmann: Untersuchungen über Koch-Weekssche Conjunctivitis (erscheint in den Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde).
- Kondo, Sh.: Über das Wachstum von Influenzabacillen. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. usw. Bd. 3, H. 6, S. 312. 1923.
- Lakah und Khouri: zitiert nach Axenfeld.
- Lemm, H.: Zur Frage der Agglutination der Pfeifferschen Influenzabacillen und ihrer diagnostischen Verwertbarkeit. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 90, H. 6, S. 414. 1923.
- Levinthal, Walter (1): Bakteriologische und serologische Influenzastudien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 1. 1918.
- (2): Morphologie der hämoglobinophilen Bacillen und die Influenzafrage. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89, S. 133\*. 1922.

- Levinthal, W., M. H. Kuczynski und E. Wolff: Ätiologie, Epidemiologie, pathol. Morphologie und Pathogenese der Grippe. Levinthal W. (3): Epidemiologie und Bakteriologie der Influenzapandemie von 1918. Lubarsch-Ostertag. 19. Jahrgang, 2. Abt., S. 848.
- Levinthal, W. und H. Fernbach: Morphologische Studien an Influenzabacillen und das ätiologische Grippeproblem. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 456. 1922.
- Lindenthal, O. T.: Die sporadische Influenza. Wiener kl. Wochenschr. 1897, Nr. 15.
- Lindner, K.: Über die Topographie der parasitären Bindehautkeime. Archiv für Ophthalmologie Bd. 105, S. 726. 1921.
- Lüdde, W. H.: Notes on the bacteriology of conjunctival inflammations. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref., Bd. 44, S. 171. 1909.
- Luerssen, Arthur (1): Beiträge zur Biologie der Influenzabacillen. Diss. Königsberg 1903. Veröffentl. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 35, S. 434. 1904.
- (2): Bakt. Untersuchungen bei Trachom. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, H. 6, S. 678. 1905.
- Markus, Ch.: Über eine durch Koch-Weeks-Bacillen hervorgerufene Epidemie von Schwelungskatarrh. Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 2137.
- Mende, R. v.: Ein Beitrag zur Bakteriologie der Conjunctivitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Ref., Bd. 44, S. 173. 1909.
- Meyerhof, M. (1): Sur la persistance des agents infectieux dans la conjonctive et son rôle dans les conjonctivites épidémiques d'Égypte. Ann. d'oculist. Bd. 136, S. 368. 1906.
- (2): Des rapports du climat avec quelques affections oculaires en Égypte. Ann. d'oculist. Bd. 141, S. 247. 1909.
- (3): Über die Ätiologie der in Ägypten beobachteten pseudomembranösen Conjunctividen, Sammelref. in Klin. Monatsbl. Jg. 48., Bd. 1, S. 223. 1910.
- Meunier, H.: Satellitisme des colonies du bac. de Pfeiffer dans les cultures mixtes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1898, S. 642.
- Morax, V. (1): L'étiologie des conjonctivites aiguës et sur l'aseptique dans la chirurgie oculaire. Thèse, Paris 1898.
- (1a): Recherches expérimentales sur le bacille de la conjonctivite aiguë contagieuse, Arch. d'opht. Bd. 19, S. 140. 1899.
- (2): Infizierte Cyste der Conjunctiva bulbi. Sitzungsber. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 45, Nr. 1, Bd. 3, S. 130. 1907.
- (3): Referat zu Jundells Arbeit. Ann. de l'inst. Pasteur 1903, S. 155.
- Morax, V. und G. W. Beach: Die Bakteriologie der verschiedenen Arten von akuter Conjunctivitis im allgemeinen und der akuten contagiösen Conjunctivitis im besonderen. Arch. f. Augenheilk. Bd. 33, S. 230. 1896.
- Morax, V. und Elmassian M. (1): Du rôle des toxines dans la production des inflammations de la conjonctive. Ann. d'oculist. Bd. 122, S. 81. 1899.
- (2): IX. Intern. ophthal. Kongreß Utrecht 465.
- Morax, V. et P. I. Petit: Considérations cliniques et bactériologiques sur les inflammations aiguës de la conjonctive. Ann. d'oculist. T. 120, S. 16. 1898.
- Müller, L. (1): Über die ägyptischen Augenentzündungen. Arch. f. Augenheilk. Bd. 40, S. 13. 1900.
- (2): Die Ätiologie des Trachoms. Arch. f. Ophth. Bd. 57, S. 138. 1904.
- Nedden, zur (1): Ein Fall von Blennorrhoea neonatorum hervorgerufen durch den Pseudoinfluenzabacillus. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 38, S. 173. 1900.
- (2): Über den Müllerschen Trachombacillus und die Influenzabacillenconjunctivitis. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 42, Bd. 1, S. 47. 1904.
- (3): Über einige seltene Infektionskrankheiten der Hornhaut. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 44, Nr. 1; Bd. 1, S. 479. 1906.
- Neisser, M.: Über die Symbiose des Influenzabacillus. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 462.
- Nestlinger, N. v.: Ätiologische und epidemiologische Beobachtungen bei dem gegenwärtig in Budapest endemischen Bindehautkatarrh. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 61, H. 2, S. 497. 1918.
- Nogouchi, H. und M. Cohen: Journ. of exp. Med. Bd. 12, S. 304. 1915.

- Olsen, Otto: (1) Untersuchungen über den Pfeifferschen Influenzabacillus während der Grippepandemie 1918—1920. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I., Orig. Bd. 84, H. 7/8, S. 497. 1920.
- (2) Über die Bedeutung des Blutes für das Wachstum des Pfeifferschen Influenzabacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 12. 1920.
- Onorato, R.: Der Widerstand des Influenzabacillus gegen phys. und chem. Mittel. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I., Orig. Bd. 31. S. 704. 1902.
- Pesch, V.: Vergleichende Untersuchungen über den Erreger der Koch-Weeks'schen Conjunctivitis und das Pfeiffersche Influenzastäbchen. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 390.
- Pfeiffer, R. (1): Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 13, S. 357. 1893.
- (2): Das Influenzaproblem. Weichardts Ergebn. d. Hyg. Bd. 5, S. 1. 1922.
- Pichler, A.: Erfahrungen über die Koch-Weeks'sche Conjunctivitis im Kriege mit einem Anhang über Diplobacilluskatarrh. Ztschr. f. Augenheilk. Bd. 40, S. 337. 1918.
- Possek, Rigobert: Eine Influenzaconjunctivitis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref. Bd. 44, S. 174. 1909. Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 335.
- Prosper, Alpinus: De medicina Aegyptorum, Venetiis 1586.
- Pruner, F.: Die Krankheiten des Orients. Erlangen: S. Palm u. E. Enke 148.
- Putnam, J. und M. Gay: Behaviour of the Influenzae bacillus in mixed culture on hemoglobin free media. Journ. of med. research Bd. 42, S. 1. 1920.
- Reiht, A. F.: Growth of Pfeiffer Bacillus in mixed culture in bloodfree media. Journ. of infect. dis. Bd. 31/32, Nr. 243. 1923.
- Reis, Viktor: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Morax-Axenfeldschen Diplobacillus. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 48, Bd. 10, Nr. 2, S. 460. 1910.
- Rivers, T. M. (1): The biological classification of influenza bacilli. Bull. of Johns Hopkins Hospital Bd. 31, S. 50, 1920.
- (2): Bacillus hemoglobinophilus canis (Friedberger) (Hemophilis canis emend). Journ. of bacteriol. Bd. 7, S. 579, 1922.
- Rivers, T. M. und L. A. Kohn: The biological and the serological reactions of influenza bacilli producing meningitis. Journ. of exp. med. Bd. 34, S. 477. 1921.
- Rosenhauch, E.: Über einige Influenzainfektionen der Sehorgane. Klin. Monatsblatt für Augenheilk. Jg. 46, Bd. 6, Nr. 2, S. 514. 1908.
- Rust, I. H.: Die ägyptische Augenentzündung unter der kgl. preuß. Besatzung in Mainz. Berlin, G. Reimer 1820.
- Rymowitsch: zitiert nach Axenfeld.
- Savini, E. und T. Savini-Castano: Zur Züchtung des Influenzabacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 60, H. 6, S. 493. 1911.
- Scheller, R.: Handbuch der pathog. Mikroorg. v. Kollé-Wassermann Bd. 5, S. 1257. 1913.
- Schmidt, L.: Klinische, ätiologische und epidemiologische Beobachtungen über die sogenannte spanische Krankheit. Wiener med. Wochenschrift 1918, S. 1450.
- Schneider, R. (1): Über die Koch-Weeks-Bacillen und durch sie verursachte Augenerkrankung. Bericht über die 43. Versammlung d. dtsh. ophthal. Gesellsch. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 68, S. 824, 1922.
- Schneider, R. (2): Vergleichende Untersuchungen über den Koch-Weeks'schen Bacillus und das Pfeiffersche Influenzastäbchen. Archiv für Hygiene Bd. 93, Festschrift für M. v. Gruber, S. 26. 1923.
- Scholz, K. und L. Verres: Über Erreger der Bindehautentzündungen auf Grund von 500 untersuchten Fällen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jg. 46, Bd. 6, Nr. 2, S. 46. 1908.
- Schwarzkopff, S.: Eine kleine Conjunctivitisepidemie, verursacht durch Influenzabacillen. Inaug.-Diss. Rostock 1912.
- Stillmann, E.: The frequency of Bacillus influenzae in the nose and throat in acut lobar pneumonia. Journ. of exp. med. Bd. 35, S. 7. 1922.
- Tedesko, Fritz: Bericht über die Influenzauntersuchungen an der Prosektur des K. K. Kaiser Franz-Joseph-Spitals in den letzten 11 Jahren (1896—1906). Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 43, H. 6, S. 548. 1907.

- Terada, M.: Über denjenigen Bestandteil des Blutes, welcher zum Wachstum des Influenzabacillus notwendig ist. *The Kitasato Arch. of exp. Med.* Bd. 5, H. 1, S. 34, desgl. Bd. 5, H. 2, S. 62. 1922.
- Thjötta, Th.: Growth of baz. Infl. in hemoglobinfree media. *Journ. of exp. med.* Bd. 33, Nr. 6, S. 763. 1921.
- Thjötta, Th. und T. Avery (1): Studies on Bacterial Nutrition. II. Growth accessory substances in the cultivation of hemophilic bacilli. *Journ. of exp. med.* Bd. 34, Nr. 1, S. 97.
- (2): III. Plant tissue as a source of the growth accessory substances in the cultivation of bacillus influenzae. *Journ. of exp. Med.* Bd. 34, Nr. 5, S. 455. 1921.
- Tinti, M.: Einfluß von Vitaminen auf das Wachstum einiger Bakterienarten. *Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasiten- u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 90, Heft 6, S. 401, 1923.
- Tschirkowski, W.: Der Influenzabacillus Pfeiffers in der Pathologie einiger Augenerkrankungen. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Jg. 49, Bd. 12, Nr. 2, S. 467. 1911.
- Unna: Der hämophile Pfeiffersche Bacillus (Influenzabacillus) als Erreger intraokularer Eiterungen. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Jg. 45, Nr. 2, S. 283, Beilagenheft. 1907.
- Usher, Ch. und U. Frasar: zitiert nach Axenfeld.
- Valettas, Alex.: Hornhautveränderungen bei akuter durch den Koch-Weeksschen Bacillus hervorgerufener Conjunctivitis. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Jg. 1917, Bd. 58, Nr. 1, S. 108.
- Verzar, Fritz: Einige epidemiologische Beobachtungen bei Koch-Weeksscher Conjunctivitis. *Wien. med. Wochenschr.* 1918, Nr. 48, S. 2094.
- Weeks, I. E. (1): Der Bacillus des akuten Bindehautkatarrhs. *Arch. f. Augenheilk.* Bd. 17, S. 318. 1887.
- (2): *Internat. med. Kongreß 1890, Abt. 10, S. 38.*
- Weichardt, W. (1): Über septicämische Prozesse und ihre Beeinflussung durch leistungssteigernde Maßnahmen. *Münch. med. Wochenschr.* 1920, S. 1085.
- (2): Über unspezifische Leistungssteigerung. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, S. 39.
- (3): Über die Aktivierung von Zellfunktionen durch leistungssteigernde Maßnahmen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1921, S. 885.
- (4): Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* Bd. 138, S. 160. 1922.
- (5): 9. Tagung der deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Würzburg vom 8. bis 10. Juni. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 89, H. 1/3, S. 106. 1922.
- (6): Die Aktivierung der Körperzellen und der Infektionserreger. *Klin. Wochenschr.* 1922, S. 1725.
- Weichselbaum, A. und L. Müller: Über den Koch-Weeksschen Bacillus der akuten Conjunctivitis. *Arch. f. Ophth.* Bd. 47, S. 108. 1899.
- Wibo, Maurice: Une épidémie de conjonctivite contagieuse à bacille de Weeks à Bruxelles. *La Presse méd. Belge* Bd. 57, S. 461. 1905.
- Wiedersheim, O.: Über eine kleine Epidemie von Koch-Weeksscher Conjunctivitis in Freiburg. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Bd. 62, Nr. 1, S. 808. 1919.
- Wolf, I. E.: Beiträge zur Biologie des Pfeifferschen Influenzabacillus. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 84, H. 4, S. 241. 1920.
- Williams, A. und O. R. Povitzki: Growth of Bac. influenzae without the presence of hemoglobin. *Journ. of med. research* Bd. 42, S. 405. 1921.
- Wilbrand, Sänger und Stählin: *Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalten.* 1891/92.
- Yabe, S.: Grouping of influenza bacilli. *Brit. Journ. of exp. pathol.* Bd. 2, S. 197. 1921.
- Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Ref.* Bd. 74, S. 354. 1922.



# VII. Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie.

Von

Fr. Graetz-Hamburg.

## Inhalt.

	Seite
Vorwort über Zweck und Ziel der Abhandlung . . . . .	399
1. Kapitel: Die parenterale Eiweißverdauung in ihren Beziehungen zur Immunität — speziell zur bakteriellen und antitoxischen Immunität — und zu den enteralen Verdauungsvorgängen, mit Berücksichtigung des Problems der Abderhaldenschen Abwehrfermente . . . . .	401
2. Kapitel: Über das Schicksal parenteral zugeführter Eiweißkörper und über das Wechselspiel der Abwehrkräfte des Organismus zur Beseitigung der parenteral zugeführten Eiweißantigene . . . . .	408
3. Kapitel: Über den Ablauf der parenteralen Eiweißaufspaltung von der Einspritzung bis zum Auftreten der ersten nachweisbaren Reaktionsprodukte und über die Möglichkeit des technischen Nachweises S. 416. — Über das Problem der Artspezifität und über verwandtschaftsspezifische Reaktionen S. 419.	416
4. Kapitel: Die Methoden zum Nachweis der immunisatorischen Umstimmung des Organismus nach parenteraler Eiweißzufuhr S. 423. — Über Präcipitine, Agglutinine, Bakteriolyse und Cytolyse. Die praktische Anwendung des Cytolysinversuchs in der sog. Komplementbindungsreaktion, mit besonderer Berücksichtigung der Differenzierung der verschiedenen Eiweißantigene S. 425. — Die gebräuchlichen Reagensglasmethoden und ihre theoretischen Voraussetzungen S. 426. — Das Phänomen der Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) und seine spezielle Bedeutung als Eiweißdifferenzierungsmethode S. 429.	423
5. Kapitel: Die Grundlagen der biologischen Spezifität der Antigene S. 432. — Über die verschiedenen Formen der Spezifität: Artspezifität, Zustandsspezifität und Strukturspezifität (Organspezifität) S. 435. — Über die Möglichkeit der Entstehung spezifisch charakteristischer Antigene innerhalb des homologen tierischen Organismus unter dem Einfluß von Krankheiten, speziell von parasitären Erkrankungen S. 438.	431
6. Kapitel: Über die antigene Wirkung isolierter Organzellen und über die Frage einer spezifischen Organstruktur (Organspezifität) S. 443. — Die Hämolyse als Spezialfall der Cytolysinwirkung S. 444. — Über Art- und Strukturspezifität der verschiedenen tierischen Erythrocyten und über die Beziehungen der Erythrocytenantigene zu den Organantigenen der homologen Tierspezies S. 446.	442
7. Kapitel: Über heterogenetische Hämolyse, speziell über das sog. heterogenetische Hammelhämolysin S. 452. — Die Beziehungen der heterogenetischen Hämolyse zu gewissen Lipidflockungsreaktionen (Meincke, Sachs-Georgi usw.) und über Versuche einer praktischen Nutzenanwendung der heterogenetischen Hämolyse S. 455. — Die Wirkung hämolytischer Sera innerhalb des tierischen Organismus, mit besonderer Berücksichtigung des Phänomens der sog. Antiserumanaphylaxie S. 457.	452

8. **Kapitel:** Über die Beziehungen der Hämolyse zu gewissen Krankheitsvorgängen innerhalb des Organismus S. 463. — Über Isolyse und Autolyse und über die strukturellen Unterschiede verschiedener Erythrocytengruppen S. 464. — Über Autohämolyse und ihre Beziehungen zur paroxysmalen Hämoglobinurie S. 464. — Über die Beziehungen der Isolyse und Isoagglutinine zum Transfusionschock und über Versuche einer diagnostischen Verwertung von Isolyse und Isoagglutininen für die Auswahl geeigneter Blutspender. Über Leukotoxine und leukotoxische Antikörper S. 465. — Über therapeutische Anwendung von leukotoxischen Seris und über Versuche einer therapeutischen Beeinflussung leukämischer Prozesse, mit besonderer Berücksichtigung der sog. Röntgenleukotoxine S. 469.
9. **Kapitel:** Über die organspezifische Struktur der Augenantigene, speziell der Linse und des Uvealtraktes S. 472. — Die praktische Nutzen der Lehre von der Sonderstellung des Linsen- bzw. Uveaeiweißes auf die Probleme des Altersstars, der sympathischen Ophthalmie usw. S. 477.
10. **Kapitel:** Über die biologische Sonderstellung des tierischen Keimplasmas, speziell über Versuche einer forensischen Differenzierung des männlichen Keimplasmas (Spermaeiweiß) S. 482. — Über Spermatoxine und spermatoxische Antisera und über die Beziehungen des Spermaantigens zu den übrigen Organantigenen des homologen Organismus S. 483. — Über die toxische Wirkung frischer Extrakte männlicher Keimzellen auf unvorbehandelte homologe und heterologe Tiere, speziell auf Tiere verschiedenen Geschlechtes und über die Frage der Toxizität frischer Organextrakte im allgemeinen S. 486. — Über Versuche einer temporären Sterilisierung des weiblichen Organismus durch Vorbehandlung mit Sperma- bzw. Hodenaufschwemmungen S. 488.
11. **Kapitel:** Über die Sonderstellung des weiblichen Keimplasmas, speziell über die organspezifische Struktur von Fischrogen und Vogeleiern S. 492.
12. **Kapitel:** Über die Biologie des weiblichen Keimplasmas beim Menschen und über die Beziehungen der Entwicklung des befruchteten Eies zu den Schwangerschaftstoxikosen. Über Placenta und Placentargifte und über die immunbiologische Stellung der Eklampsiefrage S. 498. — Über Syncytiotoxine und Syncytiolysine und über die Beziehungen der Eklampsie zur Anaphylaxie S. 501. — Über die biologische Sonderstellung des Corpus luteum und über Versuche zu einer serotherapeutischen Verwendung von Corpus-luteum-Antisera S. 506.
13. **Kapitel:** Über die Sonderstellung der Milcheiweißkörper und über die Beziehungen der Biologie der Milcheiweißkörper zur Säuglingsernährung . . . . . 508
14. **Kapitel:** Über die Sonderstellung der Tumorantigene bei benignen und malignen Geschwülsten S. 519. Über die biologischen Beziehungen der Neoplasmen zum Organismus der Tumorträger und über die Frage des Artcharakters der Tumoren S. 521. Über den parasitären Charakter der malignen Tumoren S. 520. Über das Problem eines spezifischen Tumorantigens und die Frage seiner organspezifischen Struktur S. 522. Über den immunisatorischen Charakter des Tumorantigens und über Versuche einer spezifischen Tumordiagnostik S. 524. Über die biochemische Struktur des Carcinomgewebes und über das Verhalten der Tumorzellen gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen S. 527. Über die Immunitätsverhältnisse bei Tumorkranken und über die Mißerfolge einer Serodiagnose mit Hilfe bekannter Reagensglasmethoden S. 529. — Über die Beziehungen des Tumorstoffwechsels zur Kachexie und zum Auftreten gewisser biologischer Reaktionen (Hämolyse usw.) bei Krebskranken S. 532. — Über die Existenz carcinolytischer Stoffe im normalen Serum und über das Auftreten hemmender Stoffe im Serum von Carcinomkranken S. 534. Über die sog. Freund-Kaminersche Reaktion und über ähnliche biologische Wirkungen des tierischen und menschlichen Serums S. 534. — Die Versuche einer Serodiagnose des Carcinoms mit Hilfe der Abderhaldenschen Reaktion S. 536. Bestrebungen einer serotherapeutischen Beeinflussung des Carcinoms auf dem Wege aktiver oder passiver Immunisierung S. 537. Die tierexperimentellen Grundlagen für diese Bestrebungen und die Erfolglosigkeit der bislang am Menschen angestellten Versuche S. 538.

15. **Kapitel:** Über Versuche einer Immunisierung mit Organzellen aus geschlossenen Organverbänden und über die Schwierigkeiten bei der Gewinnung spezifischer Organsera S. 543. Über Versuche mit Hepatotoxinen und über den Nachweis cytotorischer Wirkungen innerhalb des Organismus mit Berücksichtigung der Haupt- und Nebenwirkungen der Cytotoxine S. 547. Über die Beziehungen der spezifisch organotoxischen Wirkung zu den Hämolysinen und über die Frage der Spezifität der organotoxischen Komponente im allgemeinen S. 548. Über die Beziehungen der Cytotoxinwirkung zu funktionellen Organstörungen und über die biologischen Beziehungen der Organantigene untereinander S. 552. Seite  
542
16. **Kapitel:** Über Nephrolysine und über die Möglichkeit einer biologischen Differenzierung verschiedener Nierenerkrankungen mit Hilfe des Nachweises spezifischer Organbestandteile im Harn S. 553. Über die Beziehung der Nephrolysine zur Pathogenese verschiedener menschlicher Erkrankungen wie Urämie usw. S. 558. Über die lipidartige Komponente des Nierenantigens und über die neurotoxische Komponente des Nephrolysins S. 557. Die Nutzenanwendung der tierexperimentellen Forschung auf die menschliche Pathologie S. 560. 553
- Über Neurotoxine und deren Nachweis auf tierexperimentellem Wege und über die Wirkung der neurotoxischen Sera in funktioneller und anatomischer Hinsicht 561
- Über die Gewinnung spezifischer Immunsera gegen Nebenniere, Schilddrüse, Pankreas usw. und deren Wirkung im Organismus heterologer und homologer Tierespezies, sowie über die Wechselwirkungen zwischen spezifischen Cytotoxinen und den verschiedenen Organantigenen der gleichen Tierespezies S. 563. Über die Möglichkeit einer serotherapeutischen Beeinflussung funktioneller Störungen von Organen, speziell von Organen mit innerer Sekretion, vermittels spezifischer Organ-cytotoxine S. 567. Kurze Übersicht über die Studien der gegen Pankreas, Ovarium, Magenschleimhaut usw. gerichteten Cytotoxine S. 568.

## Vorwort.

Die Betrachtungen, die ich hiermit der allgemeinen Öffentlichkeit übergebe, bilden einen Niederschlag aus dem Studium der umfangreichen, in den zahlreichen medizinischen Fachzeitschriften des In- und Auslandes niedergelegten Literatur und aus den Ergebnissen allgemeiner und spezieller experimenteller Studien auf dem Gebiete der Immunitätsforschung. Den äußeren Anstoß zu der monographischen Darstellung des interessanten Gebietes der Biologie der Organantigene gab eine im Kreise der medizinischen Fakultät zu Hamburg zum Zweck meiner Habilitation gehaltene Vorlesung, der ich ein ähnlich lautendes Thema zugrunde gelegt hatte. Im wesentlichen ist es dabei dem wiederholten Drängen des an diesen Fragestellungen besonders interessierten internen Kliniklers, Herrn Prof. Dr. Brauer, zu danken, wenn ich mich entschloß, das damals nur in kurzen Umrissen skizzierte Thema einer ausführlicheren und durchgreifenderen Bearbeitung zu unterziehen und das vorliegende Tatsachenmaterial an der Hand eigener experimenteller Erfahrungen zu sichten und kritisch zu verwerten.

Innerlich entsprang die Arbeit dem Wunsche, das zweifellos etwas erlahmte Interesse weiterer Kreise wieder auf ein Arbeitsgebiet zu lenken, welches durch die theoretisch interessanten, in ihrer praktischen Bedeutung zunächst aber vollkommen überschätzten Studien Abderhaldens und seiner Schüler in den Brennpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt war, dessen Kenntnis aber bei vielen Autoren, die sich zur Lösung des Problems der Abwehrfermente des tierischen und menschlichen Organismus besonders berufen fühlten, offenbar in umgekehrtem Verhältnis zu der Kühnheit stand, mit welcher an die Fragen der

Autoimmunität des tierischen und menschlichen Organismus, und zwar nicht gerade immer zum Vorteil ihrer exakten Lösung, herangetreten wurde.

Wer sich einmal der Mühe unterzieht, das an Widersprüchen so reiche Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene und der, damit eng zusammenhängenden, Fragen der Autoimmunität des Organismus gegen seine eigenen zelligen Bestandteile kritisch zu durchforschen, der muß geradezu zwangsläufig zu dem Urteil kommen, daß, selbst bei voller Richtigkeit der theoretischen Auffassung Abderhaldens und seiner Schule, unter den obwaltenden Verhältnissen der Versuch einer serologischen Diagnose spezifischer Organerkrankungen ein frommer Wunsch bleiben mußte.

Die Wogen der Begeisterung für das Studium der Abderhaldenschen Abwehrreaktionen sind ja inzwischen ganz erheblich abgeebbt, und es wird Aufgabe einer weiteren kritischen Forschung sein müssen, aus dem Trümmerhaufen, den ein überschwänglicher Enthusiasmus geschaffen hat, zu retten, was zu retten ist, und an Stelle eines spekulativen Herumexperimentierens eine zielbewußte, experimentelle Forschung zu setzen, welche an bereits bekannten Fundamenten anzubauen sucht und sich nicht bestrebt, an klinisch und anatomisch kaum genügend abgegrenzten Krankheitsbildern, den Versuch mit untauglichen Mitteln am untauglichen Objekt in die Tat umzusetzen.

Wie aus der umfangreichen Literatur hervorgeht, hat die experimentelle Immunitätswissenschaft bereits eine Fülle von Tatsachenmaterial als tragfähiges Fundament geliefert. Leider ist dieses Tatsachematerial aber so stark über die Fachliteratur des In- und Auslandes verstreut, daß es kaum möglich erscheint, die vorhandenen Grundlagen zu seinem Anbau zu verwenden, bevor man nicht durch eine kritische Sichtung des gewaltigen Materials versucht hat, Tatsachen von bleibendem Werte von Ergebnissen mehr problematischer Bedeutung zu trennen.

So ist es denn auch von Zeit zu Zeit immer wieder als lohnende Aufgabe zusammenfassender Abhandlungen betrachtet worden, das vorliegende Material, unter Benutzung neuerer Forschungsergebnisse, zu sichten und zu ergänzen, um späteren Interessenten für weitere eigene Studien die Summe des bisher Erreichten in konzentrierter Form zu vermitteln.

Auch meine Aufgabe soll es im wesentlichen sein, den mit den Einzelheiten der umfangreichen Materie nicht vertrauten Interessenten dieses Gebietes durch eine kritische Bearbeitung des Gesamttatsachenmaterials gewissermaßen den ruhenden Pol zu vermitteln, an dem eine gedeihliche Neu- oder Weiterbearbeitung der schwebenden Fragen angesetzt werden kann. Nur das, was bereits festere Formen angenommen hat, soll dabei festgehalten werden, das übrige nur, soweit es zum Verständnis der einschlägigen Probleme unbedingt erforderlich scheint, Berücksichtigung finden.

Ich bin mir wohl bewußt, daß es nach Lage der Dinge vielfach nicht möglich sein wird, abgerundete Ergebnisse zu bieten und daß manches sicherlich nur problematischen Wert beanspruchen kann. Wenn es mir aber durch meine zusammenfassende Darstellung, auch wenn sie des Erreichten nur wenig und des Erstrebenswerten sehr viel enthält, trotzdem gelingen sollte, die experimentelle Forschung auf diesem Gebiet erneut in Fluß zu bringen, so scheint mir der Zweck dieser Abhandlung schon weitgehend erfüllt.

## 1. Kapitel.

Wenn man die medizinische Fachliteratur in den letzten Vorkriegsjahren und bis in die ersten Kriegsjahre selbst hinein einer eingehenden kritischen Durchmusterung unterwirft, so verdichtet sich dieses Literaturstudium mehr und mehr zu dem Eindruck, daß das wissenschaftliche Denken weiter ärztlicher Kreise in dem genannten Zeitabschnitt unter dem Einfluß jener theoretisch hochinteressanten, überaus reizvollen und bei der Richtigkeit ihrer Voraussetzungen auch an praktischen Perspektiven so überaus reichen Probleme stand, welche der Hallenser Physiologe Emil Abderhalden und seine Schule unter dem Titel der „Abwehrfermente des tierischen und menschlichen Organismus“ in die wissenschaftliche Diskussion geworfen hatte. Dabei tritt dem Forscher die eigenartige und angesichts der engen Beziehungen zwischen den genannten Problemen und den Fragestellungen der Immunitätswissenschaft gewiß befremdende Tatsache entgegen, daß die Anregungen der Abderhaldenschen Schule zwar bei den Vertretern der verschiedensten klinischen Richtungen auf einen fruchtbaren Boden fielen und dort eine lebhaftige Bearbeitung der einschlägigen Fragen veranlaßten, daß aber die Vertreter der offiziellen Immunitätswissenschaft sich von vornherein einer starken Zurückhaltung befleißigten und auch später bei zunehmender Lebhaftigkeit der Diskussion über die Abwehrfermente aus dieser Zurückhaltung nur wenig heraustraten. In der ausgedehnten Literatur über die Abderhaldensche Reaktion tritt infolgedessen das experimentelle Moment stark in den Hintergrund, und die ganze Arbeitsrichtung erhält ihr Gepräge durch das Bestreben, die neue Arbeitsmethode der Lösung komplizierter Krankheitsprobleme beim Menschen und dem Studium des intermediären Stoffwechsels unter pathologischen Verhältnissen dienstbar zu machen, bevor noch die allgemeine Gültigkeit der Abderhaldenschen Feststellungen an einfacheren Problemen, als es die Krankheiten des Zentralnervensystems zu sein pflegen, experimentell genügend gesichert erschienen. Man hat das Gebäude, namentlich unter dem Einfluß gewisser Arbeitsrichtungen in der Psychiatrie (Fauser), bedauerlicherweise in der Luft begonnen und dabei dem Ausbau eines tragfähigen Fundamentes nicht die unbedingt erforderliche Aufmerksamkeit zugewandt. Es wiederholte sich auch hier wieder die in der Geschichte der medizinischen Wissenschaft schon zu wiederholten Malen beobachtete, speziell auch bei uns in Deutschland nicht unbekanntere Erscheinung, daß der spekulative Übereifer gewisser Arbeitsrichtungen eine an sich aussichtsreiche und tragfähige Idee in den Boden gewirtschaftet hat.

Die Abderhaldensche Reaktion ist zur Zeit aus der großen Arena der wissenschaftlichen Diskussion so gut wie verschwunden; und der Streit der Meinungen darüber, ob ihre Unzulänglichkeit lediglich methodologisch oder auch theoretisch begründet sei oder ob beide Fundamente einer strengen Kritik auf die Dauer nicht standzuhalten vermögen, ist heute im wesentlichen verstummt. Die wissenschaftliche Diskussion hat, namentlich unter dem Druck der einschlägigen amerikanischen Forschung, und zwar nicht zuletzt unter dem Einfluß eines früheren Mitarbeiters Abderhaldens, van Sliick, zunächst gegen Abderhalden entschieden, und der ungeheuere Arbeitsaufwand weiter wissenschaftlicher Kreise scheint einer unfruchtbaren Idee geopfert worden zu sein.

Ich teile diese letztere Auffassung indessen keineswegs und gehöre nicht zu den Biologen, welche die Idee der „Abwehrfermente“ als solche ohne weiteres und lediglich deshalb verwerfen, weil die zur Zeit noch bestehende Unzulänglichkeit unserer Methodik und die vielfach recht wenig kritische Behandlung des Stoffes zu einem praktischen Mißerfolg geführt hat. Und wenn auch die Überschätzung der praktischen Bedeutung eines Nachweises proteolytischer Fermente im tierischen und menschlichen Serum, für deren Entstehungsmöglichkeit es auch sonst in der Immunitätsforschung keineswegs an Analogien fehlt, mit zu dem Fiasko des ganzen Problems beigetragen hat, so bleibt das Problem an sich, auch wenn es nur seinen rein heuristischen Wert behält, doch eine Quelle der Anregung, an welcher der experimentelle Biologe nicht achtlos wird vorbeigehen können.

Gerade für die Immunitätswissenschaft bedeutet ja das von Abderhalden und seiner Schule aufgeworfene Problem, wonach der tierische und menschliche Körper das parenterale Eindringen körperfremder, ja selbst körpereigener, wenn nur plasmafremder, Proteine oder Proteinverbindungen mit dem Auftreten sog. spezifischer Abwehrfermente im Serum beantworten soll, einen Anstoß zu aussichtsreicher Forschung auf einem Gebiete, dessen Studium schon mehrfach von praktischem Erfolg gekrönt worden ist. Ist doch gerade durch das Studium der Abwehrfermente ein überaus reizvolles Gebiet der biologischen Eiweißdifferenzierung, nämlich die Frage nach der Spezifität der Organantigene im allgemeinen und der Organ- bzw. Zelleiweißkörper im speziellen, erneut in den Brennpunkt des Interesses gerückt worden, ein Gebiet, dessen ungenügende Kenntnis und mangelnde Berücksichtigung für manchen Abderhalden-Forscher zum Fallstrick geworden ist. Die Möglichkeit eines Nachweises spezifischer Seroantistoffe gegen Organantigene, gleichgültig ob dieselben einem fremden oder einem artgleichen bzw. dem eigenen Organismus entstammen, steht und fällt für die sog. Abwehrfermente, ebenso wie für alle übrigen humoralen Immunstoffe des Serums, mögen sie als Agglutinine, Präcipitine, Hämolytine oder als komplementbindende Stoffe in Erscheinung treten, nach dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse und allen modernen Feststellungen über sog. unabgestimmte Immunität zum Trotz, nach wie vor mit einer entsprechenden Spezifität der zur Antikörperbildung anregenden Antigene.

Eine bis in Einzelheiten genaue Kenntnis der Biologie der Organantigene hätte demnach für jeden, der sich theoretisch und praktisch mit dem Studium der Abderhaldenschen Reaktion befassen wollte, die unerläßliche Voraussetzung sein müssen, denn sie allein hätte ihm die Erkenntnis vermitteln können, daß die unzureichende experimentelle Durchforschung dieses Gebietes, trotz der Unzahl der einschlägigen Arbeiten, vielfach in einem schreienden Gegensatz zu der Kühnheit stand, mit welcher die Abderhaldensche Versuchsanordnung, von berufener und unberufener Seite, geradezu voraussetzungslos auf die verschiedensten Probleme der Physiologie und Pathologie des Menschen angewandt wurde.

Auch die Abderhaldensche Versuchsanordnung, auf deren technische und theoretische Einzelheiten ich im Rahmen dieser Abhandlung natürlich nicht eingehen kann, deren wesentlichstes Prinzip sich aber mit den Grundlagen anderer biologischer Eiweißdifferenzierungsmethoden, wie Präcipitation, Komplementbindung, Anaphylaxie usw., weitgehend deckt, geht ja bekanntlich von der Voraussetzung aus, daß der tierische und menschliche Organismus nicht nur auf die

parenterale Zuführung artfremder Antigene, speziell artfremder Eiweißstoffe, mit einer biologischen Umstimmung seiner cellulären und humoralen Funktionen zu antworten pflegt, daß vielmehr diese, landläufig als Immunität bezeichnete, Umstimmung auch dann in Erscheinung tritt, wenn artgleiche aber körperfremde Antigene parenteral zugeführt werden, ja daß sogar körpereigene Eiweißkörper, und zwar vor allem die als hochdifferenziert und gleichzeitig als blut- bzw. plasmafremd geltenden Organantigene, eine gleichsinnige immunisatorische Umstimmung des Organismus herbeizuführen vermögen. Letzten Endes handelt es sich ja auch bei diesem Vorgang um eine Schutzmaßnahme gegenüber den beim physiologischen und pathologischen Organumbau freiwerdenden Zellen und Zellbausteinen, welche, in Analogie zu der Darmverdauung, gewissermaßen durch einen in das Serum verlegten parenteralen Verdauungsprozeß, dem Stoffwechsel des Körpers wieder dienstbar gemacht werden sollen. Ähnlich dem Bestreben der physiologischen Darmverdauung, das Eindringen von Stoffen, die nach ihrem chemischen Aufbau den einzelnen Zellen bzw. den Zellstaaten des Organismus, d. h. den Organen, unzutraglich sein müßten, in diese Zellen bzw. Zellstaaten zu verhindern und sie erst durch chemische Zerlegung für eine Aufnahme und Verwertung durch die Zelle geeignet zu machen, besteht, nach den Feststellungen der physiologischen Chemie, offenbar auch in den jenseits der Darmwand gelegenen Körperzellen noch eine, unter normalen Verhältnissen allerdings latente, Energie, die es den Zellen ermöglicht, „Stoffe, die dem Organismus fremd sind, durch weitgehenden Abbau in indifferente Bruchstücke zu zerlegen, welche dann die Zellen zum Aufbau neuen Materials oder als Energiequelle benutzen können“ (Abderhalden, Heilner u. a.). Jede Körperzelle, soweit sie dem intermediären Stoffwechsel zu dienen vermag, wird also theoretisch als Quelle jener Energie in Frage kommen können, welche die auf dem ungewöhnlichen Wege der parenteralen Zufuhr in den Körper eingedrungenen fremden Stoffe zu erfassen und ihrer, das physiologische Gleichgewicht störenden Wirkung zu entkleiden vermag. Wirkt dann dieser Reiz in entsprechender Stärke und mit genügender Dauer auf die Zellen ein, so erleben wir jenes eigenartige Schauspiel einer Überproduktion jener Zellenenergien und eine Abstoßung der übermäßig produzierten Energien ins Serum bzw. Plasma, einen Vorgang, welchen der geniale Erfinder der Seitenkettentheorie mit der Bildung der „freien Rezeptoren“ in Parallele gesetzt hat. Vielfach handelt es sich bei diesen Vorgängen also zweifellos nur um eine Steigerung normaler Funktionen der Zellen und des Plasmas, vielfach aber doch wohl auch um die Erweckung neuer und dem Spezialfall angepaßter, a priori vielleicht potentiell angelegter Energien, die zwar mit den normalen Funktionen des Zellprotoplasmas weitgehende Übereinstimmung erkennen lassen, in einer Anzahl wesentlicher Eigenschaften aber doch von diesen abweichen.

Vergegenwärtigen wir uns also unter diesen Voraussetzungen einmal das Schicksal, welches ein von außen her in den Organismus eingeführter fremder Stoff, für den Spezialfall also etwa ein Proteinkörper, erfährt, so sehen wir bei seiner naturgemäßen Zuführung auf dem Verdauungswege (sog. enterale Zuführung) jenes ganze, aus der Physiologie der Verdauung uns wohlbekannte System der Verdauungsorgane, von der ersten Sekretion des Speichels im Munde bis zur Entfernung der Nahrungsschlacken aus dem Darm, in Funktion treten, mit dem scharf umgrenzten Zweck, eben jenes fremde Eiweißmolekül durch syste-

matische Aufspaltung in seine niedrigsten Bausteine zu zerlegen, bis deren indifferente chemische Natur einer Resorption in den Säftestrom des Organismus und einer synthetischen Verarbeitung durch die Zellsysteme der verschiedenen, dem intermediären Stoffwechsel dienenden Organe nicht mehr im Wege steht. Auf dem Wege über die Zerlegung in seine einfachsten Bausteine wird also das fremde, seiner Arteigenschaft entkleidete Eiweißmolekül zum arteigenen Bestandteil des Körpers umgebaut und so dem Gesamtstoffwechsel dienstbar gemacht.

Ähnlich liegen die Verhältnisse auch dann, wenn das körperfremde Eiweißmolekül auf sog. parenteralem Wege, d. h. also unter Umgehung des Verdauungskanals, ohne vorangehenden Verlust seiner Arteigenheit in den Säftestrom des Organismus einzudringen und in unmittelbare Berührung mit dem funktionierenden Organsystem des Körpers zu kommen vermag. Hierbei handelt es sich allerdings um einen Vorgang, den wir, wenigstens bei den sog. Carnivoren, unter physiologischen Verhältnissen zu beobachten wohl kaum Gelegenheit haben, der uns aber unter pathologischen Verhältnissen doch mehr oder weniger häufig entgegentritt. Selbst im Rahmen der normalen physiologischen Einführung von Nahrungsstoffen können sich erfahrungsgemäß, selbst bei leichteren katarrhalischen Erkrankungen des Darmkanals, Verhältnisse ergeben, welche ein Versagen des Darmfilters nach sich ziehen und demzufolge ein parenterales Eindringen von löslichen, ihrer Arteigenschaft aber noch nicht entkleideten Nahrungsbestandteilen in den Säftestrom des Organismus ermöglichen und den Organismus somit plötzlich vor die Aufgabe einer Beseitigung derartiger ungebeter Gäste stellen. In den meisten Fällen ist der Organismus erfahrungsgemäß in der Lage, sich solcher Eindringlinge ohne größere Schwierigkeiten und Störungen seiner Funktionen zu erwehren, und zwar dank der großen Anpassungsfähigkeit der regulatorischen Vorgänge seiner Zell- und Plasmaenergien. Nur äußerst selten kommt es unter den erwähnten Voraussetzungen zu schweren Ernährungsstörungen, wie Pädatrie, Skorbut, alimentäre Anaphylaxie usw.

Das Prototyp eines solchen parenteralen Eindringens körperfremder Substrate bildet unter natürlichen Verhältnissen bekanntlich das Eindringen der Mikroben bei bakteriellen Infektionen. Hierbei liegen die Verhältnisse allerdings noch insofern komplizierter, als es sich hier nicht um den Einbruch toten Eiweißsubstrates handelt, sondern um das Eindringen lebender, entwicklungsfähiger Mikroorganismen, deren Einwirkung auf den befallenen Organismus sich keineswegs lediglich in der Anwesenheit der fremden Eiweißstoffe erschöpft, sondern vielmehr noch durch den Stoffwechsel der Mikroben selbst eine wesentliche Steigerung erfährt. Der tierische und menschliche Organismus steht aber, wie wir wissen, diesem Einbruch lebender und toter Materie keineswegs wehrlos gegenüber, ist vielmehr mit einem, allerdings individuellen Schwankungen unterworfenen, Abwehrapparat ausgerüstet, der es ihm ermöglicht, den Kampf gegen die Parasiten und ihre Stoffwechselprodukte aufzunehmen und sich ihrer nach Möglichkeit mehr oder weniger erfolgreich zu erwehren. Humorale und celluläre Elemente des Organismus sehen wir im edlen Wettstreit um die Beseitigung der Schädlinge des Organismus sich bemühen. Die humoralen Kräfte des Organismus, als deren Träger Blut und Lymphe angesehen werden müssen, entziehen sich bekanntlich im wesentlichen unserer unmittelbaren Beobachtung und sind nur



durch mehr oder weniger komplizierte, oft äußerst sinnreich erdachte Untersuchungsmethoden unserer Erkenntnis zugänglich zu machen. Dagegen sehen wir gar häufig, namentlich wenn es sich um das Eindringen von sog. Eitererregern handelt, bereits einen örtlichen Kampf zwischen Infektionserregern und der bewährtesten Kampftruppe des Organismus, nämlich den Leukocyten oder, wie sie auch vielfach genannt werden, den Phagocyten (Metschnikoff), entbrennen, einen Kampf, der uns, je nach dem Stärkeverhältnis zwischen der Virulenz der Erreger und den Abwehrkräften des Organismus, in den verschiedenen Formen und Graden des Entzündungsprozesses, von der lokalen Rötung und schmerzhaften Schwellung bis zur endgültigen eitrigen Einschmelzung des Gewebes, entgegentritt. Hand in Hand mit dieser Tätigkeit der Leukocyten gehen dann selbstverständlich die, nicht unmittelbar wahrnehmbaren, humoralen Wirkungen des Blutplasmas bzw. -serums, welche die Leukocyten und, bis zu einem gewissen Grade, wohl auch die fixen Gewebszellen, durch die Lieferung besonders aktivierender Stoffe, in ihrer Tätigkeit unterstützen oder diese Tätigkeit durch eine direkte primäre Schädigung der Mikroben zu erleichtern suchen.

Bekanntlich ist dieser Kampf zwischen den Abwehrkräften des Organismus und den Infektionserregern nicht immer von Erfolg für den Organismus gekrönt, und es kommt dann zu jenem Zustande, den wir als Allgemeininfektion oder als Allgemeinintoxikation bezeichnen, je nachdem es sich um eine Überschwemmung des Organismus mit den Bakterienleibern oder um eine solche mit den Stoffwechselprodukten lebender bzw. mit den Leibesbestandteilen absterbender Mikroben handelt. Wie dem auch sei, stets handelt es sich um einen Spezialfall parenteraler Zuführung von artfremdem Eiweiß, welches in die Lage versetzt wird, unmittelbar und ohne vorangehende Zerlegung in unwirksame Abbaustufen, mit den Zellen und Zellverbänden des Organismus in Berührung zu kommen und seinen zerstörenden Einfluß auf das Zellprotoplasma, soweit es, auf Grund seiner chemischen Konstitution, eine ausreichende Affinität zu den betreffenden fremden Eiweißstoffen besitzt, ungehindert auszuüben.

Wir sehen indessen auch hier das Spiel des Abwehrkampfes fast unmittelbar nach dem Eindringen der Mikroben beginnen, wobei wieder humorale und celluläre Kräfte miteinander wetteifern, um den befallenen Organismus von den Eindringlingen zu befreien. Der Eiweißcharakter der Mikroben und ihrer Stoffwechselprodukte bringt es wohl mit sich, daß hier dieselben Kräfte mobil gemacht werden, wie wir sie bei der parenteralen Zufuhr von genuinen Eiweißkörpern oder aber von hochmolekularen Spaltprodukten derselben in Erscheinung treten sehen.

Bekanntlich ist, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nahezu bei allen bakteriellen Allgemeininfektionen eine ausgesprochene Vermehrung der polynucleären Leukocyten im Blute festzustellen, die sich übrigens bei jeder parenteralen Zufuhr von Eiweiß ausbildet und offenbar den bestimmten Zweck verfolgt, einen Abbau des parenteral verabreichten Eiweißes herbeizuführen (Schittenhelm). Der Grund für diese Mobilisierung gerade der polynucleären Leukocyten dürfte wohl darin zu suchen sein, daß Plasma und Serum, namentlich bei den Carnivoren, unter normalen Verhältnissen keine proteolytischen Fermente enthalten und somit, ebenso wie die Organzellen selbst, auf eine erheblichere parenterale Verdauung nicht eingerichtet sind. Auch die letzteren enthalten ja, abgesehen von wenigen Ausnahmen — wie Pankreas, intestinale Zellen und bis zu einem ge-

wissen Grade wohl auch Leberzellen —, nur sog. organspezifische Fermente, d. h. Fermente, die zwar bei der Organautolyse eine wesentliche Rolle spielen, indem sie das eigene Organeiweiß aufzuspalten vermögen, die aber normalerweise für den allgemeinen Stoffwechsel eine größere Bedeutung nicht erlangen. Eine gewisse Rolle für den allgemeinen Stoffwechsel spielen offenbar nur noch die sog. ereptischen Fermente, die aber in ihrer Wirkung bekanntlich insofern beschränkt sind, als sie nur peptonisiertes Eiweiß erfolgreich anzugreifen vermögen. Als Träger peptolytischer Fermente, die ohne weiteres jedes Eiweiß anzugreifen vermögen, kommen im wesentlichen nur die fixen Zellen des Pankreas sowie diejenigen des Magendarmkanals in Frage und daneben eben die mobilen polynucleären Leukocyten.

Wir verdanken bekanntlich den systematischen Untersuchungen von Müller und Jochmann die Erkenntnis, daß die polynucleären Leukocyten, im Gegensatz zu den fermentfreien Lymphocyten, ein außerordentlich wirksames proteolytisches Ferment enthalten, welches dem tryptischen Pankreasferment sehr nahe steht und somit seine Träger befähigt, überall dort funktionell in die Bresche zu springen, wo bei parenteraler Eiweißzufuhr eine fermentative Aufspaltung von Eiweiß erforderlich ist, was nach Lage der Dinge aber von den fixen Organzellen nicht geleistet werden kann. Im Falle einer parenteralen Eiweißzufuhr findet also mit einer hochgradigen polymorphkernigen Leukocytose eine Überschwemmung des Körpers mit Fermentträgern statt, wobei auch gleichzeitig im Blutbilde ein charakteristischer Unterschied der parenteralen Eiweißzufuhr gegenüber der enteralen zum Ausdruck kommt, indem bei der enteralen Eiweißzufuhr eine ausgesprochene Lymphocytose, bei der parenteralen Zufuhr aber eine polymorphkernige Leukocytose in Erscheinung tritt (Cramer, Schittenhelm). Die Aufspaltung des parenteral zugeführten Eiweißes erfolgt dabei, soweit es sich um den Spezialfall des geformten Bakterieneiweißes handelt, wenigstens bei der ersten Zufuhr, wohl ausschließlich innerhalb der Leukocyten, und zwar auf dem, bekanntlich auch mikroskopisch verfolgbaren, Wege der Phagocytose. Mit zunehmender Wiederholung bzw. Dauer der parenteralen Eiweißzufuhr erfährt aber der Organismus bekanntlich eine erhebliche Umstimmung seiner funktionellen Kräfte und vermag sich durch die Ausbildung neuer Kräfte oder durch die Erweckung latenter Energien mehr und mehr den neuen Aufgaben anzupassen. Das sehen wir, wenn wir zunächst beim Beispiel der bakteriellen Infektion bleiben, unter den natürlichen Bedingungen zunächst daran, daß sich beim anpassungsfähigen und demnach widerstandskräftigen Organismus der Kampf zwischen Mikroorganismen und Abwehrvorrichtungen des Organismus mehr und mehr zugunsten der letzteren verschiebt, bis dann der jeweils in Frage kommende Parasit entweder den Abwehrkräften des Organismus vollkommen erliegt und aus dem befallenen Organismus verschwindet oder aber doch so erheblich veränderte Lebensbedingungen dort vorfindet, daß er bestenfalls noch als Saprophyt im Organismus zu vegetieren vermag, ohne den Organismus selbst störend beeinflussen zu können.

Dem erfolgreichen Kampfe des Organismus gegen einen bestimmten Infektionserreger folgt in der Regel ein Zustand biologischer Umstimmung des Körpers von längerer oder kürzerer Dauer, den wir als Schutzzustand oder Immunität bezeichnen und der sich äußerlich zunächst nur dadurch zu erkennen gibt, daß derartige Individuen sich gegen erneute Infektionen gleicher Art mehr oder weniger

refraktär verhalten oder sogar absolut unempfindlich sind, ein Zustand, der bekanntlich für manche Infektionskrankheiten (ich nenne hier als besonders charakteristisch Masern und Scharlach) während der ganzen Lebensdauer eines Individuums bestehen kann.

Diese biologische Umstimmung des Gesamtorganismus findet erfahrungsgemäß ihren Ausdruck meist auch noch in einer erheblichen Veränderung der biologischen Serum- und Plasmaqualitäten, welche sich, durch geeignete Reagensglasversuche, unserer sinnlichen Wahrnehmung zugänglich machen lassen und, nach dem heutigen Stande der Immunitätswissenschaft, zu gleichartigen Vorgängen im menschlichen bzw. tierischen Organismus in Parallele gesetzt werden und wohl auch gesetzt werden dürfen.

Die Erscheinungsformen, unter denen uns diese verschiedenen humoralen Antistoffe, welche sich, gewissermaßen als Antwort auf die bei bakteriellen Infektionen ablaufenden Stoffwechselforgänge, zu entwickeln pflegen, in vitro entgegnetreten, sind ebenso mannigfaltig wie diese Stoffwechselforgänge selbst und schwanken, je nach Art und Stärke der Infektion, aber auch entsprechend der unterschiedlichen Disposition und Reaktionsfähigkeit des Einzelindividuum, in ziemlich weiten Grenzen, wobei die alte und doch immer noch neue Streitfrage offen bleiben mag, ob es sich bei den verschiedenen Vorgängen, wie wir sie als Agglutination, Präzipitation, Komplementbindung usw. kennen, nur um verschiedene, durch die besondere Art der experimentellen Versuchsanordnung bedingte Erscheinungsformen von an sich einheitlichen Serum- bzw. Plasma-veränderungen handelt oder, wie vielfach angenommen wird, tatsächlich um wesensverschiedene, lediglich nebeneinander herlaufende Veränderungen ohne direkten kausalen Zusammenhang.

Wir dürfen natürlich dabei keineswegs vergessen, daß, neben der unbestreitbaren besonderen Reaktionsfähigkeit des Einzelorganismus, namentlich auch die Form, d. h. der physikalisch-chemische Zustand, in welchem die Antikörper auslösenden Substrate dem Organismus zur Verarbeitung dargeboten werden, von bestimmendem Einfluß auf die Art und Beschaffenheit der jeweils gebildeten Antikörper sein wird und auch sein muß. Dabei muß, vor allem auch bezüglich der Wechselbeziehungen zwischen Antigendarreichung und Antikörperbildung, noch in Betracht gezogen werden, daß es sich bei den meisten Antigenen nicht um einheitliche, chemisch scharf präzipitierte Substrate handelt, sondern fast durchweg um mehr oder weniger kompliziert zusammengesetzte Antigengemische, deren jedes eine wechselnde Menge, teils an sich, teils in ihren Kuppelungen wirkungsvoller Partialantigene enthält, die demnach a priori die Vorbedingungen für eine Vielgestaltigkeit der im Organismus erzeugten Gegenwirkungen in sich schließen. Und diese Verhältnisse liegen naturgemäß bei den bakteriellen Infektionen ganz besonders kompliziert, da hier nicht nur die Bakterienzelle als solche, sondern mehr oder weniger auch die Stoffwechselprodukte der lebenden Zelle, bzw. die Zerfallsprodukte (Endotoxine) der absterbenden Zellen, ihre antigene Wirkung zu entfalten vermögen, wobei es noch offen bleiben mag, ob speziell die von manchen Bakterien gebildeten Toxine, die bekanntlich von den einzelnen Bakterienstämmen innerhalb der verschiedenen befallenen Organismen in wechselnder Stärke gebildet werden, in ihrer qualitativen Zusammensetzung und demgemäß auch in ihrer biologisch-antigenen Wirkung als gleichartig angesehen

werden können. Speziell für den Diphtheriebacillus muß es, nach den eingehenden anatomischen Untersuchungen von Fahr und namentlich auch in Anbetracht der Erfahrungen bei der Serumtherapie der genannten Erkrankung, zum mindesten als wahrscheinlich gelten, daß zwar eine der wesentlichsten Komponenten des Diphtheriegiftes, und zwar jenes bekannte, im Reagensglas darstellbare Gift, bei allen Individuen, die von einer Diphtherieinfektion befallen werden, regelmäßig gebildet wird, daß aber, entsprechend der bei manchen Individuen auftretenden Toxonbildung, bei zahlreichen Diphtheriekranken mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit auch noch die Bildung weiterer wohlcharakterisierter, in ihren biologisch-antigenen Eigenschaften zur Zeit aber noch unbekannter Partialgifte angenommen werden muß.

Die Mannigfaltigkeit der Wirkungen und Gegenwirkungen bei den bakteriellen Infektionen macht es naturgemäß zur Unmöglichkeit, am natürlich erkrankten Individuum, gleichgültig ob Mensch oder Tier, die Wechselwirkungen zwischen Infektion und Abwehrvorrichtungen des Organismus bis in die kleinsten Einzelheiten zu verfolgen und verweist uns auf das Experiment, wo es unter geeigneten Bedingungen möglich erscheint, Einzelwirkung zwischen Antigen und vorbehandeltem Organismus einer genauen Analyse zu unterwerfen.

## 2. Kapitel.

In meinen einleitenden Ausführungen habe ich den Fragen der Reaktion des menschlichen bzw. tierischen Organismus gegenüber den lebenden Bakterien und ihren Stoffwechselprodukten einen etwas breiteren Raum eingeräumt, weil es sich hier um Vorgänge handelt, die ihre Entstehung den natürlichen Daseinsbedingungen höherer Lebewesen im Kreise der sie umgebenden Materie verdanken. An sich stellt aber die Reaktivität des Organismus auf bakterielle Infektionen und ihre Folgeerscheinungen nur einen Spezialfall dar, der die Fähigkeit des höheren Organismus zum Ausdruck bringt, auf parenterale Einverleibung von lebender oder toter protoplasmatischer Substanz mit bestimmten Stoffwechselvorgängen zu antworten. Diese Stoffwechselvorgänge selbst zeigen dabei durchweg die Tendenz, schädliche Einwirkungen, die sich aus den parenteralen Einverleibungen ergeben könnten, zu neutralisieren und den Gesamtorganismus zugleich widerstandsfähiger gegen erneut drohende Störungen gleicher Art zu machen.

Die Zufuhr von Eiweiß, namentlich wenn es von Tieren anderer Spezies stammt, direkt in die Blutbahn ist für den tierischen und menschlichen Organismus keineswegs bedeutungslos, und es ist, speziell aus der älteren Geschichte der Transfusion, zur Genüge bekannt, daß die schweren und vielfach sogar tödlich endenden Schockzustände, wie sie bei Transfusionsversuchen mit artfremdem Blute zur Beobachtung kamen, ihre Entstehung so gut wie ausschließlich der Zuführung eben jener artfremden Eiweißsubstanzen zu verdanken hatten. Die wirksame Substanz, der die genannten Schädigungen zur Last gelegt werden müssen, ist allerdings wohl in den seltensten Fällen das fremdartige, genuine Eiweißmolekül an sich, sondern das Eiweiß in seiner Eigenschaft als Träger gewisser, chemisch und physikalisch meist verhältnismäßig leicht beeinflussbarer, biologischer Wirkungen. Das Auftreten schwerer Hämoglobinämien und Hämoglobinurien, wie sie im Anschluß an Transfusionen in früherer Zeit gar häufig

beobachtet wurden, sowie die oft gehäuft feststellbaren Vergiftungserscheinungen, von der einfachen, schnell abklingenden Urticaria bis zum tödlich endenden, von schwerster Dyspnöe begleiteten Schock, sie alle enthielten den nahezu untrüglichen Beweis für die schwer schädigende Wirkung der parenteralen Zufuhr artfremder protoplasmatischer Substanzen, wenn eine Klärung dieser ihrem Wesen nach zunächst dunklen Vorgänge letzten Endes auch erst der modernen experimentellen Immunitätswissenschaft vorbehalten bleiben sollte.

Wir verdanken der experimentellen Immunitätsforschung, namentlich ihren systematischen und zielbewußten Reagensglas- und Tierversuchen, die Erkenntnis, daß sich die protoplasmatischen Substanzen verschiedener Tierspezies keineswegs indifferent gegeneinander verhalten, daß vielmehr auch bei ihrer Vermischung im Reagensglas Wechselwirkungen in Erscheinung treten, die, je nach der Art der Versuchsanordnung, bald in der Schädigung der einen, bald der anderen Substanz ihren Ausdruck finden. So ist es, um zunächst wieder beim Beispiel der Transfusion zu bleiben, eine bekannte und durch Tausende von Experimenten gestützte Tatsache, daß die Blutkörperchen mancher Tierspezies durch die Serum- bzw. Plasmaenergien einer anderen Spezies insofern ungünstig beeinflusst werden, als im Reagensglas eine, mit der Einwirkungsdauer des Serums zunehmende, feste Verklumpung in Erscheinung tritt, welche eine nachträgliche Lösung der einmal verklumpten Blutkörperchen praktisch so gut wie ausschließt. Sehr häufig bleibt es aber nicht bei dieser mechanischen Verklumpung der Blutkörperchen allein: der Agglutinationsvorgang ist vielmehr sehr häufig von einer weiteren schädigenden Wirkung begleitet, nämlich von der Hämolyse, die ihren Ausdruck in einer physikalischen Veränderung des Zellprotoplasmas der Erythrocyten mit anschließender Auslaugung des Hämoglobins findet und dazu führt, daß die ursprüngliche, undurchsichtige, sog. deckfarbene Aufschwemmung in eine lackfarbene, durchsichtige Hämoglobinlösung übergeführt wird, in welcher die etwas geschrumpften, aber sonst kaum wesentlich veränderten Blutkörperchenstromata (sog. Schatten) suspendiert sind.

Diese eben geschilderten Wechselwirkungen zwischen dem Serum bzw. Plasma bestimmter Tierspezies einerseits und den entsprechenden Blutkörperchen andererseits können erfahrungsgemäß einseitig sein, indem z. B. das Serum bzw. Plasma der Spezies A die Blutkörperchen der Spezies B im Sinne der Agglutination bzw. Hämolyse zu beeinflussen vermag. Es kann aber auch keineswegs als Seltenheit gelten, daß die geschilderten Beziehungen wechselseitig sind, so daß einerseits das Serum bzw. Plasma der Spezies A die Blutkörperchen der Spezies B agglutiniert und hämolysiert, andererseits aber auch das Serum bzw. Plasma der Spezies B im gleichen Sinne auch auf die Blutkörperchen der Spezies A einzuwirken vermag.

Nach den Ergebnissen einschlägiger experimenteller Studien sind die genannten schädigenden Wirkungen der Serum- bzw. Plasmastoffe im wesentlichen allerdings daran geknüpft, daß die vitalen Eigenschaften der parenteral zugeführten Eiweißstoffe noch keine nennenswerten Schädigungen durch äußere Einflüsse erfahren haben. Diese Voraussetzungen sind bei Transfusionen, wo die Überführung des Blutes von Individuum zu Individuum im lebenswarmen Zustand erfolgt, stets gegeben, wenn das Serum bzw. Plasma des Spenderblutes die genannten schädigenden Einflüsse auf die Blutkörperchen und möglicherweise auch noch auf

andere Bestandteile im Organismus des Empfängers auszuüben vermag. In solchen Fällen werden wir stets mit der Gefahr einer mehr oder weniger starken Schockwirkung auf den Empfängerorganismus zu rechnen haben, und diesbezügliche praktische Erfahrungen sind es auch gewesen, welche die praktische Medizin zur Aufgabe der Transfusion artfremden tierischen Blutes zwangen.

Die praktische Erfahrung, im Verein mit dem Experiment, hat uns aber auch gelehrt, daß bei der parenteralen Zufuhr artfremder Eiweißstoffe in den menschlichen oder tierischen Organismus ein schädigender Einfluß der parenteralen Eiweißzufuhr häufig auch dann befürchtet werden muß, wenn die zur Verimpfung verwendeten Eiweißstoffe a priori biologische Wirkungen der oben geschilderten Art vermissen lassen oder aber durch physikalische oder chemische Eingriffe ihrer Wirkung beraubt worden sind. So ist es eine aus der Serumtherapie der Diphtherie und anderen Infektionen bekannte Tatsache, daß z. B. von der weitaus größten Mehrzahl der Diphtheriekranken die Einspritzungen der vom Pferde stammenden antitoxischen Heilsera ohne nennenswerte Störungen des Allgemeinbefindens vertragen werden. Es fehlt aber auch keineswegs an Beobachtungen, wo einzelne Individuen auf die parenterale Zuführung des gleichen Materials mit schweren Störungen von seiten ihres Organismus antworten, Störungen, die in manchen Fällen sogar einen lebensbedrohenden Charakter annehmen können. Ich will hier selbstverständlich in den Kreis meiner Betrachtungen nur solche Fälle einbeziehen, bei denen es sich um eine sog. Erstlingsimpfung mit einem Heilserum handelt. Alle diejenigen Fälle, bei denen eine Reinjektion nach einer vor längerer oder kürzerer Zeit erfolgten Vorbehandlung mit gleichem Material in Frage kommt, scheiden hier natürlich zunächst aus, da es sich hierbei um das Auftreten einer echten, beim Menschen allerdings verhältnismäßig seltenen Anaphylaxie gegen artfremdes Eiweiß handelt. Die Grundbedingungen für die Entstehung eines echten anaphylaktischen Schocks sind bei vorbehandelten Individuen naturgemäß ganz andere und vor allem wesentlich günstigere als bei mangelnder Vorbehandlung.

Und doch weist die weitgehende, zum Teil sogar völlige Übereinstimmung der Krankheitserscheinungen beim vorbehandelten und nicht vorbehandelten Individuum fast zwangsläufig daraufhin, daß es sich in beiden Fällen um wesensgleiche Erscheinungen handelt, daß also auch bei der Simultanimpfung mit antitoxischem Pferdeserum ein Spezialfall von Anaphylaxie gegen das artfremde Pferdeserum vorliegt.

Was den für die Entstehung des Schocks in Frage kommenden Reaktionsmechanismus des tierischen bzw. menschlichen Organismus anlangt, so wird man kaum fehlgehen mit der Annahme, daß auch im Mechanismus der durch Vorbehandlung entstandenen Anaphylaxie bzw. der durch Simultanimpfung sich entwickelnden genuinen Überempfindlichkeit, wenn auch vielleicht keine vollständige, so doch eine weitgehende Übereinstimmung herrscht. Ich habe ja schon weiter oben darauf hingewiesen, daß bei den Wechselwirkungen zwischen einem parenteral zugeführten Eiweißsubstrat und den Körpersäften des parenteral vorbehandelten tierischen Organismus die Initiative zur Herbeiführung einer an sich wohl unbeabsichtigten Schädigung des parenteral vorbehandelten Organismus keineswegs immer von den parenteral zugeführten protoplasmatischen Substanzen auszugehen braucht, daß vielmehr auch die, unzweifelhaft als Schutz-

vorrichtungen gedachten, biologischen Energien der humoralen und cellulären Abwehreinrichtungen des Organismus die Ursache für eine Selbstschädigung des Organismus werden können, sei es durch ein Zuviel oder Zuwenig, oder durch eine, in ihren Ursachen unbekannte, fehlerhafte Richtung der nach parenteraler Eiweißzufuhr einsetzenden Stoffwechselforgänge.

Daß es sich bei den zuletzt geschilderten Verhältnissen um Ausnahmefälle handelt, die durch die besondere individuelle Disposition einzelner tierischer bzw. menschlicher Organismen bedingt sind, ergibt sich aus der täglichen Beobachtung und aus experimentellen Studien mit absoluter Eindeutigkeit. An sich ist der tierische und menschliche Organismus, auch wenn er a priori nicht auf die parenterale Verdauung eingestellt ist, durchaus in der Lage, sich dank der großen Anpassungsfähigkeit seiner regulatorischen Vorrichtungen schnell auf die durch parenterale Zufuhr geschaffene Situation einzustellen und auch die ihm auf so ungewöhnlichem Wege zugeführten protoplasmatischen Substanzen im eigenen Stoffwechsel nutzbringend zu verwerten.

Die Verhältnisse bei den natürlichen bakteriellen Infektionen lehren uns, in Übereinstimmung mit dem Experiment, daß der Erfolg des Kampfes zwischen Parasiten und Abwehrkräften des Organismus im wesentlichen davon abhängt, ob die Lebensfähigkeit und Angriffskraft (Virulenz) der Infektionserreger oder die reparatorische Energie des Organismus an Stärke überwiegt, und ob die zeitliche Entwicklung der Abwehrmaßnahmen mit der Entwicklung der Infektion gleichen Schritt zu halten oder sie zu überflügeln vermag. So ist es doch eine alte und aus der praktischen Bekämpfung der echten Variola so gut wie jedem geläufige Erfahrung, daß der tierische Organismus sich einer schwachen und relativ langsam fortschreitenden Infektion mit Leichtigkeit zu erwehren vermag und dabei doch noch gleichzeitig in die Lage versetzt wird, sich auch einer schweren Infektion mit starker Tendenz zum schnellen Fortschreiten mit Erfolg zu entledigen.

Der Einfluß, den eine parenterale Zufuhr von protoplasmatischen Substanzen auf einen fremden Organismus auszuüben vermag, wird demnach, außer von der absoluten Giftigkeit der Materie und von der individuellen Einstellung der Abwehrmaßnahmen gegen die jeweils zugeführte Eiweißart, im wesentlichen noch von der Menge der parenteral zugeführten protoplasmatischen Substanz abhängen. Bei der natürlichen Infektion liegt es ja, wenn die Infektion einmal gesetzt ist, infolge der Vermehrungsfähigkeit des reizenden Agens, nicht mehr in unserer Hand, die Reize nach unserem eigenen Ermessen zu dosieren und dadurch die Abwehrvorrichtungen des Organismus in selbstgewählte Bahnen zu lenken. Hierzu bedarf es des Experimentes mit nicht oder doch wenigstens nur schwach entwicklungsfähigem Material, oder besser noch mit toter, biologisch aber noch wirksamer protoplasmatischer Substanz.

Aus den Ergebnissen der experimentellen Forschung über die antigene Wirkung von Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte ist uns bekannt, daß die immunisatorische Wirkung auch bei den Bakterien keineswegs an die lebende protoplasmatische Substanz gebunden ist, daß es infolgedessen zur Erzielung eines immunisatorischen Effektes auch nicht unbedingt erforderlich ist, lebende Bakterienzellen zu verimpfen, wenn auch auf Grund einschlägiger Erfahrungen nicht in Abrede gestellt werden kann, daß es in einzelnen Fällen, z. B. bei manchen

Angehörigen der Paratyphusgruppe, besser gelingt, die Versuchstiere mit lebenden als mit getöteten Bakterien zu immunisieren. Aber selbst die intakte Bakterienzelle ist für Erzielung des immunisatorischen Effektes keineswegs die unerläßliche Voraussetzung, da eine gleiche oder doch zum mindesten weitestgehend übereinstimmende Wirkung erfahrungsgemäß auch mit wässrigen Extrakten der Bakterien, mit ihren Kulturfiltraten und in einzelnen Fällen selbst mit alkoholischen Auszügen der Bakterienzellen erzielt werden kann.

Wenn es nun auch, nach den neueren Feststellungen, außer jedem Zweifel steht, daß Lipide, namentlich unter der Voraussetzung, daß sie als Paarlinge von Eiweißkörpern auftreten, eine bedeutsame Rolle bei den Immunisierungsprozessen spielen, so erscheint es doch auch nach dem heutigen Standpunkte unserer Kenntnisse unzweifelhaft, daß das gelöste bzw. lösungsfähige Eiweiß den wesentlichsten Anteil an den Immunisierungsprozessen nimmt. Ja, man gewinnt bei künstlichen Immunisierungen mit bakteriellen Antigenen gar häufig den Eindruck, daß es durch Verimpfung von wässrigen Kulturauszügen zuweilen viel besser gelingt, bei den Versuchstieren hochwertige Immunsere zu erzielen, als durch die Vorbehandlung mit den sog. Vollbakterien. Das mag in erster Linie seinen Grund wohl darin haben, daß die Darreichung des Antigens in gelöster Form den Abwehrkräften des Organismus die Verarbeitung des artfremden Materials in wesentlichen Punkten erleichtert, wenn auch die individuelle Reaktionsfähigkeit der einzelnen Versuchstiere bei der Beurteilung des Immunisierungseffektes ganz erheblich in Rechnung gestellt werden muß.

Die prinzipielle Bedeutung des gleichartigen oder doch nahezu gleichartigen Immunisierungseffektes des gelösten Bakterieneiweißes liegt darin, daß sich dadurch ein allgemeines Gesetz von der antigenen Wirkung gelöster Eiweißstoffe offenbart und zugleich die Möglichkeit zu erkennen gibt, durch Teilantigene eine Immunisierung gegen das kompakte Antigen zu erzielen. Ob der Immunisierungseffekt in beiden Fällen wirklich bis in alle Einzelheiten als gleichwertig gelten kann, läßt sich mit unseren zur Zeit verfügbaren, unserer beschränkten sinnlichen Wahrnehmungsfähigkeit weitestgehend angepaßten serodiagnostischen und biologisch-analytischen Methoden kaum entscheiden. In großen Zügen besteht diese Übereinstimmung aber unzweifelhaft, und auch bezüglich des Mechanismus der parenteralen Verarbeitung des gelösten und ungelösten Bakterieneiweißes und namentlich auch hinsichtlich des immunisatorischen Effektes der beiden Antigenarten besteht unzweifelhaft weitgehende Übereinstimmung.

Die Verarbeitung der beiden Antigene erfolgt dabei durchaus nach gleichartigen Prinzipien, wie wir sie bei der natürlichen bakteriellen Infektion, als dem Spezialfall der parenteralen Eiweißzufuhr, kennengelernt haben. Auch bei der parenteralen Zufuhr der toten protoplasmatischen Substanzen sehen wir die gleichen regulatorischen Vorgänge in Erscheinung treten, wie beim Kampfe des Organismus gegen die lebenden Erreger, wobei der parenteralen Zufuhr ebenfalls eine einschneidende biologische Umstimmung des Organismus, hinsichtlich seiner cellulären und humoralen Funktionen, folgt. Auch hier bildet aber das Verhalten des Organismus gegenüber der toten, aber geformten Bakterienzelle bzw. gegenüber dem gelösten Bakterieneiweiß nur wieder einen Spezialfall im Rahmen des großen Gesetzes seiner Reaktivität gegen artfremdes Eiweiß überhaupt, gleichgültig ob es sich um Eiweiß pflanzlichen oder tierischen Ursprungs handelt.



Für unseren Spezialfall handelt es sich ja im wesentlichen um das Schicksal parenteral zugeführter tierischer Eiweißkörper, und ihr Schicksal ist es, welches wir der weiteren Betrachtung zugrunde legen wollen. Ich habe weiter oben schon darauf hingewiesen, daß der Einfluß, den das parenteral zugeführte Eiweiß auf den damit behandelten Organismus auszuüben vermag, nicht allein von seiner absoluten Giftigkeit, sondern auch von der relativen Menge abhängt, in der es einem bestimmten Organismus zugeführt wird. Wollen wir daher die Vorgänge kennenlernen, die sich bei der parenteralen Verarbeitung der artfremden Eiweißkörper im vorbehandelten Organismus abspielen, so müssen wir selbstverständlich bestrebt sein, das Eiweiß entweder in einer Form zu verimpfen, welche eine akute, speziell eine tödliche Schockwirkung auf den vorbehandelten Organismus ausschließt und die regulatorischen Vorgänge des Organismus auch wirklich in Erscheinung treten läßt, oder aber wir müssen durch mögliche Beschränkung der jeweils verimpften Menge die schädigende Wirkung auf ein Minimum herabzudrücken versuchen. Die praktische Erfahrung hat uns ja die oben bereits erwähnte Erkenntnis vermittelt, daß es durch physikalische und thermische Einflüsse gelingt, selbst hohe Giftigkeitsgrade der tierischen Eiweißkörper, speziell der Serumeiweißkörper, zu beseitigen, ohne daß dadurch ihre antigene und immunisatorische Eigenschaft eine wesentliche Beeinträchtigung erfährt. Wir bedienen uns in der praktischen Immunisierungstechnik deshalb ja auch stets des Kunstgriffes, Eiweißkörper, die uns, wie z. B. das Rinderserum usw., als hochtoxisch bekannt sind, durch Temperatureinflüsse so zu modifizieren, daß wir selbst größere Mengen ohne wesentliche Störungen für die Versuchstiere verimpfen können. Dabei dürfen wir aber eines nicht vergessen, daß auch bei Eiweißkörpern, welche a priori als ungiftig gelten können, wie etwa das Pferdeserum, gelegentlich mit der nachträglichen Entfaltung einer Giftwirkung gerechnet werden muß, wenn unter besonderen Voraussetzungen die Möglichkeit eines Abbaues vorliegt (Schittenhelm-Weichardt). Ich habe an anderer Stelle ja bereits das geläufigste Beispiel einer solchen primären Toxizität artfremder tierischer Eiweißkörper, wie es uns speziell bei der Serumtherapie der Diphtherie häufiger entgegentritt, eingehender besprochen. Handelt es sich hier auch im allgemeinen um einen Spezialfall, der möglicherweise durch Vorgänge bedingt wird, wie wir sie sonst nur beim sog. anaphylaktisierten, d. h. mit der gleichen Eiweißart bereits vorbehandelten Individuum beobachten, so gilt doch im allgemeinen für die parenterale Eiweißzufuhr der Grundsatz, daß diese Zufuhr von Eiweiß direkt in die Blutbahn für den Organismus durchaus nicht gleichgültig ist (Heilner).

Wir sehen, daß der tierische Organismus sich der parenteral zugeführten artfremden Eiweißstoffe auf die verschiedenste Weise zu entledigen versucht, und es berechtigt nach Schittenhelm mancherlei, namentlich die häufig feststellbare Ansammlung von nicht koagulablem Stickstoff im Urin solcher parenteral mit Eiweiß behandelter Individuen, zu der Annahme, daß wenigstens ein Teil des eingeführten Eiweißes — nach Schittenhelm etwa 30% desselben — durch die Niere ausgeschieden wird. Im übrigen vermag sich das artfremde Eiweiß in der Blutbahn des tierischen Organismus verhältnismäßig lange zu halten und ist, vermittels der bekannten biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden, wie Präzipitation, Komplementbindung usw., für längere Zeit mit voller Erhaltung

seines Artcharakters nachweisbar (Uhlenhuth, Hinze u. a.). Die zeitlichen Angaben über die Persistenz der genuinen Eiweißkörper in der Blutbahn des artfremden Organismus schwanken bei den verschiedenen Untersuchern, indem z. B. Heilner für nicht vorbehandelte Tiere eine durchschnittliche Dauer von etwa 3 Tagen angibt, während Schittenhelm den Zeitraum der parenteralen Verarbeitung der artfremden Eiweißkörper auf 4—8 Tage bemißt, je nachdem es sich um bestimmte Eiweißkörper, wie Eiereiweiß bzw. Pferdeserum, und um bestimmte physiologische oder pathologische Zustände (Hungerzustand) bei den vorbehandelten Versuchstieren handelt.

Unter Mobilisierung der fermenthaltigen Leukocyten erfolgt dann zunächst die Verarbeitung der parenteral zugeführten Eiweißkörper, die allmählich ihres Artcharakters entkleidet werden. Es vollzieht sich allmählich eine Anpassung des Organismus an den parenteralen Verdauungsvorgang, indem es in dem ursprünglich fermentfreien Serum und Plasma zur Entwicklung proteolytischer Fermente kommt (Abderhalden, Heilner u. a.), über deren Herkunft bis heute allerdings nichts Endgültiges bekannt ist, deren Entstehung aber vielleicht eine gewisse Analogie zur Beobachtung von Weinland bildet, daß nach parenteraler Zufuhr von Rohrzucker im Blutplasma ein rohrzuckerspaltendes Ferment auftritt (Schittenhelm).

Es ist ja mehrfach, in ganz besonders großem Umfange durch die Abwehrfermentstudien Abderhaldens und seiner Schule, die Frage aufgeworfen worden, ob es sich bei den nach parenteraler Eiweißzufuhr auftretenden und durch das optische Verhalten des Serums bzw. Plasmas nachweisbaren proteolytischen Fermenten um die Produktion spezifischer, nur auf bestimmte Gruppen von Proteinen bzw. Peptonen eingestellte Fermente handelt. Auch hier glaubt Schittenhelm wieder auf die Analogie in der eventuellen Bildung und Wirkung der sog. spezifischen proteolytischen Fermente und der von E. Fischer aufgefundenen spezifischen Zuckerfermente hinweisen zu müssen.

Die umfangreichen Studien über die Abderhaldensche Reaktion und das Suchen nach den vermuteten, theoretisch vielleicht auch vermutbaren, spezifischen Fermenten gegen die Eiweißantigene der verschiedenen Organe des tierischen und menschlichen Organismus haben indessen eine exakte Beantwortung dieser Frage ebenfalls nicht zu bringen vermocht und durch die Voraussetzungslosigkeit, mit der zum Teil an die Differenzierung der kompliziert gebauten Organantigene herangetreten wurde, mehr Verwirrung geschaffen als Klärung gebracht.

Die Frage nach dem Auftreten spezifischer proteolytischer Fermente bei parenteraler Eiweißzufuhr harrt also noch ihrer Entscheidung an einfacheren Problemen, als es die schweren pathologischen Organveränderungen bei Erkrankungen darstellen. Die Möglichkeit einer Bildung solcher spezifischer proteolytischer Fermente kann aber dabei meines Erachtens, trotz der stark betonten gegenseitigen Auffassung, keineswegs a priori abgelehnt werden, zumal wir ja in den andersgearteten Immunkörperbildungen gegenüber dem parenteral zugeführten Eiweiß Vorgänge beobachten können, die einen weitgehenden spezifischen Charakter tragen und in Übereinstimmung mit der Auffassung von Heilner im Sinne einer Schutzbestrebung des Organismus, analog der Fermentbildung, aufgefaßt werden und mit dieser Fermentbildung durchaus in Parallele gesetzt werden müssen.

Bedeutungsvoll in dieser Hinsicht erscheinen vor allem die Studien Heilners über die Wirkung artfremder Blutsera im Tierkörper während des präanaphylaktischen und des anaphylaktischen Zustandes, Studien, deren Ergebnisse durchaus im Sinne einer Spezifität der von Heilner beobachteten Fermentwirkungen gedeutet werden können. Die einschlägigen Experimente vermitteln uns die Kenntnis, daß die Ausscheidung der parenteral zugeführten artfremden Eiweißkörper beim vorbehandelten Tier einen bedeutend kürzeren Zeitraum in Anspruch nimmt als beim unvorbehandelten. „Behandelt man also“, um Heilner selbst zu Worte kommen zu lassen, „z. B. ein Tier mit Pferdeserum vor und injiziert im sog. präanaphylaktischen Stadium“, d. h. also zu einer Zeit, wo das Einsetzen der lebensbedrohenden Überempfindlichkeitserscheinungen noch nicht zu befürchten ist, „große Mengen von Pferdeserum, so erfolgt die Zersetzung des eingeführten Serums rascher als beim nicht vorbehandelten Tier.“ Die artfremden Eiweißkörper sind also bereits vor dem dritten Tage im wesentlichen ihrer Arteigenheit entkleidet und, mit Hilfe der obengenannten biologischen Methoden, im kreisenden Blute nicht mehr nachweisbar. Verwendet man dagegen bei dem mit Pferdeserum vorbehandelten Tiere bei der Reinjektion entsprechende Menge von Rindereserum, so beobachtet man einen gleichartigen Verlauf wie bei einem nicht vorbehandelten Tier, indem sich die artfremden Eiweißkörper über längere Zeit in der Blutbahn des behandelten Tieres nachweisen lassen. Es hat sich also gezeigt, „daß die erste Injektion kleiner Mengen artfremden Serums den Organismus befähigt, nach einer zweiten Injektion, die jedoch vor Inkrafttreten der Überempfindlichkeit, also im präanaphylaktischen Stadium, erfolgen muß, nunmehr das zum Abbau des gleichen Eiweißes dienende, spezifische proteolytische Ferment schneller, oder aber in wirksamerer Form, hervorzubringen.“ Somit hat sich also eine weitgehende Anpassung der regulatorischen Vorgänge, wie sie bei der parenteralen Eiweißaufspaltung in Erscheinung treten, an den Artcharakter der jeweils zugeführten Eiweißkörper ausgebildet, wie wir sie sonst bei der enteralen Verdauung gegenüber genuinen Eiweißkörpern nicht kennen. Bei der parenteralen Eiweißverdauung findet demnach eine viel feinere Differenzierung der wirksamen Plasmaenergien statt, als bei der physiologischen Darmverdauung.

Die parenteralen Verdauungsfermente sind zweifellos erheblich feiner auf gewisse, auch mit unseren feinsten biochemischen Methoden nicht nachweisbare Konstitutionsunterschiede in den Eiweißkörpern der verschiedenen Tierspezies abgestimmt und ermöglichen uns so mit Hilfe des Tierkörpers und seiner Reaktivität eine Unterscheidung der tierischen Eiweißkörper nach ihrer Herkunft, wo uns die chemisch-analytischen Methoden heute noch nahezu vollkommen im Stiche lassen.

Methodologisch haben sich indessen die fermentativen Plasmawirkungen, wie wir sie bei der parenteralen Verdauung genuiner Eiweißkörper als gegeben ansehen müssen, einer praktischen Verwertung zum Zwecke der biologischen Eiweißdifferenzierung bis heute nicht als zugänglich erwiesen; denn auch die bisher in so großem Umfange angestellten Untersuchungen mit Hilfe des Dialysierverfahrens und der optischen Methode nach Abderhalden haben sich im Grunde genommen als Versuche mit untauglichen Mitteln am untauglichen Objekt erwiesen.

Eine umfassende praktische Bedeutung haben dagegen alle jene, im Verlauf der parenteralen Vorbehandlung des tierischen Organismus mit Eiweißkörpern

im Plasma bzw. Serum auftretenden, biologischen Phänomene erlangt, die wir nach Heilners Auffassung zu den fermentativen Vorgängen in Parallele setzen müssen und deren Anwendung in der methodischen Form der Agglutinine, Präcipitine, Hämoly sine usw. wir heute im wesentlichsten unsere Kenntnisse über die Wechselbeziehungen zwischen den genuinen Eiweißkörpern bei den verschiedenen Tier spe zies und nicht zuletzt zwischen den eiweißartigen Organantigenen innerhalb des Organismus einer einzelnen Tierspezies verdanken.

### 3. Kapitel.

Die experimentelle Forschung hat uns also gelehrt, daß bei der Verarbeitung parenteral zugeführter protoplasmatischer Substanzen, speziell bei der Aufschließung artfremder tierischer Eiweißkörper, im Tierkörper, speziell im Serum bzw. Plasma, Vorgänge in Erscheinung treten, welche nach ihrem ganzen Mechanismus als Verdauungsvorgänge aufgefaßt werden müssen und zu den gleichgerichteten enzymatischen Vorgängen bei der physiologischen enteralen Verdauung in Parallele gesetzt werden können. Es hat sich des weiteren gezeigt, daß diese parenteralen Verdauungsvorgänge weit spezifischer auf das jeweils zur Verarbeitung angebotene Substrat abgestimmt sind als die Verdauungsenzyme des Darmkanals, daß es aber trotzdem bis heute noch nicht gelungen ist, diese Vorgänge mit Hilfe unserer biochemischen Methoden so bis in alle Einzelheiten zu analysieren, wie es bei den bekanntesten Enzymen des Magendarmkanals gelungen ist. Vor allem muß der Versuch, den experimentellen Beweis für die spezifische Einstellung der parenteralen Verdauungsvorgänge mit Hilfe der gebräuchlichen Reagensglas- oder Fermentmethoden (Dialysierverfahren, optische Methode usw.) zu erbringen, praktisch bisher als mißlungen gelten, wenn diese spezifische Einstellung der parenteralen Verdauung auch durch die oben geschilderten Vorgänge im tierischen Körper selbst, namentlich aber durch die bei der Eiweißüberempfindlichkeit gemachten Beobachtungen, welche mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Interferenz enzymatischer Vorgänge hinweisen, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit als erwiesen gelten kann.

Die Unmöglichkeit, den strikten experimentellen Beweis für die spezifische Wirkung der unzweifelhaft beim parenteralen Eiweißabbau vorhandenen fermentativen Vorgänge, infolge Mangels geeigneter Methoden, direkt zu erbringen, verweist uns auf den indirekten Weg, mit Hilfe andersgearteter biologischer Methoden die bei parenteraler Eiweißzufuhr entstehenden Umstimmungen der Serum- bzw. Plasmaenergien des tierischen Organismus zu analysieren und dadurch gleichzeitig den Wahrscheinlichkeitsbeweis für die spezifische Einstellung der diesen Umstimmungen voran- oder parallelgehenden enzymatischen Vorgänge zu erbringen.

Vergegenwärtigen wir uns also an der Hand eines praktischen Experimentes, wie es bei Eiweißdifferenzierungsversuchen im Laboratorium fast täglich zur Anwendung kommt, das Schicksal, welches ein Eiweißkörper, für den Spezialfall vielleicht Pferdeserum, erleidet, wenn es direkt in die Blutbahn des gebräuchlichsten Laboratoriumsversuchstieres, des Kaninchens, eingespritzt wird. Unter der Voraussetzung, daß sich das eingespritzte Eiweißmaterial in den Grenzen der Dosis tolerata hält, sehen wir bei den Versuchstieren in der Regel keine oder doch nur vorübergehende Störungen des Allgemeinbefindens, die sich meist im Sträuben

der Haare und in vorübergehender Unlust zum Fressen äußern. Beim genaueren Zusehen, speziell bei einer Untersuchung des Blutes, sehen wir dann allerdings zunächst als Reaktion auf die parenterale Eiweißzufuhr eine deutliche Leukopenie, die übrigens schon nach kurzer Zeit einer Hyperleukocytose Platz macht. Auch im Allgemeinbefinden sehen wir eine, bei oberflächlicher Betrachtung oft kaum bemerkbare Veränderung eintreten, die ihren Ausdruck in einem deutlich nachweisbaren Gewichtsverlust und in einer gewissen Reduzierung des Körpervolumens findet, aber schon nach kurzer Zeit zur Wiederherstellung normaler Verhältnisse führt. Offenbar handelt es sich bei diesen Vorgängen um die leichteste Form der sog. „proteinogenen Kachexie“. (Schittenhelm und Weichardt), deren ungenügende Berücksichtigung bei künstlicher Immunisierung mit artfremdem Eiweiß erfahrungsgemäß oft unliebsame Tierverluste verursachen kann. Das artfremde Eiweiß kreist dann inzwischen, je nach der zugeführten Menge, mehrere Tage unverändert in der Blutbahn des Versuchstieres und kann mit Hilfe eben jener Reagine, zu deren Bildung es selbst Anlaß gibt (Präcipitine, Bordetsche Antikörper usw.), so lange nachgewiesen werden, als es seinen Artcharakter als genuines Eiweiß bewahrt (Uhlenhuth, Hintze u. a.). Pferdeeiweiß beginnt in der Regel vom dritten Tage ab aus der Blutbahn zu verschwinden und sich dem Nachweis durch die bekannten biologischen Methoden zu entziehen. Seine Denaturierung ist dann offenbar so weit fortgeschritten, daß die auf natives Eiweiß eingestellten immunbiologischen Methoden für weitere Nachweisversuche nicht mehr in Frage kommen können. Mit dem zunehmenden Abbau und der Assimilierung der artfremden Eiweißkörper beginnt sich dann allmählich wieder ein Ausgleich im Stoffwechsel des Versuchstieres zu vollziehen, und wir sehen eine allmähliche Rückkehr zur Norm, die ihren Ausdruck in der Rückkehr normaler Leukocytenverhältnisse des Blutes und im Ausgleich des Gewichtsverlustes der Versuchstiere finden.

Eine serologische Untersuchung des Blutes ergibt dann in den meisten Fällen, wenigstens soweit die gebräuchlichen Reagensglasmethoden in Frage kommen, nur verhältnismäßig geringe Anhaltspunkte für eine biologische Umstimmung der Plasma- bzw. Serumqualitäten. Um diese Umstimmungen des Organismus, speziell seiner humoralen Energien, in einer über jeden Zweifel erhabenen Form zum Ausdruck bringen zu können, bedarf es bei den meisten Versuchstieren einer wiederholten parenteralen Zufuhr der gleichen Eiweißkörper. Es wiederholen sich dann bei erneuter Eiweißzufuhr im Prinzip die gleichen, eben geschilderten Vorgänge, nur mit dem Unterschiede, daß diese Vorgänge selbst beim vorbehandelten Tiere wesentlich schneller und unter Umständen auch bedeutend stürmischer ablaufen können. Die Art des Reaktionsablaufs wird bei der Wiederimpfung eines vorbehandelten Tieres, von gewissen vorher kaum berechenbaren Schwankungen abgesehen, in der Regel von dem Zeitraum abhängen, der zwischen der ersten und zweiten Injektion des artfremden Eiweißmaterials verstrichen ist. Je mehr wir uns bei der Reinjektion dem Stadium der sog. Überempfindlichkeit, d. h. jenem Zustand des Organismus nähern, in welchem er auf die parenterale Zufuhr von Eiweißmengen, die vom unvorbehandelten Organismus reaktionslos vertragen werden, mit schweren, oft lebensbedrohenden Krankheitserscheinungen antwortet, desto stürmischer werden im allgemeinen die Reaktionen sein, mit denen der tierische Organismus auf die erneute parenterale Zuführung des Eiweiß-

körpers der Vorbehandlung antwortet. Erfahrungsgemäß pflegt dieser Zustand der Überempfindlichkeit in der Regel etwa 10 Tage nach der ersten parenteralen Vorbehandlung einzusetzen, und es ist deshalb von praktischer Bedeutung, daß Reinjektionen, die nicht zum Studium des anaphylaktischen Zustandes, sondern der künstlichen Immunisierung und der Gewinnung von Immunsereis dienen sollen, vor Eintritt des anaphylaktischen Stadiums, also möglichst vor dem zehnten Tage nach der ersten parenteralen Vorbehandlung, ausgeführt werden. So verlockend es an sich wäre, auf die vielumstrittenen Theorien der Überempfindlichkeit hier etwas genauer einzugehen, ich muß es mir im Rahmen dieser Abhandlung versagen und Interessenten auf die zahlreichen monographischen Darstellungen des Überempfindlichkeitsproblems verweisen. Im wesentlichsten gilt ja heute wohl ziemlich allgemein die Auffassung, daß es sich bei der Überempfindlichkeit um eine Vergiftung durch Produkte der parenteralen Eiweißaufspaltung handelt, wobei es zunächst offenbleiben mag, ob es sich bei der Entstehung der Vergiftungserscheinungen um eine fehlerhafte Aufspaltung des Eiweißmoleküls und um das Freiwerden von hochtoxischen Eiweißspaltprodukten oder aber nur um eine, durch verzögerte Aufspaltung des Eiweißmoleküls bedingte, längere Persistenz solcher intermediärer Spaltprodukte im Sinne von Heilner handelt.

Bei dem Bestreben, nicht eine Überempfindlichkeit, die ja allerdings gewissermaßen auch ein Stadium auf dem Wege zur Immunität darstellt, sondern eine Immunität des Versuchstieres herbeizuführen, würde es bei genügender praktischer experimenteller Erfahrung keine Schwierigkeiten verursachen, den Zeitpunkt der Immunisierung des Versuchstieres so zu wählen, daß eine Umstimmung der humoralen Energie des Organismus von höchster Qualität, ohne störende Begleiterscheinungen für den Organismus des Versuchstieres, erzielt werden kann. Es ist im allgemeinen allerdings nicht möglich, für die Immunisierung der Versuchstiere Richtlinien von genereller Gültigkeit für alle Tiere einer Spezies und für alle Eiweißantigene zu geben. Im allgemeinen gilt jedoch der Grundsatz, daß schwache Reize stimulierend, starke und übermäßige Reize aber hemmend auf die Entstehung von Immunstoffen einwirken können und auch einzuwirken pflegen. Nur eine lange experimentelle Erfahrung vermag hier die Vorbedingungen für die Erzielung einer immunisatorischen Höchstleistung zu geben, doch wird auch der erfahrenste Experimentator dann und wann die unliebsame Erfahrung machen müssen, daß der eine oder andere tierische Organismus, trotz Innehaltung aller Vorsichtsmaßnahmen, sich hinsichtlich der Ausbildung einer, im Reagensglas nachweisbaren, immunbiologischen Änderung des Serums bzw. Plasmas refraktär verhält, obwohl nach Lage der Verhältnisse damit gerechnet werden muß, daß auch bei solchen refraktären Tieren, bei parenteraler Zufuhr von artfremdem Eiweiß, der gleiche Abwehrmechanismus in Bewegung gesetzt wird, wie bei den reaktionsfähigen.

Auch hier hat uns im übrigen die Erfahrung gelehrt, daß die parenterale Vorbehandlung mit Eiweiß, auch wenn sie bei mehreren Individuen der gleichen Tierspezies und im wesentlichen auch nach gleichen Richtlinien durchgeführt wird, auch bei prinzipiell gleich reaktionsfähigen Tieren, keineswegs immer zur Ausbildung vollkommen übereinstimmender biologischer Serumqualitäten führt und auch keineswegs notwendigerweise dazu führen muß.

Bei der Vorbehandlung mit gelösten Eiweißkörpern, wie sie das tierische Serum ja geradezu in idealer Form enthält, sehen wir als regelmäßigstes und haupt-

sächlichstes Reaktionsprodukt der künstlichen Immunisierung das Auftreten der sog. Präzipitine (R. Kraus). Durch die Entwicklung dieser sog. Präzipitine gewinnt das durch parenterale Eiweißvorbehandlung gewonnene Immuneserum die Eigenschaft, mit dem Antigen der Vorbehandlung derart in Reaktion zu treten, daß bei der Vermischung von Immuneserum und Antigen oder, falls es sich um Substrate von verschiedener Eiweißkonzentration oder von verschiedenem spezifischen Gewicht handelt, bei Unterschichtung des spezifisch leichteren, durch das spezifisch schwerere Substrat, an der Berührungsstelle der beiden ein flockiger Niederschlag entsteht, der mit zunehmender Reaktionszeit an Volumen zunimmt und sich, je nach Maßgabe der Reaktionsstärke des Immuneserums, allmählich über das ganze Reaktionsgemisch verbreitet. Durch die Vermischung des Antigens mit dem Immuneserum tritt offenbar eine derartige physikalische Verschiebung des kolloidalen Zustandes der Mischung ein, daß bestimmte Bestandteile des Gemisches, die sowohl bei jeder einzelnen der Reaktionskomponenten, wie auch bei einer Mischung von Antigen und Normalserum in Suspension gehalten werden, zur Ausflockung gelangen. Die Theorien über die Entstehung des Präzipitates sind mannigfaltig und die Frage, ob an der Bildung des Präzipitates nur das Antigen oder nur Bestandteile des Immuneserums beteiligt sind, oder ob beide Reaktionskomponenten mehr oder weniger starken Anteil an der Präzipitatabildung haben, ist bis heute keineswegs endgültig entschieden. An sich kommt der Entscheidung dieser Frage ja auch mehr akademischer Wert als praktische Bedeutung zu.

Es ist vor allem das Verdienst Uhlenhuths, die Entdeckung von R. Kraus, die sich ja zunächst auf den Spezialfall der durch gelöstes Bakterieneiweiß erzielten Bakterienpräzipitine erstreckte, dem allgemeineren Problem der biologischen Differenzierung von pflanzlichem und tierischem Eiweiß überhaupt, dienstbar gemacht und speziell die Methode der biologischen Eiweißdifferenzierung auf eine experimentell genügend fundierte Grundlage gestellt zu haben. Die wissenschaftliche Voraussetzung für eine praktische Verwendung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens war ja bereits von Kraus selbst mit der Erkenntnis der Spezifität der Präzipitinreaktion geschaffen worden. Bereits bei seinen ersten Versuchen hatte Kraus feststellen können, daß den Bakterienpräzipitinen eine ausgesprochene Spezifität der Reaktion eigen war, indem nur das homologe Immuneserum mit den zugehörigen Kulturfiltraten einen Niederschlag erzeugte, z. B. Choleraimmuneserum mit Cholerafiltraten, Typhusimmuneserum mit Typhuskulturfiltraten usw. Auch an dem weiteren Ausbau der Lehre von den Bakterienpräzipitinen haben Kraus und seine Mitarbeiter bekanntlich einen hervorragenden Anteil genommen und ihre prinzipiellen Feststellungen haben auch auf anderen Gebieten der biologischen Eiweißdifferenzierung eine weitgehende Bestätigung gefunden.

Die von Kraus und seinen Mitarbeitern festgestellten und speziell von Kraus in einer größeren monographischen Darstellung, in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen niedergelegten Tatsachen gelten mutatis mutandis auch für die biologische Differenzierung tierischer Eiweißkörper, da auch die Immunpräzipitine gegen tierisches Eiweiß durch eine ausgesprochene Spezifität der Art charakterisiert sind, indem das homologe Immuneserum, allerdings unter der Voraussetzung einer Wahrung bestimmter Versuchskautelen,

nur mit dem Eiweißantigen der Vorbehandlung in Reaktion zu treten vermag. Ein durch Immunisierung mit Pferdeserumeiweiß gewonnenes Antiserum vermag also z. B. nur mit einer Pferdeserumeiweißlösung, nicht aber mit einer Rinder-serumeiweißlösung, einen flockigen Niederschlag zu bilden und umgekehrt. Eine große Zahl von Namen wohlbekannter Forscher auf dem Gebiete der Immunitätsforschung, deren Aufzählung ich mir im Rahmen dieser Abhandlung allerdings versagen muß, stehen im engen Zusammenhang mit der Entwicklung der Lehre von den Immunpräcipitinen gegen tierisches Eiweiß, um deren technischen Ausbau, speziell für praktische Zwecke sich Wassermann und Schütze und vor allem Uhlenhuth und seine Mitarbeiter Bumer und Weidanz unvergängliche Verdienste erworben haben. Speziell die von Uhlenhuth und seinen Schülern ausgearbeitete Methode ist ja auch heute noch allgemein die gültige Grundlage für die praktische biologische Eiweißdifferenzierung und findet in der forensischen Praxis, sei es zum Zweck der Unterscheidung von Menschen- und Tierblut, sei es zum Nachweis von Nahrungsmittelverfälschungen, eine umfassende Anwendung. Die Möglichkeit einer solchen umfassenden und für die richterliche Entscheidung unter Umständen ausschlaggebenden Verwendung hat ihre Voraussetzung in der in jahrzehntelanger Erfahrung immer und immer wieder im Experiment erwiesenen Spezifität der Art, die im Rahmen bestimmter Versuchsanordnungen eine absolute genannt werden kann und mit der zoologischen Gruppierung der verschiedenen Tierspezies weitgehend in Einklang steht.

Wie bei allen biologischen Gesetzen gewisse Ausnahmen die Regel zu bestätigen pflegen, so finden wir auch bei der Artspezifität der Immunpräcipitine, eine nahezu zwangsläufige, in der zoologischen Gruppierung der verschiedenen Tierspezies, begründete Abweichung von dem Grundgesetz, insofern wir eine Übergreifen der Präcipitinreaktion auf die Serumeiweißkörper verwandter Tierspezies, also vom Rind auf das Schaf, vom Pferd auf den Esel usw. zu beobachten pflegen.

Durch diese sog. Verwandtschaftsreaktionen erscheint allerdings das strenge Prinzip der Artspezifität durchbrochen, doch ist, nach Uhlenhuths eigener Auffassung, diese Durchbrechung nur eine scheinbare, „denn im allgemeinen ist nur das Eiweiß verwandter Tierarten imstande, gemeinschaftliche Präcipitine zu erzeugen, welche mit dem Eiweiß fremder Tierarten keinen Niederschlag geben“ (Uhlenhuth). Die zoologische Verwandtschaft ist also nach Uhlenhuth doch eine der wesentlichsten Voraussetzungen für die sog. „Verwandtschaftsreaktionen“, „wenn auch die biologischen Differenzierungen nicht durchweg denjenigen nach zoologischen Merkmalen und Grundsätzen zu entsprechen scheinen“ (Uhlenhuth). In der Tat weisen ja auch die umfangreichen Studien von Nutall, die zur Aufstellung des Begriffes der sog. „Mamalianreaktion“ geführt haben und durch Uhlenhuth selbst eine umfangreiche Bestätigung erfuhren, daraufhin, daß die Spezifität der biologischen Eiweißreaktionen sich keineswegs streng an zoologische oder gar morphologische Merkmale in der Tierwelt anlehnt, daß hier vielmehr gewisse Strukturgemeinschaften im chemischen Aufbau der verschiedenen tierischen Eiweißkörper und bis zu einem gewissen Grade wohl auch die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der zur künstlichen Immunisierung verwendeten Versuchstiere eine ausschlaggebende Rolle spielen. In der Erkenntnis dieser gemeinsamen Reaktionsfähigkeit in den Körperantigenen der verschiedensten, zoologisch einander fernstehenden Tierspezies, wie sie in neuester Zeit besonders



wieder durch Friedberger und seine Mitarbeiter in umfangreichen experimentellen Studien nachgewiesen werden konnten, waren Ehrlich und seine Mitarbeiter Morgenroth und H. Sachs schon sehr frühzeitig und in strenger Konsequenz der Lehren der Ehrlichschen Seitenkettentheorie bemüht, den in Anbetracht der experimentellen Studien nicht im vollen Umfange haltbaren Begriff einer zoologischen oder gar morphologischen Spezifität durch den Begriff der sog. „Spezifität der Receptoren“ zu ersetzen. Und gerade in neuerer Zeit hat dieser Begriff der „Receptorenspezifität“ und Hand in Hand damit der Begriff der „Receptorengemeinschaft“ bei den durch Forssmann und Bang inaugurierten Studien über die sog. heterogenetischen Antikörper, auf deren Wesen und Bedeutung ich später noch eingehender zurückkommen werde, eine große Rolle zu spielen begonnen.

Ich möchte hier nochmals auf den Begriff der „Verwandtschaftsreaktion“ zurückkommen und dabei gleich darauf hinweisen, daß es bei vergleichenden, mit Hilfe der Immunpräcipitine vorgenommenen Untersuchungen erfahrungsgemäß als die Regel gelten kann, daß eine Übereinstimmung in der Reaktionsstärke des Immunpräcipitins mit dem homologen Antigen der Vorbehandlung und dem sog. verwandten Antigen nicht oder doch nur in den seltensten Fällen in Erscheinung tritt. Namentlich unter der von Uhlenhuth für die einwandfreie Funktion der Methode geforderten Voraussetzung, daß die zur vergleichenden Untersuchung bestimmten Antigene einen gleichen Eiweiß- oder noch richtiger Stickstoffgehalt aufweisen müssen, treten schon unter normalen Versuchsbedingungen unverkennbare Unterschiede in der Reaktionsstärke des homologen und des sog. verwandten Antigens in Erscheinung. Ich habe schon weiter oben darauf hingewiesen, daß wir uns das Eiweißantigen, wie wir es im tierischen Serum vor uns haben, hinsichtlich seiner immunisatorischen Wirkung im tierischen Organismus aus einer Reihe von Partialantigenen mit durchaus selbständiger immunisatorischer Wirkung bestehend und danach weit komplizierter gebaut denken müssen, als es im allgemeinen der herkömmlichen Auffassung entspricht. Gerade die Studien mit verwandten Antigenen weisen daraufhin, daß diese gemeinsamen Reaktionen zwischen zwei verwandten Tierspezies auf einer Partialkomponente der beiden Antigene beruhen, die bei dem homologen Serum offenbar dem Hauptantigen, bei dem heterologen, aber verwandtschaftlichen Antigen einer quantitativ in den Hintergrund tretenden Partialkomponente entspricht. In der Tat gelingt es ja durch die sog. spezifische Absättigung, wie sie von Weichardt, Ascoli, Kister u. a. angegeben worden ist, die verwandtschaftliche Komponente eines Immunsersums zu beseitigen und den artspezifischen Charakter des Immunsersums scharf herauszuarbeiten. Auch durch die Art der Immunisierung ist es ja bekanntlich möglich, störende Nebenreaktionen verwandtschaftlichen Charakters zu beseitigen, und aus den Ergebnissen experimenteller Immunisierungsstudien wissen wir, daß es, unter Benutzung der individuellen Reaktionsfähigkeit der Versuchstiere sowie durch Art und Dauer der Immunisierung möglich ist, eine strenge Artspezifität in der Reaktionsfähigkeit der Immunsera zu erzielen. Im allgemeinen gilt dabei die Erfahrung, daß bei langdauernden Immunisierungen und namentlich bei hohen Immunisierungsgraden dem Anwachsen der Immunität auf das Hauptantigen auch eine Steigerung der auf verwandtschaftliche Antigene abgestimmten Reaktion und selbst eine Steigerung der Reaktion gegen das Eiweiß von zoologisch

fernstehenden Tierspezies parallel geht. Bruck hat infolgedessen auch ursprünglich den Vorschlag gemacht, speziell durch Verwendung schwach wirksamer, durch kurze Immunisierungsdauer gewonnener Immunsera das Differenzierungsvermögen der biologischen Methode auf ein Höchstmaß von Leistungsfähigkeit zu steigern. Doch fehlt es auch keineswegs an Stimmen, die speziell einer langdauernden Immunisierung der Versuchstiere, als dem besten Mittel zur Erzielung einer spezifisch auf bestimmte Antigene abgestimmten Immunität, das Wort reden zu müssen glauben. Die Wege, die zum Ziele führen, sind also mannigfaltig, und die praktischen Erfahrungen einschlägiger experimenteller Studien beweisen es, daß es mit Hilfe einer geeigneten methodologischen Inangriffnahme des Problems gelingt, bei zoologisch nahe verwandten Tieren, wie z. B. Ratte und Maus, nicht nur biologisch gemeinsame, sondern auch unterschiedliche Merkmale zum Nachweis zu bringen.

Den aussichtsreichsten Weg einer Differenzierung der Eiweißarten verwandter Tierspezies hat allerdings Uhlenhuth durch die Anwendung der sog. gekreuzten Immunisierungsmethode beschritten. Diese Methode beruht bekanntlich im Prinzip darauf, daß bei Spezies der Gruppe A und B die Individuen der einen Gruppe (z. B. A) mit Serumeiweiß von Individuen der anderen Gruppe (B) vorbehandelt werden, ausgehend von dem Grundsatz, daß die vorbehandelten Tiere nur auf die Zuführung der ihrem eigenen Serum strukturechemisch fremden Partialantigene im Serum der verwandten Spezies, nicht aber auf die strukturechemisch gemeinsame Komponente, mit der Ausbildung einer Immunität zu antworten vermögen. Uhlenhuth selbst ist es auf diesem Wege bekanntlich gelungen, das Eiweiß verwandter Spezies, wie Hase und Kaninchen, Mensch und Affe, mit einer für praktische Zwecke ausreichenden Sicherheit zu differenzieren. Doch hebt Uhlenhuth selbst hervor, daß die durch gekreuzte Immunisierung, bei verwandtschaftlich nahestehenden Tieren, gewonnenen Immunsera in der Regel nicht sehr hochwertig waren und daß es vor allem bei sehr nahe verwandten Tieren, wie etwa Pferd und Esel bzw. Schaf und Ziege, nicht gelang, die kreuzweise Immunisierung mit Erfolg durchzuführen. Der Grund für das Ausbleiben eines Immunisierungseffektes bei den letztgenannten Tierspezies ist nach Uhlenhuth wahrscheinlich in der allzu nahen Verwandtschaft des Bluteiweißes dieser Tiere zu suchen. Einen Beweis für eine solche nahe Verwandtschaft glaubt Uhlenhuth übrigens auch in der bei diesen Tieren beobachteten Kreuzung sehen zu müssen und hält eine Differenzierung durch die kreuzweise Immunisierung bei allen Tierspezies, bei denen die Möglichkeit einer solchen Kreuzung besteht, praktisch für ausgeschlossen. „Das Ausbleiben der Präzipitinbildung ist“, nach seiner Auffassung, „das feinste Reagens für den Nachweis naher Blutsverwandtschaft unter den Tieren.“

Vielleicht liegt es gerade in diesen zuletzt genannten Beobachtungen begründet, daß die Methode der kreuzweisen Immunisierung bei den praktischen Studien des Problems der biologischen Beziehungen zwischen Eiweißkörpern verschiedener Herkunft nur eine beschränkte Anwendung erfahren und nur in den strukturechemischen Studien, wie sie Landsteiner bzw. v. Dungern und ihre Mitarbeiter an menschlichen und tierischen Blutkörperchen durchgeführt haben, ein gewisses Analogon gefunden hat.

#### 4. Kapitel.

In den vorangehenden Ausführungen habe ich mich darauf beschränkt, die Eiweißpräcipitine, soweit wir ihnen die Klärung der Frage der Artspezifität und Hand in Hand damit des Problems der biologischen Verwandtschaft zwischen verschiedenen, zoologisch einander nahestehenden Tierspezies verdanken, in großen Zügen einer Würdigung zu unterziehen. Ich muß es mir in diesem Zusammenhang zunächst leider versagen, auf die mannigfaltigen reizvollen Probleme, wie sie sich der praktischen Inangriffnahme durch die Präcipitinreaktion darbieten bzw. dargeboten haben, näher einzugehen, um zunächst noch einige praktisch-technische, namentlich auch für die Probleme der sog. Zell- bzw. Organimmunität bedeutsame Fragen vorwegzunehmen.

Die künstliche, durch parenterale Zufuhr von genuinem Eiweiß erzielte Immunisierung des tierischen Organismus findet also ihren sichtbaren Ausdruck in dem Auftreten wohlcharakterisierter, so gut wie regelmäßig auftretender Plasma- bzw. Serumveränderungen, als deren prominenteste wir eben die sog. Immunpräcipitine kennengelernt haben. Als das wesentlichste Merkmal dieser Präcipitine tritt uns, namentlich bei der von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern gewählten methodischen Form, ihre ausgesprochene Abstimmung auf eine Spezifität der Art entgegen, die nur durch die oben bereits näher gekennzeichneten sog. „Verwandtschaftsreaktionen“ eine gewisse, für die praktische Inangriffnahme der verschiedenen Probleme der biologischen Eiweißdifferenzierung allerdings bedeutsame Einschränkung erfährt.

Die Präcipitine stellen aber erfahrungsgemäß keineswegs die einzige oder gar ausschließliche Erscheinungsform der immunbiologischen Plasma- bzw. Serumveränderungen nach parenteraler Eiweißzufuhr dar, und wir wissen, speziell aus den praktischen Erfahrungen mit den antibakteriellen Serumwirkungen, daß die Erscheinungsform, unter der uns bestimmte, prinzipiell sogar wesensgleiche Antikörperwirkungen entgegentreten können, sehr wesentlich durch den Aggregatzustand, in welchem das homologe Antigen den Reaktionskörpern dargeboten wird, mitbestimmt wird. Es ist eine altbekannte Erfahrungstatsache, daß ein durch Immunisierung mit Bakterieneiweiß gewonnenes Immuneserum, gleichgültig ob bei der Immunisierung des Versuchstieres Vollbakterien oder Bakterieneiweißkörper in wässriger Lösung zur Anwendung gelangten, fast durchweg eine Doppelwirkung zu entfalten vermag, indem es die Vollbakterien, bei beweglichen Arten unter gleichzeitiger Lähmung ihrer Beweglichkeit, agglutiniert, d. h. zu schwerlöslichen Häufchen verklumpt, oder aber, sofern ihm zur Reaktion Bakterienextrakte in wässriger Lösung dargeboten werden, seine Wirkung durch Präcipitinbildung mit dem homologen Antigen zum Ausdruck bringt.

Hand in Hand mit der agglutinierenden und präcipitierenden Wirkung eines solchen Immuneserums sehen wir meist auch eine bakteriolytische Wirkung gehen, die sich, je nach der Bakterienart, bald in einer auch mikroskopisch und im Reagensglas verfolgbaren vollkommenen Auflösung der Bakterienzelle dokumentiert, bald aber zu ihrem Nachweis der Anwendung bestimmter Indikatoren bedarf. Ich darf hier wohl an die sog. „bioskopische Methode“ erinnern, die sich zum Nachweis solcher Immunkörperwirkungen des Reduktionsvermögens lebender Bakterienzellen gegenüber Methylenblau bedient und aus dem Auftreten bzw.

Ausbleiben der Reduktionserscheinungen den Nachweis einer eventuell stattgehabten bakteriolytischen Wirkung zu erbringen sucht, oder aber an die sog. Komplementbindungsmethode, die sich direkt des cytolytischen Prinzips bedient und unter den serodiagnostischen Methoden heute bei weitem die umfassendste praktische Verwendung findet.

Es ist selbstverständlich, daß diese sog. „indirekten Methoden des Antigen-Antikörpernachweises“ (H. Sachs) eine praktische Anwendung im wesentlichsten nur dort zu finden brauchen, wo sich die Wirkung zwischen dem Immunkörper und dem homologischen Antigen, mag es sich nun um geformtes Bakterieneiweiß oder um Zellbestandteile eines tierischen Organismus handeln, einem direkten Nachweis entzieht; es ist aber außerdem von großer prinzipieller Bedeutung, daß diese indirekten Methoden auch dort mit Erfolg zum Nachweis einer Wechselwirkung von Antigen und Antikörper Verwendung finden können, wo der Wirkungsmechanismus bestimmter Immunkörper eine direkte Beobachtung des lytischen Vorganges auf das homologe Antigen gestattet, wie etwa beim Cholera-vibrio oder bei bestimmten tierischen Zellen, wie bei Erythrocyten, Flimmer-epithelien usw.

Das gebräuchlichste praktische Beispiel einer bakteriolytischen Serumwirkung dürfte wohl der zum Zweck einer sicheren Identifizierung des Cholera-vibrio ersonnene Pfeiffersche Versuch sein, welcher darin besteht, daß eine bestimmte Menge einer Aufschwemmung von lebender Vibrionenkultur mit einem durch künstliche Immunisierung gewonnenen, infolge bestimmter Vorbehandlung an sich unwirksamen Cholera-vibrionen-Antiserum gemischt und in der Bauchhöhle des lebenden Meerschweinchens zur Auflösung gebracht wird. Diese Auflösung, welche durch die Interferenz eines bestimmten Bestandteiles des Normalserums, der in der Literatur unter den verschiedensten Namen, wie *Alexin*, *Komplement* usw., figuriert, zustande kommt, ist eine so vollständige, daß es zu einem körnigen Zerfall der Bakterienzelle kommt, welcher in seinen einzelnen Phasen unter dem Mikroskop verfolgbar ist. Der Vorgang der Bakteriolyse ist im übrigen keineswegs an die Interferenz des tierischen Körpers selbst gebunden, sondern nur an die Mitwirkung eben jener als Komplement bezeichneten Komponente des tierischen Säftestromes, die wir im Serum mancher Tierarten, wie z. B. beim Meerschweinchen, in besonders hohem Maße angehäuft finden und kann unter Wahrung bestimmter Versuchskautelen auch im Reagensglas mit Erfolg reproduziert werden. Dabei ist der Erfolg des Versuches allerdings an die Voraussetzung gebunden, daß das sog. Komplement des tierischen Serums, welches eine große Labilität gegenüber chemischen, physikalischen und thermischen Einflüssen erkennen läßt, in frischem, durch äußere Einflüsse unverändertem Zustande zur Verwendung kommt.

Ich habe im übrigen schon weiter oben angedeutet, daß der Vorgang der Bakteriolyse keineswegs bei allen Mikroben einen so sinnfälligen Ausdruck findet wie gerade beim Cholera-vibrio, und es ist demnach selbstverständlich, daß keineswegs nur der restlose Zerfall eines Mikroben als beweisend für gleichgerichtete Vorgänge angenommen werden kann, wie wir sie bei der Bakteriolyse des Cholera-vibrio kennengelernt haben. In diesem Mangel an Sinnfälligkeit liegt aber zugleich auch die Schwierigkeit für den direkten Nachweis solcher biologischer Vorgänge und die Notwendigkeit, dieselben indirekt unserer Wahrnehmung zugänglich zu machen.

Als einen der wesentlichsten Faktoren bei der Bakteriolyse haben wir nun die in ihrem Wesen noch sehr umstrittene, in ihrer praktischen Bedeutung aber allgemein anerkannte Komplementwirkung des tierischen Serums kennengelernt, ohne deren Interferenz eine bakteriolytische Wirkung, nach dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse, schlechthin als undenkbar erscheint. Und gerade auf dem Wesen dieser komplementären Wirkung baut sich ja bekanntlich auch die bis heute erfolgreichste serodiagnostische Methode, die sog. Komplementbindung, auf.

Der Vorgang der Bakteriolyse stellt an sich ja nur einen Spezialfall der cytolytischen Vorgänge im allgemeinen dar, und die bei der Bakteriolyse geltenden Gesetze treten mutatis mutandis auch bei lytischen Vorgängen an anderen Zellen, speziell auch an den verschiedenen Zellen des tierischen Organismus, in Erscheinung. Dabei zeigt sich, namentlich an den Vibrionen und den tierischen Erythrocyten, ein weitgehender Parallelismus der Vorgänge, der sich nicht nur bei einem Studium des feineren Mechanismus der Cytolyse zu erkennen gibt, sondern, in dem bekannten Austritt des Hämoglobins aus den aufgelösten Blutkörperchen, auch bei den Erythrocyten einen direkt wahrnehmbaren Ausdruck findet.

Die Gleichartigkeit des Mechanismus und die übereinstimmende Sinnfälligkeit des Ergebnisses haben es nahezu zwangsläufig mit sich gebracht, daß gerade die Vorgänge der Vibriolyse und der Hämolyse in wechselseitige Beziehungen gebracht wurden, wobei sich die Aufmerksamkeit im wesentlichen jener, beiden Vorgänge gemeinsamen, Plasmaenergie zuwandte, die wir heute landläufig als Komplementwirkung zu bezeichnen pflegen. Die Streitfrage um die Identität bzw. Verschiedenheit der komplementären Energie innerhalb eines sog. bakteriolytischen Systems einerseits und eines hämolytischen Systems andererseits hat bekanntlich zu jener sinnreichen, auf einer Parallelschaltung der beiden Systeme beruhenden Versuchsanordnung geführt, wie wir sie als Bordet-Gengousches Phänomen, bzw. als sog. Komplementbindungsphänomen kennen und der praktischen Serodiagnostik dienstbar gemacht haben. Die genannte Versuchsanordnung hat uns dabei gleichzeitig die Erkenntnis vermittelt, daß es, unter Benutzung eben jener hämolytischen Vorgänge als Indicator, gelingt, Wechselwirkungen zwischen Antigenen und Antikörpern, die nach dem Prinzip der bakteriolytischen Vorgänge und unter Interferenz des Komplementes ablaufen, die aber einer direkten Beobachtung mit unseren gebräuchlichen Methoden nicht zugänglich waren, im Reagensglas nachzuweisen und hat dadurch die Grundlage für eine selten erfolgreiche serodiagnostische Methode geliefert.

Es würde mich naturgemäß zu weit führen, wollte ich hier auf die mannigfaltigen Möglichkeiten hinweisen, die sich einer praktischen Verwendung des Komplementbindungsphänomens darbieten, oder gar auf die Darstellung der technischen Einzelheiten der genannten Methode eingehen. Ich glaube, es genügt hier, soweit die allgemeine Bedeutung des Komplementbindungsphänomens in Frage kommt, der Hinweis, daß unter anderen auch die sog. Wassermannsche Reaktion, welche für die Bekämpfung der Syphilis eine so umfassende Bedeutung gewonnen hat, auf dem Prinzip des Bordet-Gengouschen Phänomens beruht. Im übrigen muß ich die Technik der Komplementbindungsmethode, wenigstens in ihren Grundzügen, als bekannt voraussetzen oder aber Interessenten, bei denen diese Voraussetzung nicht zutrifft, auf die monographische Darstellung von

H. Sachs in Kollé-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen hinweisen. Nur eine Tatsache, an sich wohl auch technischer Natur, meines Erachtens aber von großer theoretischer und praktischer Bedeutung, verdient dagegen schärfer hervorgehoben zu werden.

Die einschlägigen experimentellen Studien haben uns die Kenntnis vermittelt, daß das Phänomen der Komplementbindung, welches seinem Wesen nach auf einer funktionellen, durch die Wechselwirkung von Antigen und homologem Immunkörper bedingten Ausschaltung des beim bakteriolytischen bzw. cytolytischen Versuch in Aktion getretenen Komplementes beruht, keineswegs an das Vorhandensein von geformtem Eiweiß, gleichgültig ob es sich um Bakterienzellen oder um zellige Bestandteile des tierischen Organismus handelt, gebunden ist, sondern vielmehr auch dann in Erscheinung tritt, wenn an Stelle der Bakterienzelle bzw. der Organzelle gelöstes Bakterieneiweiß oder auch gelöstes Zelleiweiß als Antigen getreten ist. Auch unter den genannten Vorbedingungen sehen wir bei dem Bordet-Gengouschen Versuch, vorausgesetzt daß das gelöste Eiweiß, mit seinem homologen Immunkörper vermischt, dem Einflusse der komplementären Energie unterworfen wird, eine funktionelle Ausschaltung eben dieser komplementären Energie, welche praktisch dazu führt, daß dem als Indicator parallelschalteten hämolytischen System ein wesentlicher Bestandteil entzogen wird, was zu einem Ausbleiben der Hämolyse und damit zu der bekannten Erscheinungsform des sog. positiven Komplementbindungsversuches führt. Das Ausbleiben der Hämolyse gilt dabei als Indicator für eine spezifische Wechselwirkung zwischen dem Antigen und dem homologen Immunkörper, während andererseits der Eintritt einer Hämolyse im Sinne einer funktionellen Intaktheit des Komplementes zugunsten des hämolytischen Systems gedeutet und als Zeichen einer mangelnden Korrespondenz zwischen Antigen und Antikörper im bakteriolytischen System, wie wir es bekanntlich beim negativen Versuch vor uns haben, aufgefaßt werden muß.

Theoretisch sind die Anschauungen über das Wesen des Komplementbindungsphänomens auch heute nichts weniger als einheitlich, und wir befinden uns mit unseren Erklärungsversuchen, so sinnreich ausgedacht sie auch zum Teil sein mögen, doch im wesentlichen auf hypothetischem Boden. Der weitgehende Parallelismus, der sich auch in praktischer Hinsicht zwischen der Komplementbindungsmethode und der Präcipitinmethode feststellen läßt, hat naturgemäß sehr bald zu der Auffassung geführt, daß es sich bei den beiden Methoden nur um zwei Erscheinungsformen eines gleichartigen Phänomens handelt, und man hat bezüglich des Komplementbindungsverfahrens sogar von einer „in Rot gekleideten Präcipitinreaktion“ gesprochen. Die Bildung eines sichtbaren Präcipitates sollte dabei die wesentliche Voraussetzung für die Entstehung des Komplementbindungsphänomens sein, und man hat Fälle, bei denen, entgegen der theoretischen Auffassung, eine Komplementbindung wider Erwarten auch dann auftrat, wenn eine sichtbare Flockung nicht nachzuweisen war, als die Folge einer nur ultramikroskopisch sichtbaren Flockung aufgefaßt und selbst durch die Wirkung einer „Präcipitation in statu nascendi“ (Sachs) zu erklären versucht. Ob und inwieweit diese Erklärungsversuche mit den tatsächlichen Vorgängen in Einklang stehen, möchte ich hier in Einzelheiten nicht erörtern. Meine eigenen experimentellen Studien haben mich mehr und mehr zu der Überzeugung gebracht, daß es sich

dort, wo Präzipitation und Komplementbindungsphänomen gleichzeitig als Ausdruck einer immunisatorischen Umstimmung des menschlichen oder tierischen Organismus beobachtet werden, nur um ein Nebeneinander, aber nicht um ein Auseinander der beiden Phänome handelt, und ich habe die Übereinstimmung der beiden Methoden bei experimentellen Studien auf dem Gebiete der biologischen Eiweißdifferenzierung stets als einen erfreulichen Beweis für die richtige Beantwortung bestimmter Fragestellungen betrachtet, ohne aber aus dem Ausbleiben des einen oder anderen Phänomens ohne weiteres das Fehlen bestimmter biologischer Beziehungen zwischen verschiedenen Antigenen abzuleiten. Es liegt in der Natur der Sache, daß zwei in ihrem technischen Aufbau und meines Erachtens auch in ihrem Wesen verschiedene Eiweißdifferenzierungsmethoden keineswegs unter allen Umständen vollkommen übereinstimmende Ergebnisse liefern können, daß es vielmehr gar oft von der Besonderheit der Fragestellungen abhängen wird, ob die eine oder die andere Methode als die für den Spezialfall geeignetere angesehen werden kann.

Soweit die forensische Eiweißdifferenzierung in Frage kommt, hat man allerdings, meines Erachtens in etwas zu doktrinärer Form, nur das von Uhlenhuth und seinen Schülern ausgearbeitete Präcipitinverfahren zur praktischen Anwendung zugelassen, obgleich die wissenschaftliche Anwendung des Komplementbindungsverfahrens auf den verschiedensten Gebieten der biologischen Eiweißdifferenzierung, um von der erfolgreichen Verwertung auf anderen Gebieten, wie z. B. der Serodiagnostik der Syphilis, ganz zu schweigen, nicht nur die Gleichwertigkeit des Komplementbindungsverfahrens gegenüber der Präcipitinmethode, sondern auch vielfach seine unbestreitbare Überlegenheit erwiesen hat. Ein jeder, der sich vorurteilsfrei der Komplementbindungsmethode zum Zwecke der biologischen Eiweißdifferenzierung in umfangreicheren experimentellen Versuchen bedient, muß mehr und mehr zu der Erkenntnis kommen, daß es auf den physikalischen Grundgesetzen, welche die beiden genannten Eiweißdifferenzierungsmethoden beherrschen und deren Grenzen für die Flockungsmethoden erfahrungsgemäß erheblich viel enger gezogen sind als für die Komplementbindung, beruht, daß das Komplementbindungsphänomen ohne Verlust seines spezifischen Charakters eine weitgehend größere Reaktionsbreite aufzuweisen hat als die Präcipitinmethode und somit eine viel feinere Abstimmung auf gewisse, oft weniger in den Vordergrund tretende, Merkmale der Eiweißantigene gestattet, mögen diese Merkmale nun gemeinsamen oder auch unterschiedlichen Charakter tragen.

Die praktische Anwendungsmöglichkeit des Komplementbindungsverfahrens auf die Probleme der biologischen Eiweißdifferenzierung überhaupt und ganz speziell auf die Probleme der Differenzierung zwischen nahe verwandten Eiweißantigenen, wie sie uns namentlich in den Antigenen der verschiedenen Organe der gleichen Tierspezies oder gar des gleichen Individuums entgegentreten, steht und fällt naturgemäß mit dem spezifischen Charakter des Komplementbindungsverfahrens.

Unter der Voraussetzung einer vollen Wahrung der im Vergleich zu der Methodik der Präcipitation unbestreitbar komplizierteren und demgemäß auch subtileren Versuchstechnik muß den Ergebnissen der Komplementbindungsmethode ein nicht minder spezifischer Charakter zuerkannt werden wie den mit Hilfe der Präcipitation erzielten. Auch bei der Komplementbindungsmethode, soweit sie

der biologischen Eiweißdifferenzierung dienstbar gemacht wird, charakterisiert sich die Spezifität zunächst wieder ausgesprochen als eine Spezifität der Art, und es ist das Verdienst von Neisser und Sachs, deren Initiative wir ja überhaupt die Verwendung des Bordet-Gengouschen Phänomens zu praktischen Zwecken verdanken, zuerst den Nachweis geführt zu haben, daß es in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Präcipitinmethode auch mit Hilfe der Komplementbindung einwandfrei gelingt, das Blut bzw. die Eiweißkörper verschiedener, zoologisch einander fernstehender Tiere, wie Pferd und Rind, Katze und Hund usw., mit Sicherheit voneinander zu differenzieren. Doch ist auch bei dem Komplementbindungsverfahren die Spezifität der Art keine absolute, und wir sehen ebenso wie bei Eiweißdifferenzierungen mit Hilfe der Präcipitation ein Übergreifen der Reaktion auf die Eiweißkörper verwandter Tierspezies, wie wir es als „Verwandtschaftsreaktion“ im Sinne von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern schon kennengelernt haben. Die zoologische Zusammengehörigkeit gewisser Tiergruppen findet also auch hier wieder durch die, mehr oder weniger große, Übereinstimmung der biologischen Reaktivität ihren sichtbaren Ausdruck. Es liegt jedoch in der größeren Modulationsfähigkeit der Methode und in der Individualität der jeweils verwendeten Immunsere begründet, daß es einerseits gelingt, den verwandtschaftlichen Charakter gewisser Eiweißantigene festzustellen, andererseits aber gewisse trennende Merkmale herauszuarbeiten ermöglicht. Ich habe ja auf die Voraussetzungen der biologischen Verwandtschaftsreaktionen und ihre Beziehungen zu dem strukturchemischen Aufbau des im tierischen Serum uns dargebotenen Eiweißantigens bereits bei Besprechung des Präcipitationsvorganges hingewiesen und glaube von einer erneuten Erörterung dieser Fragen Abstand nehmen zu können, zumal das für die Präcipitation Gesagte mutatis mutandis auch für die Komplementbindung gilt, vielleicht jedoch mit einer gewissen Ergänzung insofern, als das Wesen der Komplementbindung es mit sich bringt, daß bei Anwendung dieser Methode eine feinere Differenzierung von Partialantigenen in Antigenmischen ermöglicht wird. Daß dabei noch bestimmte Maßnahmen zur Gewinnung der spezifischen Immunsere, z. B. die bereits bei der Präcipitinmethode erwähnte, bekanntlich von Uhlenhuth vorgeschlagene, gekreuzte Immunisierung der Versuchstiere, auch die Leistungsfähigkeit der Komplementbindungsmethode, namentlich sofern es sich um die Trennung nahe verwandter Eiweißantigene handelt, erheblich zu steigern vermag, bedarf wohl keiner besonderen Betonung, wenngleich es auch durch solche Maßnahmen bisher weder mit Hilfe der Präcipitinmethode noch mittels des Komplementbindungsverfahrens gelungen ist, die von manchen Forschern versuchte Differenzierung verschiedener Menschenrassen zur Durchführung zu bringen.

Ich verlasse damit zunächst das Gebiet der Reagensglasmethoden, zumal sich ja eine der modernsten für die biologische Eiweißdifferenzierung vorgeschlagenen Methoden, nämlich die Abderhaldensche Methode, mit dem Studium der Spezifität der Art kaum befaßt hat, und gehe zu der an sich empfindlichsten, aber gerade wegen dieser Empfindlichkeit für praktische Zwecke nur mit größter Vorsicht verwendbaren Methode, der Überempfindlichkeit über, wo an Stelle des Reagensglases der reaktive tierische Organismus tritt.

Wir haben uns in den vorangehenden Ausführungen darüber Rechenschaft zu geben vermocht, daß der tierische Körper auf die parenterale Zufuhr von art-



fremden Eiweißstoffen mit einer Umstimmung seiner cellulären und humoralen Funktionen antwortet, die dem ersichtlichen Zwecke dient, die schädigende Wirkung der parenteral zugeführten Eiweißstoffe zu beseitigen und einen mehr oder weniger dauernden Schutzzustand gegen erneute Schädlichkeiten der gleichen Art auszubilden, einen Zustand, den wir als Immunität zu bezeichnen pflegen. Das Bestreben des Organismus ist jedoch keineswegs immer von Erfolg gekrönt und wir sehen auf dem Wege zur Immunität unter besonderen, in ihrem Wesen auch heute noch dunklen Voraussetzungen einen Zustand eintreten, den wir als Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) des tierischen Organismus zu bezeichnen pflegen. Dieser Zustand der Überempfindlichkeit zeigt sich darin, daß der tierische Organismus nach der parenteralen Zufuhr selbst kleinster Eiweißmengen derartig umgestimmt wird, daß er bei einer erneuten parenteralen Zufuhr des Antigens der Vorbehandlung, auch wenn sie in Mengen geschieht, die vom unvorbehandelten Organismus reaktionslos vertragen werden, mit mehr oder weniger stürmischen Krankheitserscheinungen und selbst mit einem tödlichen Schock antwortet. Der anaphylaktische Schock, dessen experimentelle Auslösung erfahrungsgemäß an die Einhaltung bestimmter Zeitintervalle geknüpft ist, muß dabei, nach der heute ziemlich allgemeingültigen Auffassung, als die Folge einer Vergiftung des Organismus mit den Produkten des intermediären Stoffwechsels, wie sie bei der parenteralen Aufspaltung artfremder Eiweißkörper zu entstehen vermögen, aufgefaßt werden und steht somit, ebenso wie die Phänomene der Präcipitation oder der Komplementbindung, in engen Beziehungen zu der enzymatischen Aufspaltung parenteral zugeführter Eiweißkörper. Auch bei der Überempfindlichkeit hat im übrigen das Serum als der Träger der biologischen Umstimmung des anaphylaktisierten Organismus zu gelten, und mit seiner Hilfe gelingt es bekanntlich, den Zustand der Überempfindlichkeit derart passiv auf unvorbehandelte Tiere zu übertragen, daß sie auf eine primäre Injektion einer an sich indifferenten Menge des Antigens, welches zur Vorbehandlung des Serumpenders gedient hat, mit typischen anaphylaktischen Erscheinungen antworten, gerade als ob sie selbst aktiv mit dem gleichen Antigen vorbehandelt gewesen wären.

Auch für das Phänomen der Überempfindlichkeit gilt im wesentlichen das Gesetz der Artspezifität mit der bekannten Einschränkung eines Übergreifens auf die Eiweißkörper zoologisch nahestehender Tiere, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß bei dem Überempfindlichkeitsphänomen durchweg mit einem viel stärkeren Übergreifen der Reaktion auf biologisch verwandte Antigene gerechnet werden muß als bei dem Phänomen der Präcipitation oder der Komplementbindung, da für die anaphylaktisierende Wirkung auf den tierischen Organismus erfahrungsgemäß noch weit geringere Eiweißmengen genügen als zur immunisatorischen Erzeugung von Präcipitinen und komplementbindenden Antikörpern. Bei einer Sensibilisierung des tierischen Organismus mit unseren gebräuchlichen Antigenen, die sich ja durchweg aus einer Vielheit von Partialantigenen zusammensetzen, muß also praktisch durchaus damit gerechnet werden, daß die Sensibilisierung mit dem verwandtschaftlichen Nebenpartigen, auch wenn es quantitativ zurücktritt, eine so ausgesprochene wird, daß nur unter Anwendung ganz besonderer Kunstgriffe die Reaktivität gegen das Hauptantigen rein zur Darstellung gebracht werden kann. Dazu kommen noch

die Imponderabilien, welche die Reaktivität des tierischen Organismus an sich darbietet, sowie die große Unsicherheit des anaphylaktischen Symptombildes, so daß die Eiweißüberempfindlichkeit, trotz ihrer Feinheit, oder vielleicht gerade wegen dieser Feinheit, denkbar wenig günstige Voraussetzungen für eine Anwendung als praktische Eiweißdifferenzierungsmethode zu bieten vermag. In der Tat geht ja auch das Urteil derjenigen Forscher, die sich des Überempfindlichkeitsphänomens zum Zwecke der praktischen Eiweißdifferenzierung bedienen, im Prinzip dahin, daß das genannte Phänomen, trotz seiner großen problematischen Bedeutung, für die praktische Eiweißdifferenzierung nicht oder nur wenig geeignet erscheint.

Von theoretischen Gesichtspunkten aus, namentlich im Hinblick auf die später noch zu besprechenden Wirkungen cytotoxischer Sera, scheint es mir erwünscht, noch kurz auf ein Phänomen hinzuweisen, welches von manchen Forschern, speziell von Friedberger und seinen Schülern, als ein Spezialfall der Überempfindlichkeit aufgefaßt wird und auf dem Phänomen der sog. „primären Toxizität der Eiweißantiseren“ beruht. Soweit es sich dabei um die Wirkung solcher Immunsera auf Tiere handelt, deren Serum- oder Organbestandteile zur immunisatorischen Gewinnung der betreffenden Immunsera gedient hatten, handelt es sich ja zweifellos um einen besonderen Fall von passiv übertragener Überempfindlichkeit, bei dem allerdings der Organismus des anaphylaktischen Tieres das Antigen liefert, welches mit dem Reaktionskörper des heterologen Immunsers in Reaktion tritt. Weniger klar lagen dagegen, bis vor verhältnismäßig kurzer Zeit, die Verhältnisse dort, wo es gelang, gleichartige, von vielen Forschern ebenfalls als Anaphylaxie gedeutete Vergiftungserscheinungen mit einem Immunsorum hervorzurufen, welches durch die Verimpfung von Körperbestandteilen, speziell von Blutkörperchen, eines Tieres gewonnen worden war, dessen Spezies zoologisch in keinerlei Beziehungen zu dem passiv anaphylaktisch vergifteten Tier stand.

Am bekanntesten in dieser Richtung sind die von Friedberger und seinen Mitarbeitern inaugurierten, auch von zahlreichen anderen Autoren bestätigten Versuche über die primäre Toxizität von Kaninchenimmunsereis, deren Spender mit Hammelserum bzw. mit Hammelblutkörperchen vorbehandelt waren, auf unvorbehandelte Meerschweinchen. Zunächst schien es sich dabei um ein allgemeingültiges Gesetz zu handeln, wonach durch die Zuführung von protoplasmatischen Substanzen im allgemeinen eine erhöhte Giftigkeit des Blutes der vorbehandelten Tiere hervorgerufen wurde, doch brachten uns die einschlägigen Experimente von Biedl und Kraus, von Doerr und seinen Mitarbeitern, sowie auch meine eigenen Studien die Erkenntnis, daß es sich bei der sog. Antiserum-anaphylaxie Friedbergers doch im wesentlichen um einen Spezialfall handelte, der sich zunächst auf die mit Hammelantigenen gewonnenen Immunsere zu beschränken schien. Friedberger selbst hat sich allerdings, an der Hand experimenteller Belege, stets unentwegt für die Allgemeingültigkeit des Phänomens eingesetzt, und aus späteren Studien, die sich speziell aus den Beobachtungen Forssmanns über die Bildung von sog. heterogenetischen Hämolytinen ergaben, wissen wir ja heute, daß sich in den Organen einer ganzen Gruppe von zoologisch einander fernstehenden Tieren, zu denen speziell auch das Meerschweinchen gehört, Antigene vom Charakter der Lipide bzw. der Lipideiweißverbindungen

nachweisen lassen, deren parenterale Zufuhr beim Kaninchen die Ausbildung von streng spezifischen Hämolytinen gegen die Blutkörperchen des Hammels veranlaßt. Durch die Feststellungen eines den Hammelblutkörperchen und den Organen des Meerschweinchens gemeinsamen Partialantigens scheint demnach auch die sog. primäre Antiserumanaphylaxie eine bedeutend einfachere Erklärung gefunden zu haben, als sie die wesentlich komplizierteren Theorien Friedbergers und seiner Schüler zu geben vermochten. Und ich glaube, man wird sich der Auffassung von Sachs und Nathan, welche die primäre Toxizität der Hammel-Kaninchenantisera durch ein Übergreifen von Partialantikörpern auf die gemeinsame biologische Rezeptorenkomponente der Meerschweinchenorgane zurückzuführen sucht, anzuschließen vermögen, auch ohne den Tatsachen einen Zwang antun zu müssen.

Ich muß es mir in diesem Zusammenhang zunächst leider versagen, auf die Frage der Rezeptorengemeinschaft in den Körperzellen von Tierspezies, die weder zoologisch noch nach den Grundsätzen der biologischen Artspezifität als zusammengehörig betrachtet werden können, ausführlicher einzugehen, möchte aber doch, unter dem Vorbehalt einer späteren eingehenden Besprechung, bereits hier darauf hinweisen, daß sich mit dem Fortschreiten der Forschung mehr und mehr die Erkenntnis Bahn bricht, daß eine „so enge Verknüpfung des Spezifitätsbegriffes mit den Prinzipien zoologisch systematischer und anatomisch morphologischer Einteilung“ künftighin kaum mehr angängig sein dürfte, daß an Stelle der Spezifität der Art bzw. der morphologischen Struktur mehr und mehr die sog. Spezifität des Receptors, d. h. die Spezifität der chemischen Struktur, als Grundlage der biochemischen Gruppierung zu treten scheint.

## 5. Kapitel.

Wenn wir aus den vorangehenden Ausführungen über die Grundlagen und über die praktischen Ergebnisse der biologischen Eiweißdifferenzierung noch einmal das Fazit ziehen, so hat uns das einschlägige Studium der genannten Fragen gezeigt, daß es mit Hilfe der gebräuchlichen Eiweißdifferenzierungsmethoden, wie Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie gelingt, Eiweißkörper verschiedener Herkunft, d. h. speziell sofern sie von zoologisch einander fernstehenden Tierspezies, wie Pferd und Rind, Hund und Katze usw. stammen, mit Sicherheit zu differenzieren, obgleich sich eine Unterscheidung der genannten Eiweißkörper mit Hilfe der modernen biochemischen Methoden bisher als unmöglich erwiesen hatte.

Der tierische Körper hatte sich demnach gegenüber den biochemischen Strukturunterschieden, wie sie bei den, grob-chemisch allerdings scheinbar gleichartigen, Eiweißkörpern der verschiedenen Tierspezies wohl angenommen werden müssen, als ein wesentlich feineres Reagens erwiesen, und es scheint heute als nahezu selbstverständlich, daß angesichts der günstigen Ergebnisse, welche das Studium der Artspezifität mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden gezeigt hatte, der Versuch unternommen wurde, die genannten Methoden auch zum Studium der einzelnen, chemisch isolierbaren, Eiweißkörper, wie Albumine, Globuline usw., heranzuziehen. Der Versuch mußte ja um so aussichtsreicher erscheinen, als die Differenzierbarkeit der genannten Eiweißkörper be-

reits durch die gebräuchlichen chemischen Methoden erwiesen worden war und demnach auch ein Unterschied in ihrer antigenen Wirkung gegenüber dem tierischen Organismus vorausgesetzt werden konnte. Die an die biologischen Methoden geknüpften Hoffnungen haben sich indessen nicht, oder doch wenigstens nicht in vollem Umfange, als berechtigt erwiesen, vielmehr müssen die einschlägigen Versuche, eine Differenzierung der chemisch differenzierbaren Fraktionen, der genuinen tierischen Eiweißkörper, wie Albumine, Globuline usw., auch auf biologischem Wege zu erzielen, praktisch als gescheitert gelten. Wir können bei der Immunisierung mit der einen Komponente stets ein so starkes Übergreifen der biologischen Reaktion auf die andere Fraktion feststellen, daß wir entweder eine weitgehende Übereinstimmung in der biochemischen Struktur der beiden Eiweißfraktionen, wenigstens soweit ihre antigenen Eigenschaften in Frage kommen, annehmen, oder aber unsere derzeit verfügbaren chemischen Methoden für eine einwandfreie Trennung der verschiedenen Eiweißfraktionen als unzulänglich betrachten müssen. Daß eine solche Trennung der verschiedenen Eiweißfraktionen selbst bis zur Gewinnung chemisch reiner Körper in kristalliner Form möglich ist, unterliegt keinem Zweifel. Es sind aber hierzu erfahrungsgemäß so eingreifende chemische Prozesse notwendig, daß mit dem Prozeß der Isolierung so gut wie regelmäßig eine starke Modifizierung, ja selbst eine Zerstörung der antigenen Eigenschaften der fraglichen Eiweißkörper Hand in Hand geht.

Hatten die einschlägigen Versuche die Hoffnung, eine Trennung der chemisch isolierbaren Eiweißkörper auch auf biologischem Wege zu erreichen, zunächst zunichte gemacht, so hatten sie doch, Hand in Hand mit den strukturechemischen Studien von Obermeyer und Pick, die Erkenntnis vermittelt, „daß es vornehmlich die Struktur der Eiweißkörper sein müsse, welche den Träger der Art-spezifität repräsentiert“, und dadurch gleichzeitig die berechtigte Hoffnung erweckt, daß eine biologische Trennung der verschiedenen nativen Eiweißkörper, auch wenn es sich um Abkömmlinge der gleichen Spezies und vielleicht sogar des gleichen Individuums handelt, doch möglich sein müsse, wenn anders die fraglichen Eiweißarten nur eine verschiedene chemische Struktur, die möglicherweise in der besonderen biologischen Funktion dieser Eiweißkörper bzw. ihrer Träger, begründet sein konnte, aufzuweisen hatten. Neben die zweifellos in der Atomgruppierung der betreffenden Eiweißkörper begründete Art-spezifität trat somit eine, auch biologisch nachweisbare, ebenfalls auf strukturechemischen Prinzipien beruhende Spezifität der Konstitution, bzw. der Funktion, oder, wie man es heute im allgemeinen zu bezeichnen pflegt, eine Zell- bzw. Organspezifität; und letztere ließ die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß Organe mit gleicher biologischer Funktion, möglicherweise unter Durchbrechung des Prinzips der zoologischen bzw. morphologischen Gruppierung, eben auf Grund dieser gleichartigen Funktion, eine vollständige, oder doch zum mindesten eine weitgehende Übereinstimmung in der chemischen Konstitution ihres funktionellen Parenchyms aufweisen müßten, während bei Organen mit verschiedener biologischer Funktion auch ein verschiedenartiger biologischer Aufbau ihrer Eiweißkörper erwartet werden konnte.

Mochte es sich hierbei zunächst auch nur um Erwägungen rein hypothetischen Charakters handeln, deren experimentelle Begründung erst späteren Versuchen vorbehalten bleiben sollte, so haben wir in den strukturechemischen Versuchen

von Obermeyer und Pick, wo wir ein gut Teil des Weges, den die Entwicklung unserer Studien über die Biologie der Organantigene genommen hat, rückwärtschauend überblicken können, unzweifelhaft das tragfähige Fundament zu erblicken, auf dem sich unsere derzeitigen Kenntnisse über die Biologie der Organantigene theoretisch aufzubauen vermögen.

Kehren wir also zu den strukturehemischen Studien von Obermeyer und Pick selbst zurück, und folgen wir dabei in unseren Ausführungen den Gedankengängen von Pick als eines der Hauptbeteiligten und zugleich besten Kenners der Biochemie der Antigene.

Die einschlägigen Studien über die Wechselbeziehung zwischen Antigenwirkung und Immunisierungseffekt haben es, nach Picks Auffassung, sehr wahrscheinlich gemacht, „daß die Kolloidnatur der Antigene, auch wenn sie zumeist die unerläßliche Vorbedingung für die Einleitung der Antigenreaktion bildet, nicht allein zur Erklärung aller Leistungen der Antigene herangezogen werden kann, daß der weitere Verlauf der Antigenreaktion vielmehr sehr wesentlich von dem strukturehemischen Aufbau des reagierenden Körpers abhängig ist“. Dabei weist Pick mit Recht darauf hin, „daß diese beiden Eigenschaften der Materie, die kolloide Zustandsform derselben und die strukturehemische Zusammensetzung, so unabhängig sie auch sonst voneinander sein mögen, bei der Antigenwirkung in engerer Zusammengehörigkeit stehen und naturgemäß beide an dem biologisch interessantesten Phänomen, nämlich der Spezifität der Wirkung, Anteil haben“. Pick wendet sich daher mit Recht gegen „alle Vorstellungen, welche die Ursache der Spezifität der Antigene entweder nur auf strukturehemische Eigenschaften (Ehrlichsche Seitenkettentheorie) oder nur auf rein physikalische Beschaffenheit des Körpers zurückführen wollen (Theorie von Traube)“, da sie dem Tatsächlichen nicht völlig Rechnung tragen könnten, und sieht eine ausreichende Erklärungsmöglichkeit nur in „solchen Theorien, welche in gleicher Weise die chemischen und die physikalischen Eigenschaften berücksichtigen“. „Die scharfumschriebene und dabei so ungemein variable Spezifität drängt“, nach seiner Auffassung, „zu der Vorstellung, daß die spezifische Wirkung der Antigene nicht allein auf einer einzigen Atomgruppierung oder einer einzigen physikalisch-chemischen Konstanz beruhen kann, sondern daß die Spezifität vielmehr die Resultierende aus einer großen Reihe von verschiedenen Erscheinungen ist, welche ursächlich zusammenhängen dürften, daß also „durch die Interferenz der verschiedensten Momente, die teils an der physikalischen, teils an der chemischen Struktur des Antigens anzugreifen vermögen, eine große Variation ermöglicht wird, indem sowohl die Beeinflussung der physikalischen wie der chemischen Eigenschaften des Antigens bereits eine Änderung seiner Spezifität in bestimmter Richtung hervorzurufen vermag“ (Pick).

Ich habe schon weiter oben, bei der Frage der Differenzierung der verschiedenen Fraktionen des nativen Eiweißkörpers, darauf hingewiesen, daß chemische Eingriffe, sofern sie geeignet erscheinen, die Struktur der nativen Eiweißkörper weitgehend zu verändern oder gar zu zerstören, vielfach dazu angetan sind, auch die biologisch-antigene Fähigkeit der Eiweißkörper zu zerstören, oder doch die Richtung der antigenen Wirkung erheblich zu modifizieren. Es ist eine bekannte, speziell auch durch die Untersuchungen von Obermeyer und Pick experimentell gestützte Tatsache, daß Eiweißderivate, welche ihre Entstehung der Einwirkung

von Pepsin- oder Salzsäuregemischen verdanken, jegliche antigene Eigenschaft vermissen lassen, daß aber dagegen die Produkte der tryptischen Verdauung der Eiweißkörper ihre antigenen Eigenschaften nicht vollkommen verlieren, sondern nur eine Modifikation ihrer Antigenwirkung insofern erfahren, als die mit tryptischen Eiweißverdauungsprodukten gewonnenen Immunsera nur mehr auf die tryptischen Abbauprodukte der Proteine, aber nicht mehr auf native Eiweißkörper zu wirken vermögen. Voraussetzung für die Persistenz einer solchen, wenn auch modifizierten antigenen Wirkung der tryptischen Abbauprodukte wird naturgemäß stets nur ein bestimmtes, nicht zu weit fortgeschrittenes Stadium der Eiweißverdauung sein dürfen, welches den Abbauprodukten noch nachweisbare, wenn auch stark modifizierte antigene Eigenschaften beläßt. Mit dem zunehmenden Abbau des nativen Eiweißkörpers und seiner Zerlegung in seine niedrigsten Spaltprodukte geht dann ein zunehmender Verlust der antigenen Eigenschaften parallel, der schließlich mit der Aufhebung jeder selbständigen Antigenwirkung endet und den Spaltprodukten im wesentlichen nur noch die Eigenschaft beläßt, bei gemeinsamer Verimpfung mit nativen Eiweißkörpern eine stimulierende Wirkung auf den immunisatorischen Effekt der letzteren auszuüben.

Um eine Veränderung in der biologischen Reaktivität der nativen Eiweißkörper herbeizuführen, bedarf es jedoch keineswegs immer so schwerer, zu mehr oder minder vollkommener Zerstörung des Eiweißmoleküls führender Eingriffe, wie sie die peptische oder tryptische Eiweißverdauung darstellt. Aus der praktischen Anwendung der Eiweißdifferenzierung wissen wir, daß sich die Reaktivität der mit nativem Eiweiß gewonnenen Immunsera, wie wir sie in der Regel bei der forensischen Eiweißdifferenzierung anwenden, nur auf Eiweißkörper des gleichen physikalisch-chemischen Zustandes, d. h. also auf native in salzhaltigem Medium gelöste Eiweißkörper erstreckt, daß diese Reaktivität sog. Nativimmunsera aber sofort eine wesentliche Einschränkung ja selbst eine vollkommene Aufhebung erfährt, wenn ihnen zur Reaktion Eiweißkörper dargeboten werden, welche durch die Einwirkung von Hitze eine mehr oder weniger starke Denaturierung erfahren haben. Im Gegensatz zu früheren Angaben hat es sich, speziell auch durch die systematischen Untersuchungen von W. A. Schmidt, herausgestellt, daß die antigene Substanz der tierischen Eiweißkörper eine ganz erhebliche Hitzebeständigkeit besitzt und der Zerstörung selbst durch mehrstündiges Kochen eine solche Widerstandsfähigkeit entgegengesetzt, daß füglich an der Zerstörbarkeit durch Erhitzen überhaupt gezweifelt werden muß. Obermeyer und Pick und, in Übereinstimmung mit ihnen, W. A. Schmidt haben uns ja auch an der Hand praktischer Versuche gezeigt, daß auch das stark erhitzte Eiweiß, sofern es nur in einer für die Reaktivität geeigneten löslichen Form erhalten wird, seine antigenen Eigenschaften keineswegs einbüßt, daß es jedoch eine erhebliche Modifikation seiner antigenen Wirkung erfährt, welche auch in dem besonderen Charakter der durch erhitztes Eiweiß gewonnenen Immunsera ihren Ausdruck findet. Derartige Immunsera, welche von W. A. Schmidt und auch sonst in der einschlägigen Literatur als „Hitzepräcipitine“ bezeichnet werden, zeigen gegenüber den genuinen Eiweißkörpern ein absolut indifferentes Verhalten und vermögen nur mit dem Antigen der Vorbehandlung, d. h. also mit den durch Hitze veränderten Eiweißlösungen, im Präcipitinversuch in Reaktion

zu treten. Wir haben also hier die eigenartige Erscheinung, daß sich der Immunisierungsprozeß dem physikalisch-chemischen Zustande des Antigens vollkommen anpaßt und zur Entwicklung einer auf die Zustandsphase der Eiweißkörper spezifisch abgestimmten Immunität führt, daß also, neben der Spezifität der Art, zugleich eine ausgesprochene Spezifität des Zustandes (sog. Zustandsspezifität) (Obermeyer und Pick) angenommen werden muß.

Daß es sich bei dieser sog. Zustandsspezifität nicht etwa nur um eine Beobachtung von rein problematischer Bedeutung handelt, haben uns die erfolgreichen praktischen Untersuchungen von W. A. Schmidt auf dem Gebiete der biologischen Differenzierung gekochter bzw. stark erhitzter Eiweißkörper mit Eindeutigkeit gezeigt. Die umfangreichen Differenzierungsversuche mit nativen Eiweißkörpern hatten uns bekanntlich die Erkenntnis vermittelt, daß eine solche Differenzierungsmöglichkeit im wesentlichen die Spezifität der Art zur Voraussetzung hat, daß eine erfolgreiche Differenzierung der durch Hitze veränderten Eiweißkörper demnach auch nur unter der Voraussetzung möglich erschien, daß die zur Zustandsspezifität führenden Eingriffe eine wesentliche Beeinträchtigung der Artspezifität der fraglichen Eiweißkörper nicht zur Folge hatten. Nach den übereinstimmenden Angaben von Obermeyer und Pick, W. A. Schmidt u. a., von deren Richtigkeit ich mich an der Hand eigener einschlägiger Versuche zu überzeugen vermochte, handelt es sich aber selbst beim starken Erhitzen der Eiweißkörper um einen Eingriff, der zwar sicher von den verschiedensten chemischen Umsetzungen am Eiweißmolekül begleitet ist, der aber doch schonam genug erscheint, um jene Gruppen des Moleküls, die wir als die Träger der Artspezifität ansehen müssen, hinsichtlich ihrer biologischen Reaktivität unbeeinflusst zu lassen, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß diese Artspezifität nur gegenüber Eiweißkörpern zum Ausdruck gebracht werden kann, welche sich in einem gleichen physikalisch-chemischen Zustande befinden, wie das Antigen der Vorbehandlung. Als eines der wesentlichsten Merkmale der Zustandsspezifität hat demnach die gleichzeitige Erhaltung der Artspezifität zu gelten, die, ebenso wie beim nativen Präcipitin, eine Einschränkung nur insofern erfährt, als wir ein Übergreifen der Reaktion auf Eiweißkörper verwandter Tierspezies nachweisen können, immer aber nur mit der Voraussetzung, daß sich auch die fraglichen Eiweißkörper im gleichen physikalisch-chemischen Zustande befinden wie das Antigen der Vorbehandlung. Ein Übergreifen der Reaktion auf die Eiweißkörper zoologisch fernstehender Tierspezies ist bis jetzt nicht beobachtet worden und muß nach den allgemein gemachten Erfahrungen, wenigstens soweit die Serum-eiweißkörper als die ausgesprochensten Träger der Artspezifität in Frage kommen, nur als wenig wahrscheinlich gelten. Ob und inwieweit die für die Serum-eiweißkörper ermittelten Gesetze von der Zustandsspezifität mutatis mutandis auch auf die Eiweißkörper der verschiedenen tierischen Organe Anwendung finden können, läßt sich aus dem bisher vorliegenden experimentellen Tatsachenmaterial nicht mit absoluter Sicherheit beantworten, wenn auch die einschlägigen Immunisierungsversuche mit gekochten Organantigenen (Kafka und Pförringer) bzw. mit gekochten Organsekreten (Milch: Besredka), die Auffassung gerechtfertigt erscheinen lassen, daß auch die Zustandsspezifität der Organantigene eine Erhaltung der Artspezifität in sich schließt. Ich möchte indessen gleich hier hervorheben, daß ein solcher Parallelismus zwischen Zustandsspezifität und Artspezi-

fität bei den Organantigenen offenbar nur insoweit in Frage kommt, als es sich um die antigene Wirkung der Eiweißkörper handelt, daß aber für die antigene Wirkung der Organlipide bzw. der Lipoideiweißverbindungen offenbar andere Gesetze Gültigkeit haben, die ihren Ausdruck vielfach, wenigstens soweit gewisse Tiergruppen in Frage kommen, in einer auf Receptorengemeinschaft der Organe beruhenden Durchbrechung der Artspezifität finden.

Auch bei der Zustandsspezifität der eiweißartigen Organantigene handelt es sich übrigens keineswegs nur um Feststellungen von rein problematischer Bedeutung, sondern um Beobachtungen von ausgesprochenem praktischen Werte, zumal wir es ja bei den forensischen Aufgaben der biologischen Nahrungsmittelkontrolle nur in den seltensten Fällen mit der Untersuchung von Derivaten der Serumeiweißkörper, wohl aber mit Produkten der Organverarbeitung zu tun haben.

Eine weitere, mehr wissenschaftliche Bedeutung hat die Zustandsspezifität der Organantigene dann in der Ära der Abderhaldenschen Abwehrfermente erlangt, ohne daß diese Zustandsspezifität bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse jedoch eine meines Erachtens genügende Berücksichtigung gefunden hätte. Bekanntlich schreibt ja das Abderhaldensche Verfahren vor, daß die zum Nachweis der hypothetischen Abwehrfermente benötigten Organsubstrate durch wiederholtes Kochen denaturiert und so von löslichen und evtl. dialysablen Eiweißkörpern befreit werden müssen. Die betreffenden Organantigene werden also, um bei unserem Beispiel zu bleiben, in eine Zustandsspezifität übergeführt, die eine Reaktivität gegenüber sog. Nativimmkörpern ausschließt, ja ausschließen muß, wenn anders die Gesetze der Zustandsspezifität sich nicht ausschließlich auf die Präcipitine bzw. auf die ihnen wesensverwandten komplementbindenden bzw. anaphylaktischen Reaktionskörper beschränken. Eine solche Beschränkung dürfte aber, bei dem ziemlich allgemein angenommenen Parallelismus zwischen parenteraler Eiweißverdauung und den übrigen Immunkörperbildungen, kaum in Frage kommen, zumal wir in dem Auftreten der sog. Abwehrfermente ja nur eine wesensgleiche Erscheinungsform der immunisatorischen Umstimmung des Organismus zu sehen hätten. Den Abwehrfermenten müßte also, wenigstens unter der Voraussetzung ihrer natürlichen Entstehung im menschlichen oder tierischen Organismus, wo eine Resorption von Eiweißkörpern mit einer dem gekochten Antigen entsprechenden Zustandsspezifität wohl kaum in Frage kommen dürfte, unzweifelhaft eine Ausnahmestellung zuerkannt werden, die zugleich eine Durchbrechung des Prinzips der Zustandsspezifität insofern darstellen würde, als die durch genuines Eiweiß und dessen Spaltprodukte ausgelösten Fermente, entgegen den geschilderten experimentellen Erfahrungen, auch Eiweißkörper eines anderen physikalisch-chemischen Zustandes anzugreifen vermöchten.

Man wird mir entgegenhalten können, daß in den Fällen, bei denen es zu einer Ausbildung von Abwehrfermenten kommt, doch nur unter den allerseltensten Bedingungen eine Resorption unveränderten genuinen Eiweißes in Frage komme, daß es sich vielmehr meist um mehr oder weniger schwere Krankheitsprozesse handele, bei denen das zur Resorption gelangende und für die Entstehung der Abwehrfermente verantwortliche Eiweißmolekül unter dem Einfluß des Krankheitsprozesses längst seiner originären antigenen Wirkung verlustig gegangen sei



und demnach zur Ausbildung einer besonders charakterisierten, aus dem üblichen Rahmen herausfallenden Immunität geführt habe.

Eine direkte experimentelle Stütze für eine derartige Auffassung finden wir indessen nirgends, doch fehlt es, speziell in den Studien von Obermeyer und Pick, W. A. Schmidt u. a. keineswegs an Beobachtungen, daß auch andere physikalisch-chemische Vorgänge das Eiweißmolekül im Sinne der Herbeiführung einer Zustandsspezifität zu beeinflussen vermögen, und ich möchte in dieser Hinsicht vor allem auf die Feststellungen von W. A. Schmidt zurückgreifen, aus denen hervorgeht, daß Alkaliwirkungen das Eiweißmolekül ebenfalls im Sinne einer Veränderung seiner Zustandsspezifität zu beeinflussen vermögen, wobei die eigenartige Tatsache in Erscheinung tritt, daß die mit alkalisierten Eiweißkörpern (Alkalialbuminate?) hergestellten Immunkörper auch die Eigenschaft besitzen, mit erhitzten Eiweißantigenen gleicher Herkunft spezifisch in Reaktion zu treten. Es ist klar, daß wir uns hier, wenigstens soweit die natürlichen Vorgänge im tierischen und menschlichen Organismus in Frage kommen, auf durchaus hypothetischem Boden befinden und daß uns die Ergebnisse der experimentellen Forschung bis heute in keiner Weise berechtigen, auf eine Analogie der Vorgänge im Experiment und unter natürlichen Bedingungen zu schließen.

Wir haben uns bis jetzt im wesentlichen mit Vorgängen befaßt, bei denen die Art des Eingriffes „nur Zustandsveränderungen, aber keine durchgreifenden Änderungen in der Struktur des Eiweißes“ herbeizuführen vermochte, wobei also „die Beeinflussung der Spezifität des Antigens der Hauptsache nach auf einer Änderung im physikalisch-chemischen Gefüge des großen Eiweißmoleküls beruhte“ (Pick), ohne daß natürlich die Interferenz chemischer Vorgänge vollkommen ausgeschaltet werden konnte.

In Übereinstimmung mit Obermeyer und Pick haben wir ja schon weiter oben darauf hingewiesen, daß, trotz des bedeutsamen Einflusses physikalisch-chemischer Eingriffe, „die wichtigsten Grundlagen der differenten spezifischen Antigenwirkungen nicht in den physikalisch-chemischen, sondern in den strukturchemischen Eigenschaften des Moleküls zu suchen seien“, und „daß die Einführung verschiedener chemischer Gruppen an verschiedenen Stellen des Eiweißmoleküls die antigene Spezifität in recht mannigfacher Weise zu beeinflussen vermag“, wobei es, je nach Art der eingeführten Gruppen, bald zum Verlust der Arteigenheit, bald, unter Beibehaltung der Artspezifität, zur Entwicklung einer neuen Spezifität, der sog. „konstitutiven Spezifität“ kommt (Obermeyer und Pick). Am bekanntesten sind in dieser Richtung wohl die grundlegenden Untersuchungen von Obermeyer und Pick über die Jodierung bzw. Nitrierung tierischer Eiweißkörper, welche in den späteren Untersuchungen von Freund sowie von Landsteiner und seinen Mitarbeitern eine eingehende Bestätigung gefunden haben. Aus ihnen geht hervor, „daß, bei Einführung von Jod- oder Nitrogruppen in das Eiweiß, dieses derartige Veränderungen durchmacht, daß mit einem Schlage die Artspezifität des Eiweißes verschwunden ist“. Es handelt sich hier also um eine eingreifende Veränderung in der Konstitution des Eiweißmoleküls, welche ihren Ausdruck auch in einer einschneidenden Abänderung der Immunitätsreaktionen findet. Dabei handelt es sich zunächst um eine Aufhebung der Reaktivität der jodierten Eiweißkörper gegenüber den mit genuinem Eiweiß der gleichen Herkunft hergestellten Immunseris, welche durch das Ausbleiben

der Präcipitation in den betreffenden Gemischen in Erscheinung tritt. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Jodierung bzw. Nitrierung der Eiweißkörper keineswegs einen vollen Verlust ihrer antigenen Wirkung mit sich bringt, daß also auch mit Jod- bzw. Nitroeiweißkörpern ein Immunisierungseffekt erzielt werden kann, wenn derselbe auch sehr häufig hinter der Wirkung des genuinen Eiweißes gleicher Herkunft zurückbleibt. Auch bei Verimpfung jodierter oder nitrierter Eiweißkörper kommt es im tierischen Organismus zur Entwicklung spezifisch abgestimmter Immunpräcipitine, deren Wirkung allerdings insofern beschränkt ist, als sie nur mit dem Antigen der Vorbehandlung, nicht aber mit genuinen Eiweißkörpern der gleichen Tierspezies in Reaktion zu treten vermögen. Das auffallendste Charakteristikum der mit Jod- bzw. Nitroeiweiß gewonnenen Immunpräcipitine ist und bleibt aber das Fehlen jeglicher Artspezifität, was seinen Ausdruck darin findet, daß die fraglichen Immunpräcipitine mit allen Jod- bzw. Nitroeiweißkörpern, gleichgültig welcher Herkunft, in Reaktion zu treten vermögen. Ein mit jodiertem bzw. nitrtem Pferdeeiweiß gewonnenes Immuns serum vermag also in gleicher Weise das Antigen der Vorbehandlung wie etwa die jodierten bzw. nitrten Eiweißkörper des Rindes, des Hundes usw. zu präcipitieren, ja es vermag selbst mit jodierten Eiweißkörpern pflanzlicher Herkunft in Reaktion zu treten. An die Stelle der originären bzw. Artspezifität ist also durch die Einführung der Jod- bzw. Nitrogruppen eine Spezifität der chemischen Konstitution getreten, die so weit geht, daß selbst das arteigene Eiweiß des Immunsersumpenders durch Jodierung bzw. Nitrierung seiner Artspezifität soweit entkleidet werden kann, daß es im arteigenen Organismus eine antigene Wirkung zu entfalten und die Bildung konstitutionsspezifischer Jod- bzw. Nitroimmunpräcipitine anzuregen vermag.

Die Verhältnisse, wie sie eben geschildert wurden, gelten selbstverständlich mutatis mutandis auch für die gegen Jod- bzw. Nitroeiweiß erzeugten komplementbindenden Stoffe und ebenso für die den Präcipitinen ja wesensverwandten anaphylaktischen Reaktionskörper. Namentlich soweit das Überempfindlichkeitsphänomen in Frage kommt, konnten Schittenhelm und Ströbel, in Übereinstimmung mit Freund, den Nachweis erbringen, daß es mit Hilfe der jodierten Eiweißkörper nicht gelingt, den anaphylaktischen Schock bei Versuchstieren auszulösen, wenn dieselben mit genuinem Eiweiß der gleichen Herkunft sensibilisiert waren, daß aber Versuchstiere nach Vorbehandlung mit jodierten bzw. nitrten Eiweißkörpern auf eine zweite Injektion von Eiweißkörpern der gleichen chemischen Konstitution (Jod- bzw. Nitroeiweißkörper) mit einem schweren anaphylaktischen Schock antworten. Für die Auslösung des anaphylaktischen Schocks ist es dabei gleichgültig, ob für die Reinjektion das Antigen der Vorbehandlung, oder ein jodierter bzw. nitrter Eiweißkörper anderer Herkunft, Verwendung findet, da selbst eine Anaphylaktisierung durch jodiertes bzw. nitrtes arteigenes Eiweiß möglich erscheint.

Ich muß hier nochmals auf die Frage, die ich bei der Besprechung der sog. Zustandsspezifität bereits angeschnitten habe, zurückkommen, ob nämlich unter natürlichen Verhältnissen, speziell unter dem Einfluß von Krankheitsprozessen, im tierischen Körper eine so weitgehende biologische Veränderung der arteigenen Eiweißkörper zustande kommen kann, daß diese veränderten Eiweißkörper im eigenen Organismus als Antigene zu wirken und eine spezifische, evtl. diagnostisch

verwertbare, Autoimmunisierung des Organismus herbeizuführen vermöchten. Ich glaubte diese Frage, soweit es sich um die Folgewirkungen physikalisch-chemischer Einflüsse handelte, nur bedingt bejahen zu können und ich möchte, auch hinsichtlich des Einflusses chemischer Prozesse, nochmals wiederholen, daß uns für das Auftreten analoger Vorgänge, wie wir sie unter Zuhilfenahme der Reagensglasmethoden im Tierexperiment kennengelernt haben, unter natürlichen Verhältnissen ein strikter Beweis bis heute noch fehlt. Ich will mir dabei keineswegs verhehlen, daß es angesichts der Ergebnisse von Überempfindlichkeitsversuchen mit jodierten und nitrierten Eiweißkörpern verlockend erscheint, an einen Parallelismus der Vorgänge im künstlichen Experiment und unter den natürlichen Verhältnissen, speziell bei den sog. Idiosynkrasien gegen bestimmte Medikamente, zu denken. Tatsächlich haben ja auch Schittenhelm und Ströbel theoretisch einen derartigen Zusammenhang zwischen ihren experimentellen Anaphylaxieversuchen mit jodiertem Eiweiß und den bekannten Überempfindlichkeitserscheinungen des Menschen gegen Jod, Antipyryn usw. zu konstatieren versucht, ohne daß bis heute jedoch der auf experimentellem Wege schon mehrfach versuchte (passive Übertragungsversuche der Anaphylaxie vom Menschen auf das Meerschweinchen) Beweis für eine Übereinstimmung des Wirkungsmechanismus der tierischen und menschlichen Überempfindlichkeit gegen Jod bzw. Jodeiweißverbindungen mit Sicherheit zu erbringen gewesen wäre.

Es fehlt allerdings weder in der Physiologie noch in der Pathologie des tierischen und auch des menschlichen Organismus vollkommen an Beispielen für die Möglichkeit, daß chemische Prozesse innerhalb des Organismus den Verlust oder die Einschränkung der Artspezifität bei körpereigenen Eiweißkörpern, speziell allerdings bei den Eiweißkörpern bestimmter Organe, zur Folge haben können. Soweit pathologische Prozesse in Frage kommen, möchte ich auf die von Raubitscheck behauptete, bis heute allerdings von anderer Seite noch nicht bestätigte Tatsache hinweisen, wonach das Amyloid, ein bei schwereren Infektionsprozessen vorwiegend in den parenchymatösen Organen nachweisbarer Eiweißkörper, durch den Verlust seiner Artspezifität und durch die Entwicklung einer ausgesprochenen, sogar ausschließlich dem Amyloid eigentümlichen Konstitutionsspezifität charakterisiert sein soll. Wenn man allerdings die Originalausführungen von Raubitscheck über die Reindarstellung des Amyloids eingehender überprüft, so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Reindarstellung des fraglichen Eiweißkörpers offenbar doch einen so einschneidenden Eingriff in das Eiweißmolekül bedeutet, daß man sich in Übereinstimmung mit Pick die Frage vorlegen muß, ob es sich bei der von Raubitscheck festgestellten sog. Konstitutionsspezifität des Amyloids „wirklich um eine Spezifität handelt, die dem natürlichen Amyloid allein zukommt bzw. um ein Kunstprodukt der eingreifenden Isolierungs- und Reinigungsmethoden des Amyloids“.

Theoretisch wäre es ja an sich denkbar, daß bei schweren Infektionsprozessen, unter dem Einfluß der, teils von außen in den Körper hineingetragenen (Bakterienwirkung), teils innerhalb des Körpers durch Gewebszerfall freigewordenen Fermente der verschiedensten Art, eine Umsetzung des körpereigenen Eiweißmoleküls im Sinne der Zerstörung oder Modifikation seiner antigenen Eigenschaften statt haben könnte. Wir haben ja bereits weiter oben darauf hingewiesen, daß durch tryptische Fermente eine Beeinflussung der Art- bzw. Konstitutionsspezifität

denkbar erscheint, daß allerdings in den meisten Fällen der Einfluß der tryptischen Fermente zu einer allmählichen Aufspaltung des Eiweißmoleküls und Hand in Hand damit zu einer Abnahme, ja sogar zu einer Zerstörung seiner antigenen Eigenschaften führen kann.

Kommt es indessen bei dem Einfluß der tryptischen Fermente nicht zu einer völligen Aufhebung der antigenen Eigenschaften des Eiweißmoleküls, so bewegen sich die Veränderungen in der Richtung einer neu entstehenden Konstitutionspezifität, wobei dann die Artspezifität in gleicher Weise erhalten zu bleiben pflegt, wie bei den durch Pepsinsalzsäurewirkungen hervorgerufenen Konstitutionsänderungen des Eiweißmoleküls (Pick).

Auch andere fermentative Prozesse vermögen erfahrungsgemäß die antigenen Eigenschaften des Eiweißmoleküls zu beeinflussen, wenn es sich dabei, wie z. B. bei den sog. autolytischen Fermenten, auch nicht um eine Beeinflussung der Spezifität, sondern meist „um eine Steigerung der antigenen Wirkung von Eiweißsubstraten durch kurzdauernde autolytische Prozesse handelt“ (Pick), so daß der Einwirkung der autolytischen Fermente in praktischer Hinsicht, namentlich soweit es sich um die Entwicklung der viel umstrittenen Autoimmunität gegen körpereigenes Organeiweiß handelt, eine größere Bedeutung wohl kaum zuerkannt zu werden braucht.

Bedeutsamer erscheinen in dieser Hinsicht, sofern wenigstens die Befunde von Centanni, über das Auftreten eines gegen Leber gerichteten Autopräcipitins bei Leberdistomatose, Allgemeingültigkeit beanspruchen können, die von außen, speziell durch den Stoffwechsel der Infektionserreger, in den Organismus hereingetragene Fermentwirkungen. Unter ihrem Einfluß käme es dann, die Richtigkeit der Beobachtungen von Centanni, deren Bestätigung von anderer Seite allerdings noch aussteht, vorausgesetzt, zu einer Konstitutionsänderung des von der Infektion befallenen Organplasmas und Hand in Hand damit zur Entwicklung eines neuen, körperfremden Antigens — eines sog. Metantigens (Centanni), dessen Resorption wiederum die Ausbildung von Autoantikörpern gegen das plasmafremd gewordene, arteigene Antigen zur Folge haben müßte. Dabei würde es sich für den Spezialfall der Leberdistomatose um eine ausgesprochene Konstitutionspezifität handeln, insofern nach den Angaben von Centanni das Serum der an Distomatose erkrankten Tiere nicht mit einer Leberemulsion schlechthin, sondern nur mit dem durch die Infektion spezifisch veränderten Lebereiweiß in Reaktion zu treten vermag.

Eine Bestätigung der Angaben von Centanni liegt meines Wissens, wenigstens in der mir bislang zugänglichen Literatur, bisher nicht vor, wenn anders wir in den bei der Echinokokkeninfektion des Menschen oder der Tiere nachgewiesenen immunisatorischen Vorgängen nicht ein Analogon zu den bei der Distomatose beobachteten Erscheinungen sehen wollen. Auch im Verlaufe der Echinokokkeninfektion kommt es ja bekanntlich bei einem großen Prozentsatz der Fälle zu einer immunisatorischen Umstimmung des Organismus, welche mit Hilfe des Komplementbindungsverfahrens (Ghedini-Weinberg) bzw. des Präcipitinerfahrens (Fleig und Lisbonne) nachgewiesen werden kann. Als Träger der antigenen Eigenschaft gilt die sog. Hydatidenflüssigkeit, die als ein Produkt des parasitären Stoffwechsels angesehen werden muß. Dabei kann es als sicher gelten, daß der Stoffwechsel des Parasiten auf Kosten des Cystenträgers geht, daß also

in letzter Linie der Echinokokkenwirt mit seinem körpereigenen Eiweiß das Substrat für den parasitären Stoffwechsel liefert. Es ist früher irrtümlicherweise behauptet worden, daß das in der Cystenflüssigkeit enthaltene Eiweiß Parasiten-eiweiß darstellt und demnach angenommen worden, daß das angebliche Parasiten-eiweiß den immunisatorischen Effekt im tierischen Organismus erzielt. Ich habe an der Hand eingehender experimenteller Studien bereits anderen Ortes darauf hingewiesen, daß die Eiweißkomponente der Hydatidenflüssigkeit quantitativ ausschließlich aus dem Eiweiß des Cystenträgers besteht, und daß somit eine immunisatorische Wirkung auf den Cystenträger nicht in Frage kommen könne. Es ist ja zudem durch die systematischen Untersuchungen von Kurt Meyer sowie durch die erfolgreichen, auch von mir bestätigten Versuche Kreuters, die Cystenflüssigkeit durch alkoholische Extrakte aus Parasitenbestandteilen zu ersetzen, der Nachweis erbracht worden, daß Lipotide bzw. Lipoideiweißverbindungen als die Träger der antigenen Funktion der Cystenflüssigkeit zu gelten haben. Es kann wohl als höchstwahrscheinlich, ja als nahezu sicher gelten, daß diese Lipoideiweißverbindungen ihre Entstehung einem fermentativen Abbau bzw. Umbau am Eiweißmolekül des Cystenträgers verdanken, wobei dann der artspezifische Charakter des Eiweißmoleküls, soweit es dem Abbau unterlegen hat, verlorengelht, um einer ausgesprochenen Konstitutionsspezifität Platz zu machen, die auch darin ihren Ausdruck findet, daß Cystenflüssigkeiten, auch wenn sie von verschiedenen Cystenträgern, wie etwa Mensch oder Schaf, stammen, im biologischen Versuch einander substituiert werden können. Die Richtigkeit dieser Auffassung vorausgesetzt, würde es sich dann um Vorgänge handeln, die etwa mit den künstlichen Substitutionsversuchen an bestimmten Gruppen des Eiweißmoleküls, wie wir sie bei der Jodierung oder Nitrierung kennengelernt haben, in Parallele zu setzen wären. Ich muß allerdings hervorheben, daß die oben zum Ausdruck gebrachte theoretische Auffassung zur Zeit noch einer unzweideutigen experimentellen Stütze entbehrt, wenn es auch unzweifelhaft im Sinne der erwähnten Theorie spricht, daß es nur aus den mit Echinokokken behafteten Organen, nicht aber aus Normalorganen, gelingt, ein für den Komplementbindungsversuch brauchbares und dem Hydatidenantigen annähernd gleichwertiges Extrakt zu gewinnen. Im übrigen scheinen auch hier keineswegs alle Organe für die Extraktgewinnung gleichmäßig geartet zu sein, insofern sich z. B. die Lungen, auch wenn sie den Sitz der Hydatidenblase bilden, zur Antigenbereitung wenig geeignet erweisen, wie denn auch Lungenechinokokken nach den allgemeinen Erfahrungen wesentlich ungünstigere Bedingungen für den serologischen Nachweis zu bieten pflegen, als die bekanntlich auch zahlenmäßig überwiegenden Echinokokken der Leber. Für die unterschiedliche Reaktivität des Serums von Cystenträgern werden im allgemeinen ja mechanische Momente, die sich der Resorption des Hydatidenantigens hindernd in den Weg stellen sollen, verantwortlich gemacht, und es unterliegt keinem Zweifel, daß mechanische Momente eine bedeutsame Rolle zu spielen vermögen. Es weist aber auch manches darauf hin, daß der Mangel an Reaktionskörpern im Serum mancher Cystenträger durch eine mangelnde, ja selbst durch eine vollständig fehlende, antigene Funktion der Cystenflüssigkeit des eigenen Parasiten bedingt sein kann, wobei wiederum die eigentümliche Erscheinung zu beobachten ist, daß es vorwiegend Lungenechinokokken sind, die sich dem serologischen Nachweis entziehen und gleich-

zeitig eine mangelnde antigene Eigenschaft ihrer Cystenflüssigkeit aufweisen. Ob es sich dabei um Zufallsbefunde handelt oder vielleicht doch um gewisse Gesetzmäßigkeiten, die ihren Grund in der biochemischen Struktur des jeweils befallenen Organs haben, muß ich, angesichts des bis heute vorliegenden einschlägigen, wenig umfassenden Tatsachenmaterials, dahingestellt lassen.

Eines scheint mir indessen aus den einschlägigen klinischen Beobachtungen und experimentellen Studien mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß es auch unter den Bedingungen der natürlichen, wenn auch in pathologischer Richtung ablaufenden Lebensvorgänge zu einer Modifikation des körpereigenen Eiweißmoleküls im Sinne eines Autoantigens kommen kann, und es war demnach keineswegs a priori von der Hand zu weisen, daß die fraglichen pathologischen Prozesse in wesensgleichen physiologischen Vorgängen ein Analogon haben könnten.

## 6. Kapitel.

Die strukturchemischen Studien von Obermeyer und Pick, welche bekanntlich in den gleichgerichteten Versuchen von Landsteiner und seinen Mitarbeitern, R. Freund u. a. eine vollinhaltliche Bestätigung fanden, haben uns also die Erkenntnis vermittelt, daß es auf künstlichem Wege gelingt, die Struktur der tierischen Eiweißkörper derart zu verändern, daß es zur biologischen Umgruppierung des Moleküls und, Hand in Hand damit, zur Entstehung neuer biologischer Qualitäten kommt, die ihren Ausdruck vorwiegend in einer, mehr oder weniger einschneidenden, Veränderung der antigenen Funktion finden. An Stelle der ursprünglichen Spezifität der Art tritt, je nach Wesen oder Intensität des Eingriffes, eine Spezifität des Zustandes und der Konstitution; und wir sehen, zunächst allerdings nur unter den Bedingungen des künstlichen Experimentes, die eigenartige und der bis dahin allgemein gültigen Lehrmeinung widersprechende Tatsache in Erscheinung treten, daß für die Unterscheidbarkeit von Eiweißkörpern nicht so sehr ihre Abkunft von dieser oder jener Tierspezies, sondern vielmehr die physikalisch-chemische Zustandsphase und vor allem ihre chemische Struktur eine ausschlaggebende Bedeutung gewinnt.

Für die Serumeiweißkörper, die bei den höher organisierten Tieren ja unzweifelhaft als die Träger der ausgesprochensten Artspezifität zu gelten haben und demnach schon in ihrer originären Struktur ausgesprochene biologische Reaktionsdifferenzen erkennen lassen, konnten indessen aus den genannten Versuchsanordnungen keine weiteren, speziell praktisch bedeutsamen Aufschlüsse erwartet werden, zumal ja bei Plasma und Serum aus Gründen einer normalen Funktion kaum größere Schwankungen in der Zusammensetzung angenommen werden konnten (Abderhalden). Wohl aber schien es denkbar, daß Zellen oder Zellstaaten des Organismus, die eine bestimmte und regelmäßig wiederkehrende Funktion innerhalb des Organismus zu erfüllen haben, nicht nur rein morphologisch, sondern auch durch einen wohlcharakterisierten, auf die spezielle Funktion des Parenchyms abgestimmten, strukturchemischen Aufbau dieser bestimmten Funktion angepaßt sein konnten. Ja, es schien weiterhin durchaus im Bereich der Möglichkeit zu liegen, daß Zellen bzw. Organe mit gleicher Funktion, ebenso wie sie innerhalb der ganzen Tierreihe meist weitgehende übereinstimmende morphologische Züge

tragen, auch hinsichtlich ihrer biochemischen Struktur gemeinsame Merkmale besäßen, die etwa in einer übereinstimmenden biologischen Reaktion der Organeiweißkörper, sofern diese überhaupt als die wesentlichsten Träger der Zellfunktion in Frage kommen, ihren sichtbaren Ausdruck finden müßten. Logischerweise müßten dann aber auch andere Organe, auf Grund ihrer andersartigen, bereits in der abweichenden histologischen Struktur zum Ausdruck gebrachten funktionellen Aufgaben, einen so weitgehenden Unterschied im strukturechemischen Bau ihres funktionellen Parenchyms erkennen lassen, daß dieser Unterschied auch innerhalb der gleichen Spezies, möglicherweise sogar bei dem gleichen Individuum, unzweideutig in Erscheinung träte. Damit wäre allerdings eine alte, geheiligte und bis vor kurzer Zeit noch von autoritativer Seite mit Nachdruck verfochtene Lehrmeinung, wonach Zellen bzw. Organe, welche in einem genetischen Zusammenhang stehen, unbedingt gleichartig reagieren, d. h. also sich gewissermaßen wie Mutter und Kind verhalten sollen, erheblich ins Wanken geraten.

In der Tat wiesen ja, bereits vor der Prüfung der einschlägigen Fragen mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden, mannigfaltige Beobachtungen aus dem Gebiete der normalen und pathologischen Physiologie darauf hin, daß den Organzellen bestimmte Sondereigenschaften zuerkannt werden müßten, die ihren Grund nur in den scharfumschriebenen funktionellen Aufgaben und demgemäß auch nur in einem besonderen strukturechemischen Aufbau der Zelle haben konnten, wie denn auch die Vorgänge der inneren Sekretion, vor allem die Abstimmung der sog. Hormone auf ganz bestimmte Zellen und Funktionen des Organismus, oder aber die elektive Empfindlichkeit bestimmter Zellen und Zellgruppen gegenüber den verschiedensten Giften, geradezu zwangsläufig auf die ursächliche Bedeutung der strukturechemischen Sonderheiten der Zellen hinwiesen.

Lange Zeit hindurch entbehrten die erwähnten theoretischen Auffassungen von der biologischen Sonderstellung der Organantigene speziell der Organeiweißkörper, einer exakten experimentellen Stütze. Erst in neuerer Zeit, als die Methoden der Immunitätswissenschaft, speziell die in einem früheren Abschnitt bereits eingehender besprochenen Eiweißdifferenzierungsmethoden, den Problemen der Organbiologie, speziell den Fragen nach der Sonderstellung der eiweißartigen Organantigene, dienstbar gemacht wurden, konnte eine mehr und mehr zunehmende Klärung der einschlägigen Verhältnisse angebahnt werden. Es wäre indessen verfehlt, wollte man aus der Unsumme von Arbeit, wie sie bei uns in Deutschland wie in den wissenschaftlichen Kreisen des Auslandes auf die Fragen der Organbiologie verwendet wurden, den an sich begreiflichen, aber nach Lage der Dinge völligen irrigen Schluß ziehen, daß die bis heute erzielten Versuchsergebnisse eine praktische und über den Rahmen ihrer unbestreitbaren hohen problematischen Bedeutung hinausgehenden Nutzenanwendung ermöglichten, wie sie dem Hallenser Physiologen Abderhalden vorgeschwebt haben mochten.

Wenn man sich der Mühe unterzieht, das umfangreiche Tatsachenmaterial über die biologischen Beziehungen der Organeiweißkörper untereinander und vor allem zu den Eiweißkörpern der jeweils artgleichen Tierspezies kritisch zu sichten, so begegnet man auf diesem an Widersprüchen so reichen Gebiete im wesentlichen zwei Hauptanschauungen, die einander diametral gegenüberstehen und entweder in einer mehr oder minder bedingten Anerkennung oder aber in einer mehr oder

weniger völligen Ablehnung eines spezifisch antigenen Charakters der Organe bzw. ihrer Zelleiweißkörper gipfeln. Man wird es an sich verständlich finden, daß man da und dort auf Widerspruch stößt, ja direkt auf Widersprüche stoßen muß, wenn man die Mannigfaltigkeit der Versuchsanordnung und die vielfach geradezu überraschend geringe Einheitlichkeit in der Fragestellung bei durchaus gleichgerichteten Problemen in Betracht zieht. Dazu kommen noch die nicht unbeträchtlichen Schwierigkeiten in der Zubereitung eines geeigneten, speziell von fremden Beimengungen, wie Blut, Serumeiweiß, kollagener Substanz usw., freien Organmaterials, die Unterschiedlichkeit in der Reaktionsfähigkeit der verschiedenen tierischen Organismen und nicht zuletzt die mehr oder weniger gut entwickelte Fähigkeit des einzelnen Experimentators zu subjektiver und objektiver Kritik fremder und eigener Versuchsergebnisse.

Das weitaus beste Tatsachenmaterial und die größte Übereinstimmung in den Versuchsergebnissen finden wir naturgemäß dort, wo die besondere Art des zelligen Antigens seine Reindarstellung ohne größere Schwierigkeiten, namentlich aber ohne schwerere chemische Eingriffe gestattet, und wo gleichzeitig das Antigen eine so einfache und unzweideutige Beurteilung der Reaktion zwischen Antigen und Immunkörper ermöglicht, wie wir dies bei dem bekanntesten cytolytischen Vorgang, bei der sog. Hämolyse, zu beobachten pflegen. Und es beruht demnach wohl keineswegs nur auf einem Zufall, daß wir dem Studium der Hämolyse, die an sich ja auch nur einen Spezialfall der Cytolyse darstellt, unsere grundlegenden Anschauungen über das Wesen der Cytolyse und über die antigenen Eigenschaften der geformten Bestandteile des tierischen Organismus verdanken.

Es ist eine altbekannte und wohl in vielen Tausenden von Versuchen erhärtete Tatsache, daß auch die geformten und von Serumeiweiß befreiten Bestandteile des tierischen Blutes bei parenteraler Einverleibung in den Organismus einer anderen, dem Blutspender fernstehenden Tierspezies in gleicher Weise wie die korrespondierenden Serumeiweißkörper als Antigen zu wirken und eine immunisatorische Umstimmung des vorbehandelten Organismus hervorzurufen vermögen. Wir sehen dabei wieder das Serum des vorbehandelten Tieres als den Träger der markantesten, neuerworbenen biologischen Funktionen des Organismus, die sich je nach Art und Dauer der Vorbehandlung bzw. je nach der Reaktionsfähigkeit des vorbehandelten Tieres in verschiedener Richtung zu äußern vermögen. Als hervorstechendste Eigenschaft beobachten wir an dem Serum die Fähigkeit, die Blutkörperchen, die zur Vorbehandlung gedient hatten, bzw. allgemein alle Blutkörperchen der gleichen Tierspezies, zur Auflösung zu bringen. Es handelt sich jedoch bei diesem Phänomen der sog. Hämolyse keineswegs um eine Auflösung im strengen Sinne des Wortes, also etwa um einen Vorgang, wie wir ihn bei der Bakteriolyse des Cholera vibrio kennengelernt haben (Pfeifferscher Versuch), sondern nur um eine kolloidale, wahrscheinlich physikalisch-chemische Veränderung des Erythrocytenstromas, die zu einer Auslaugung des Hämoglobins und zur Umwandlung der sog. deckfarbenen Aufschwemmung in eine sog. lackfarbene Lösung führt.

Die Verhältnisse liegen also etwa so wie bei den bakteriolytischen Vorgängen am Typhusbacillus, wo es erfahrungsgemäß auch zu keiner sichtbaren Zerstörung des Bacteriums kommt und eine Wechselwirkung zwischen bakteriolytischem Immunkörper und Bacterium nur auf indirektem Wege, d. h. mit Hilfe des be-



kannten Komplementbindungsphänomens, sichtbar gemacht werden kann. Bei den hämolytischen Vorgängen liegen die Bedingungen für den Nachweis der Immunkörperwirkung allerdings insofern wesentlich günstiger, als wir in dem Austritt des Hämoglobins aus den Erythrocyten einen Vorgang haben, der es gestattet, die cytolytische Wirkung unmittelbar und ohne die Interferenz eines besonderen Indicatorsystems abzulesen. Die Hämolyse bildet dabei, auch ohne daß es zu einer restlosen Auflösung der Erythrocyten kommt, das Prototyp aller cytolytischen Vorgänge.

Den Angriffspunkt für die Immunkörper, die sog. Amboceptoren, bildet dabei naturgemäß das geformte protoplasmatische Stützgerüst der Erythrocyten, das sog. Stroma, welches überhaupt wohl als der wesentlichste Bestandteil der antigenen Funktion der Erythrocyten angesprochen werden muß, ohne daß es aber den vollen Antigenvorrat der Erythrocyten in sich erschöpft. Es sei in diesem Zusammenhange auch gleich der interessanten Versuche von A. Klein gedacht, dem es durch die verschiedensten Partialkomponenten des Erythrocytenprotoplasmas, wie Stroma, Erythrocytenextrakte usw. gelang, eine nahezu gleichartige immunisatorische Umstimmung des vorbehandelten Organismus zu erzielen, wie durch die intakten Erythrocyten, wiewohl natürlich jedes Partigen der Erythrocyten auch wieder die Auslösung einer immunbiologischen Spezialfunktion des Serums nach sich zu ziehen vermag. An sich erschöpft sich ja natürlich auch die antigene Wirkung der intakten Blutzellen keineswegs in der Erzeugung von Hämolysinen; wir sehen vielmehr bei der künstlichen Immunisierung eine Vielheit von Immunkörperwirkungen, unter denen bald die Hämagglutinine, bald die Erythropräcipitine, bald auch wieder die Hämolysine dominieren, je nach der Art und der Dauer der Vorbehandlung und je nach der individuellen Reaktionsfähigkeit des einzelnen Versuchstieres.

Die originäre Struktur in den Erythrocyten der einzelnen Tierspezies bildet dabei naturgemäß ebenfalls einen sehr wesentlichen Faktor für den jeweils in Erscheinung tretenden Immunisierungseffekt. So ist es z. B. eine alte, bei der immunisatorischen Erzeugung von hämolytischen Seris immer wieder in Erscheinung tretende Erfahrung, daß es mit manchen Erythrocytenarten, z. B. Hammelblutkörperchen, so gut wie regelmäßig und auch meist ohne größere Schwierigkeiten gelingt, beim Kaninchen hochwertige Hämolysine zu erzeugen, während man bei der Vorbehandlung der Versuchstiere mit anderen Erythrocytenarten, wie etwa Menschen- oder Hundeblood, vielfach auf ein auffallend refraktäres Verhalten des Kaninchenorganismus stößt, sofern es sich wenigstens speziell um die Gewinnung von Hämolysinen handelt. Wir haben uns gerade auch in letzter Zeit wieder an systematischen Untersuchungen mit Hunderythrocyten davon überzeugen können, daß das Serum unserer Versuchstiere, trotz der verschiedensten Modifikationen in der Vorbehandlung, sowohl was die Art und Dauer der Behandlung wie auch was die Mengen des jeweils verimpften Antigens betrifft, fast durchweg so geringe Grade von Hämolyse gegenüber den Hunderythrocyten aufwies, daß die betreffenden Hämolysinwerte als nahezu in der physiologischen Breite gelegen gelten müssen, während stets eine ausgesprochene und auch in schwachen Serumdosen noch stark wirksame Hämagglutination zu beobachten war. In einem gewissen Gegensatz dazu stand allerdings die intravitale Wirkung dieser Sera bei Hunden, wo wir bei intravenöser Verimpfung des frischen Materials stets eine

stark toxische, auch von Hämolyse begleitete Wirkung beobachten konnten, wodurch sich uns der naheliegende Gedanke aufdrängte, daß uns in dem, sonst so gut wirksamen, Meerschweinchenkomplement, möglicherweise kein ausreichender Aktivator für den Kaninchen-Hundeblut-Amboceptor zur Verfügung stehe. In einem gewissen Widerspruch dazu stand allerdings die von uns regelmäßig beobachtete Tatsache, daß die fraglichen Immunsere, welche gegen die homologen Hunderythrocyten kaum hämolytisch wirkten, eine ausgesprochene hämolytische Wirkung auf die Hammelerythrocyten entfalteten, wobei wieder eine ungehemmte aktivierende Wirkung des Meerschweinchenkomplementes in Erscheinung trat.

Ich will auf diese, in der Immunitätswissenschaft heute allgemein unter dem Namen „der heterogenetischen“ bzw. „heterophilen Antikörperbildung“ bekannte Erscheinung an dieser Stelle zunächst nicht weiter eingehen, da ich speziell diese Frage doch noch einer eingehenden Besprechung vorbehalten muß, und mich zunächst lediglich mit der Feststellung dieser interessanten Tatsache einer Partialwirkung des Zellprotoplasmas begnügen.

Bedeutsamer erscheint mir dagegen eine Analyse der antigenen Wirkung der isolierten Blutzellen nach den von uns bereits behandelten Gesichtspunkten der Artspezifität einerseits und der Funktions- bzw. Konstitutionsspezifität andererseits. Ich will mich dabei in der Hauptsache auf die, wenigstens unter den üblichen Versuchsbedingungen, dominanteste Eigenschaft der Erythrocytenantisera, d. h. auf die sog. Hämolyse stützen, zumal ja die hierfür geltenden Gesetze mutatis mutandis auch für die anderen Immunkörper, wie Hämagglutinine, Erythropräcipitine usw., Geltung haben dürften.

Die Verimpfung der gewaschenen Blutkörperchen einer bestimmten Tierpezies, um bei den gebräuchlichsten und bislang auch praktisch bedeutsamsten Beispielen zu bleiben, etwa des Hammels, ruft bei der zweiten, im zoologischen System fernstehenden Tierpezies, dem Kaninchen, die Bildung der bekannten, komplex gebauten Hämolsine hervor, die ihrerseits wieder, unter bestimmten Versuchsbedingungen, an den homologen Blutkörperchen das Phänomen der Hämolyse auslösen, oder aber, sofern die Vorbedingungen für eine Hämolyse nicht voll erfüllt sind, zu einer Agglutination der Vollerthrocyten bzw. bei Verwendung von sog. Erythrocytenextrakten (A. Klein) zu einer Präcipitation des Antigens führen können. Alles in allem handelt es sich, wie ich auch hier nochmals betonen möchte, dabei aber keineswegs nur um verschiedene Erscheinungsformen eines einheitlichen Immunkörpers, sondern um Phänomene, die zwar in einem genetischen Zusammenhange stehen, ohne aber selbst völlig wesensgleich zu sein.

Der Grundcharakter der Erythrocytenantikörper, mögen sie nun als Hämolsine oder aber in der Form der agglutinierenden bzw. präcipitierenden Stoffe in Erscheinung treten, ist nun ebenso wie bei den gegen Serumeiweiß gerichteten Antikörpern ihre Spezifität, die vor allem wieder als eine ausgesprochene Spezifität der Art in Erscheinung tritt. Ein gegen Hammelblut gerichtetes Hämolsin, Präcipitin oder Agglutinin richtet sich also im allgemeinen streng spezifisch nur gegen die Erythrocyten der Vorbehandlung, nicht aber gegen die Erythrocyten einer im zoologischen System fernstehenden Tierpezies. Ich möchte indessen in Übereinstimmung mit H. Sachs, namentlich im Hinblick auf die hämolytische Komponente mancher anderen cytolytischen Sera (Spermolsine usw.)

und in Anbetracht der Entstehung von hämolytischen Antikörpern gegen Hammelblut nach Verimpfung von bestimmten Organantigenen (sog. heterogenetische Antikörper), darauf hinweisen, daß sich der biologische Spezifitätsbegriff keineswegs immer mit dem zoologischen oder gar mit dem morphologischen Charakter eines Antigens deckt, daß vielmehr häufig eine Spezifität des Receptors, im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie, zur Erklärung mancher Phänomene herangezogen werden muß, zumal uns ja die fortschreitende Forschung gezeigt hat, daß auch dann in Organ- bzw. Körperzellen mit einer Gemeinsamkeit von Partialantigenen gerechnet werden muß, wenn zoologisch oder morphologisch die Voraussetzungen für eine solche Übereinstimmung der Antigene nicht zu bestehen scheinen.

Soweit die Erythrocyten der verschiedenen Tierspezies in Frage kommen, scheint sich allerdings, von ganz vereinzelt Ausnahmen abgesehen, der Begriff der biologischen Spezifität im wesentlichen mit dem zoologischen bzw. morphologischen Spezifitätsbegriff zu decken. Jedenfalls sehen wir als einen der markantesten Charakterzüge der Erythrocyten ihre ausgesprochene Artspezifität, die allerdings auch hier wieder eine gewisse Einschränkung insofern erfährt, als wir ein Übergreifen der Reaktion auf die Erythrocyten verwandter Tierspezies, in unserem Spezialfall also auf die Erythrocyten der zoologisch nahe verwandten Ziege und des Rindes, feststellen können. Im ersteren Falle geht die strukturelle Übereinstimmung der beiden Erythrocytenarten sogar so weit, daß unter den üblichen Versuchsbedingungen eine fast vollkommene Substitution der beiden Erythrocytenarten möglich erscheint, ohne daß allerdings eine vollkommene Identität der Antigene der beiden Erythrocytenarten angenommen zu werden braucht, da nach den Angaben von Forsmann u. a. bei hämolytischen Hammelblutseris keineswegs eine volle Übereinstimmung in der Reaktionsstärke gegenüber dem Antigen der Vorbehandlung, bzw. gegenüber dem verwandten Antigen, besteht. Nach den einschlägigen Angaben schwanken die Titerdifferenzen der Hammelhämolytine gegenüber den Hammel- bzw. Ziegenerythrocyten im allgemeinen nur in ziemlich engen Grenzen, können aber zuweilen doch so erheblich sein, daß sich die hammelhämolytische Komponente zur ziegenhämolytischen wie 10 : 1 verhält. Hier spielen offenbar auch die strukturellen Differenzen in den Erythrocyten der einzelnen Individuen, wie sie von Landsteiner und seinen Mitarbeitern sowie durch v. Dungern und Hirschfeld, Brockmann u. a., auch für die gleiche Spezies festgestellt werden konnten, eine bedeutsame Rolle, wenn auch natürlich berücksichtigt werden muß, daß bestimmte Differenzen in der Reaktionsstärke der hämolytischen Sera innerhalb der, beim Hämolytinversuch nicht unbedingt vermeidbaren, Fehlergrenzen der Methodik liegen können.

Man wird bei den Antigenen der Hammel- bzw. Ziegenerythrocyten mit Recht wohl nahezu von einer Identität der Antigene sprechen können, zumal es sich ja auch durch thermische Eingriffe, mit deren Hilfe es z. B. gelingt, das sog. oxsenhämolytische Antigen der Hammelerythrocyten als ein Partigen sui generis zu charakterisieren, als nicht möglich erwiesen hat, einen Unterschied in der antigenen Funktion der Hammel- bzw. Ziegenerythrocyten zu ermitteln (Sachs und Nathan, Forsmann). Tatsächlich bestehen ja eben zwischen Hammel und Ziege so weitgehende, auch in der Kreuzungsfähigkeit zum Ausdruck

kommende, verwandtschaftliche Beziehungen, daß eine biologische Trennung ihrer Körperantigene, mag es sich nun um die bereits früher besprochenen Serum-eiweißkörper oder um die Antigene der Erythrocyten handeln, nicht möglich erscheint und sich selbst durch die sog. gekreuzte Immunisierung (Uhlenhut) nicht bewerkstelligen läßt.

Wesentlich anders liegen dagegen die Verhältnisse bei der sog. ochsenhämolytischen Komponente der Hammelbluthämolysine, deren Antigen in seiner relativen Thermolabilität einen wesentlichen Unterschied gegenüber den eben genannten Partialantigenen der Hammelerythrocyten erkennen läßt und dadurch ebenfalls wieder als Antigen sui generis charakterisiert wird. Während nämlich die Verimpfung der nativen Hammelerythrocyten bzw. ihrer Stromata neben der Ausbildung des homologen Hammelhämolysins und des als im wesentlichen identisch anzusprechenden Ziegenhämolysins auch zur Entwicklung eines weiteren, allerdings in weiten quantitativen Grenzen schwankenden Partialhämolysins, des sog. Ochsenhämolysins führt, sehen wir bei der Verimpfung der bei 100 bzw. 120 g im Autoklaven denaturierten Hammelblutkörperchen bzw. Stromata ein Hämolysin von ausgesprochenem Artcharakter entstehen, welches nur auf die strukturell offenbar gleichen Erythrocyten der Ziege einzuwirken vermag, eine sog. ochsenhämolytische Komponente dagegen nicht mehr enthält. Das gleiche gilt im übrigen auch für die Verimpfung der durch Hitze denaturierten Ziegenerythrocyten, deren ochsenhämolytische Antigenkomponente sich indessen doch durch eine etwas geringere Hitzeempfindlichkeit auszuzeichnen scheint als das gleichartige Antigen des Hammelbluts (Forsmann).

Umgekehrt liegen dann bei den Erythrocyten des Rindes die Verhältnisse so, daß auch hier eine so gut wie absolute Thermostabilität des Hauptantigens, d. h. also des sog. ochsenhämolytischen Antigens, besteht, während das hammelhämolytische Partialantigen der Rindererythrocyten ebenfalls einer Zerstörbarkeit durch höhere Temperaturen unterliegt.

Wir sehen also, daß die Erythrocyten der verschiedenen Tierspezies, auch wenn es sich um verhältnismäßig nahe Verwandte, wie etwa Hammel und Rind, handelt, trotz der unzweifelhaften Existenz gewisser gemeinsamer Strukturen doch auch Bestandteile enthalten, die in ihrer originären Struktur einen streng artspezifischen Charakter tragen und diesen Artcharakter auch in ihrer antigenen Funktion deutlich zum Ausdruck zu bringen vermögen.

Es hat sich indessen gezeigt, daß die antigenen Funktionen der verschiedenen Erythrocytenarten sich keineswegs in der artspezifischen Komponente erschöpfen, daß vielmehr gleichzeitig eine ausgesprochene Zell- bzw. Organspezifität zum Ausdruck kommt, die sich zunächst darin äußert, daß die mit sorgfältig gewaschenen, von ihren Serumbestandteilen also befreiten, Erythrocyten hergestellten Immunsera im allgemeinen ein Übergreifen auf die Serumeiweißkörper der gleichen Tierspezies vermissen lassen, daß also z. B. die sog. Erythropräcipitine wohl charakterisierte und von den Serumpräcipitinen streng verschiedene Immunkörper darstellen (Klein). Die Erythrocyten enthalten also unzweifelhaft Antigene, welche einen ausschließlichen Bestandteil der Erythrocyten darstellen und bei der künstlichen Immunisierung eines Tieres auch ihren korrespondierenden Immunseris einen organ- bzw. zellspezifischen Charakter aufdrücken. Leider ist aber diese Organspezifität der Erythrocyten und ihrer Immunkörper keine

absolute und kann nach Lage der Verhältnisse, namentlich im Hinblick auf die Polyvalenz des Erythrocytenantigens, auch keine absolute sein. Sie läßt sich infolgedessen auch nur im Rahmen gewisser quantitativer Versuchsanordnungen, bei denen die dominierende organspezifische Funktion der Immunsere in den Vordergrund gerückt werden kann (Absorption störender Partialantikörper) deutlich zum Ausdruck bringen. Dabei wird es erfahrungsgemäß auch vielfach von der besonderen Reaktionsfähigkeit des jeweils verwendeten Versuchstieres abhängen, auf welche der Antigenkomponenten der tierische Organismus, namentlich bei Verimpfung des Vollantigens, anzusprechen vermag, und es kann an sich kaum etwas Befremdendes haben, wenn wir in dieser Hinsicht so widersprechende Angaben in der Literatur finden, da wir ja niemals vergessen dürfen, daß wir fast durchweg gezwungen sind, bei unseren Studien über die sog. Organspezifität mit mehr oder weniger komplizierten Antigengemischen zu immunisieren, da unsere gebräuchlichsten Methoden entweder eine reinliche Scheidung der einzelnen Partialantigene nicht ermöglichen, oder aber der tierische Organismus eine Reaktion auf chemisch reine Körper versagt.

Auch bei den Erythrocyten, bei denen wir doch schon von Haus aus eine denkbar günstige Isolierung des Antigens in Form der einzelnen Zellen, die durch keine störende Zwischensubstanz verbunden sind, vor uns haben, gelingt also die Gewinnung rein organspezifischer Immunsere nicht oder doch nur unter der Voraussetzung, daß gewisse Bestandteile, wie z. B. die Stromata, für die Immunisierung verwendet werden. Jedenfalls muß für die Vollerythrocyten und auch wohl für einen Teil ihrer Antigene eine gemeinsame Komponente mit den Serumeiweißkörpern angenommen werden, die, auf Grund ihrer strukturellen Eigenschaft, wohl hier wie dort als Träger der Artspezifität fungiert und es praktisch ermöglicht, daß nicht nur mit den Vollerythrocyten und deren einzelnen Partigenen, sondern sogar mit den Serumeiweißkörpern der gleichen Spezies Immunstoffe erzeugt werden können, die mit den Vollerythrocyten und einem Teil ihrer Antigene biologisch in Reaktion zu treten vermögen (Klein).

Daß zwischen den Erythrocyten und dem Serumeiweiß der gleichen Tierespezies engere biologische Beziehungen bestehen, kann, angesichts der engen funktionellen Zusammengehörigkeit von Serum und Erythrocyten, sicher nicht befremden, da man innerhalb des gleichen Organismus mit Recht eine weitgehende Abstimmung der einzelnen Bestandteile gegeneinander erwarten muß. Und in der Tat bestehen derartige biologische bzw. strukturelle Beziehungen nicht nur zwischen den Erythrocyten und dem räumlich eng damit verbundenen Plasma bzw. Serum, sondern auch zwischen Erythrocyten und anderen Organbestandteilen, und man wird solche Beziehungen wohl mit Recht auf die engen Berührungen des Blutes und der Organzellen beim intermediären Stoffwechsel zurückführen dürfen.

Immunbiologisch pflegen sich die gemeinsamen strukturellen Charakterzüge zwischen den Erythrocyten und den anderen Bestandteilen des gleichen Organismus in der Regel dadurch zu äußern, daß cytotoxische Sera der verschiedensten Art, wie Spermotoxine, Antisera gegen Flimmerepithel, Milchantisera usw. eine mehr oder weniger ausgesprochene hämolytische Komponente enthalten, die sich streng spezifisch gegen die Erythrocyten der Tierespezies richtet, deren Zellbestandteile bzw. Sekrete zur Immunisierung gedient hatten, und ein Übergreifen

der Reaktion selbst auf die Erythrocyten nahe verwandter Tierspezies vermissen läßt.

Bei der großen Schwierigkeit, mit der es gelingt, oder besser gesagt, erfahrungsgemäß nicht gelingt, die Organgewebe des tierischen Körpers vollkommen blutfrei zu gewinnen, und angesichts der ausgesprochenen antigenen Wirkung selbst kleinster Blutmengen (Friedberger), lag es denkbar nahe, die hämolytische Wirkung cytotoxischer Sera durch eine solche Beimischung von Blutbestandteilen zu erklären, wenngleich die von den verschiedensten Seiten (Landsteiner, F. Rosenthal u. a.) betonte strenge Artspezifität und der Mangel jeglicher Verwandtschaftsreaktion für viele Fälle eine andere Genese des Hämolysins wahrscheinlich zu machen schienen.

Im allgemeinen erscheint es ja auch, namentlich soweit es sich um die Verimpfung des Organmaterials handelt, durchaus denkbar, daß die Erythrocytenbeimischung als die Ursache der gleichzeitigen hämolytischen Wirkung der cytotoxischen Sera zu gelten hat, und wenn man die experimentellen Daten der in der Literatur niedergelegten einschlägigen Studien einer kritischen Sichtung unterzieht, so gelangt man geradezu zwangsläufig zu der Auffassung, daß für viele Fälle ausschließlich die Erythrocytenbeimischung als die Ursache der hämolytischen Wirkung solcher cytotoxischer Sera angesprochen werden muß, zumal die Hämolysinwirkung sich oftmals als einziger immunisatorischer Effekt zu erkennen gab.

Ich kann aber Landsteiner durchaus beistimmen, daß eine solche Deutung selbstverständlich nur in Frage kommen kann, wenn eine solche Beimischung von Erythrocyten von vornherein denkbar erscheint, nicht aber dann, wenn die Art des Materials oder seine Gewinnung eine solche Beimischung als unmöglich erscheinen läßt. Wenn es also gelingt, durch die Injektion von Milch oder von Flimmerepithelien (v. Dungern) oder durch die Vorbehandlung mit sicher blutfrei gewonnenen Widderspermatozoen (L. Rosenthal) Sera zu gewinnen, die eine starke hämolytische Wirkung gegenüber den artgleichen Erythrocyten aufweisen, so müssen für die Erklärung dieser Erscheinung selbstverständlich andere Momente herangezogen werden, und man wird wohl kaum mit der Annahme fehlgelien, daß eine Antigengemeinschaft zwischen den Erythrocyten und den fraglichen zur Immunisierung verwendeten Körperzellen der gleichen Spezies besteht. In der Tat zeigen ja auch die mit Körperzellen, speziell die mit Widderspermatozoen gewonnenen hämolytischen Amboceptoren eine weitgehende Übereinstimmung mit den durch Hammelerythrocyten selbst erzeugten Antikörpern. Erstere zeichnen sich allerdings durch das Fehlen der sog. heterologen Komponente aus und lassen somit, wie schon erwähnt, ein Übergreifen der Reaktion auf die Erythrocyten des Rindes und selbst auf diejenigen der naheverwandten Ziege vermissen (Rosenthal). Auf diesem Umwege gelingt es also doch noch, eine Antigenkomponente der Hammelerythrocyten zu ermitteln, die sich nur in den Körperbestandteilen des artgleichen Tieres findet und somit doch gewisse Strukturunterschiede in dem sonst so weitgehend übereinstimmenden Aufbau der Hammel- bzw. Ziegenerythrocyten zum Ausdruck bringt.

Daß bei einer so ausgesprochenen Artspezifität der durch artgleiche Organzellen gewonnenen Hämolysine, und angesichts des eben erwähnten völligen Mangels einer Verwandtschaftsreaktion mit den Ziegenblutkörperchen, ein Über-

greifen der Reaktion auf die Erythrocyten des weniger nahe verwandten Rindes unter normalen Bedingungen kaum erwartet werden konnte, versteht sich eigentlich nahezu von selbst, obgleich man allerdings, unter bestimmten Versuchsbedingungen, namentlich bei dem Phänomen des sog. „Amboceptorüberganges“, den Eindruck gewinnt, daß auch zwischen Rindererythrocyten und Widder-spermatozoen zweifellos gewisse Receptorengemeinschaften bestehen, die sich dann allerdings auf ein von der hämolysinbildenden Komponente der Widder-spermatozoen verschiedenes Partialantigen erstrecken müssen.

Die gemeinsame biochemische Struktur zwischen den Erythrocyten einer Spezies und den homologen Spermatozoen, die mutatis mutandis natürlich auch für andere Organzellen der gleichen Spezies Geltung beanspruchen kann, tritt indessen nicht nur bei dem, wenigstens bis zu einem gewissen Grade übereinstimmenden Antikörperbildungsvermögen der beiden Zellgattungen in Erscheinung, sie läßt sich vielmehr auch, entsprechend den Voraussetzungen der Ehrlichschen Lehre über die enge Zusammengehörigkeit von antikörperbildender bzw. -bindender Substanz, durch das sog. Antikörperbindungsvermögen der fraglichen Antigene zum Ausdruck bringen. Bei einer Konkurrenz verschiedener Immunkörperwirkungen sehen wir dabei allerdings stets die Avidität des Hauptantikörpers gegenüber dem Hauptantigen, in unserem Spezialfalle also des Spermolysins gegenüber den homologen Spermatozoen, in den Vordergrund treten, während die hämolytische Partialkomponente durch eine wesentlich geringere Avidität gekennzeichnet erscheint.

Alles in allem ergibt sich auch hier wieder die durchaus verständliche, in der Polyvalenz der Zellantigene begründete Tatsache, daß wir bei der Immunisierung mit den geformten Bausteinen des tierischen Organismus, d. h. mit den Organzellen, keine einfach gebauten, lediglich organ- bzw. zellspezifisch abgestimmte Immunkörper erwarten dürfen, daß diese immunisatorisch erzeugten Reaktionsprodukte des tierischen Körpers vielmehr eine gleiche Vielgestaltigkeit ihrer Wirkung aufweisen müssen oder, je nach der Reaktionsfähigkeit des vorbehandelten Versuchstieres, doch aufweisen können, wie wir sie im strukturechemischen Aufbau des zelligen Antigens nachzuweisen vermögen. Die Ergebnisse der einschlägigen experimentellen Studien weisen dabei, wenigstens soweit die tierischen Erythrocyten in Frage kommen, mit Eindeutigkeit darauf hin, daß auch die Organzellen eines tierischen Organismus strukturechemisch in erster Linie als artspezifisch charakterisiert sind und demnach mit allen Bestandteilen des Organismus der gleichen Spezies, bzw. des gleichen Individuums, übereinstimmende biologische Merkmale zeigen, mag es sich nun um die Serumeiweißkörper oder um die eiweißartigen Antigene der anderen Körperorgane handeln. Neben den Merkmalen der Artspezifität finden wir dann die ausgesprochenen Kennzeichen einer verwandtschaftlichen Struktur und endlich auch gewisse, bei den heute gebräuchlichen Methoden allerdings meist sehr erheblich zurückeretende Struktureigentümlichkeiten, die im Sinne einer Zell- bzw. Organspezifität gedeutet werden müssen, die aber gleichzeitig gewisse funktionsspezifische Strukturen aufweisen und demgemäß auch in gleichartigen Organzellen anderer Tierspezies, und nach den Ergebnissen neuerer Forschungen sogar in den Organantigenen der verschiedensten, weder zoologisch noch biologisch in einem erkennbaren Verwandtschaftsverhältnisse stehenden Tierspezies, nachgewiesen werden können.

## 7. Kapitel.

In meinen Ausführungen über die immunisatorische Gewinnung der Hämolyse, speziell der sog. Hammelhämolyse, habe ich darauf hingewiesen, daß ihre Entstehung keineswegs ausschließlich an die Verimpfung der Hammelerythrocyten gebunden ist, da es, nach den Feststellungen von Klein u. a., auch möglich erscheint, durch die Verimpfung des artgleichen Blutserums ein gegen die homologen Erythrocyten gerichtetes hochwertiges Hämolysin zu erzeugen. Wir haben des weiteren gesehen, daß auch gewisse Zellantigene des tierischen Organismus die Fähigkeit besitzen, im heterologen Versuchstiere (Kaninchen) Hämolyse zu erzeugen, die sich streng spezifisch gegen die Erythrocyten der homologen Tierspezies richten und sich durch eine so absolute Artspezifität auszeichnen, wie wir sie bei den durch Erythrocytenverimpfung gewonnenen Immunhämolyse niemals zu beobachten pflegen.

Haben wir es bei den genannten Beispielen nun auch unzweifelhaft mit einer Wirkung heterologer Antigene zu tun, so handelt es sich doch immerhin um Antigene gleicher Herkunft, bei denen also eine Strukturgemeinschaft und demgemäß eine, wenigstens teilweise, gleichgerichtete antigene Funktion erwartet werden und auch mit dem Begriffe der Antigen-spezifität in Einklang gebracht werden konnte, selbst wenn man den Spezifitätsbegriff in den engen Rahmen der zoologischen bzw. morphologischen Zusammengehörigkeit pressen wollte.

Indessen haben ja bereits Sachs und Morgenroth, auf Grund experimenteller Studien, darauf hingewiesen, daß der Spezifitätsbegriff nicht rein morphologisch oder zoologisch gefaßt werden darf, daß die Ehrlichsche Lehre vielmehr den Begriff einer Spezifität des Receptors formuliert hat, so daß eine Receptoren-gemeinschaft zwischen verschiedenen Antigenen also keineswegs ihre Abkunft von zoologisch oder morphologisch streng zusammengehörigen Individuen erfordert. In der sog. „Mamalianreaktion“ Nutalls fanden sich ja in der Tat bereits Andeutungen von einer Verteilung gemeinsamer Antigene innerhalb der verschiedensten Tierspezies, wenn hier auch zunächst nicht ein so hoher Grad von Gemeinsamkeit erkannt werden konnte, wie dies in den später von Forsmann und seinen Mitarbeitern inaugurierten Studien über die Erzeugung von sog. Hammelbluthämolyse durch die scheinbar heterogensten Bestandteile des tierischen Organismus in Erscheinung trat.

Im Rahmen des Meinungsstreites um den heuristischen Wert der Ehrlichschen Seitenkettentheorie hatte Forsmann, in gemeinsamen Studien mit seinen Mitarbeitern Bang, Flex, Hintze u. a., den Nachweis erbracht, daß es zur Gewinnung von spezifischen Hämolyse gegen Hammelblutkörperchen nicht erforderlich sei, die zur Immunisierung bestimmten Versuchstiere, für den Spezialfall also Kaninchen, mit Hammelblutkörperchen, oder doch wenigstens mit anderen zelligen Bestandteilen aus dem Organismus des Hammels zu impfen, daß der gleiche Immunisierungseffekt, d. h. die Erzeugung von spezifischen Hämolyse gegen Hammelblutkörperchen, vielmehr auch dann erzielt werden konnte, wenn die Versuchstiere mit Organemulsionen, bzw. mit wässrigen Organextrakten des Meerschweinchens vorbehandelt wurden. Ja, es zeigte sich, daß diese, auf so ungewöhnliche Art gewonnenen Hammelhämolyse, die sich in ihrem Wirkungsmechanismus in nichts von den sog. echten, d. h. durch homo-



loge Erythrocyten gewonnenen Hämolysinen unterscheiden, sogar als weit spezifischer gelten mußten, als jene homologen Hämolysine, indem sie wohl die nahe verwandten Ziegenerythrocyten, nicht aber die Erythrocyten des Rindes zu beeinflussen vermochten.

Daß derartige, man darf wohl sagen überraschende Feststellungen, wonach zwei, zoologisch einander so fernstehende tierische Organismen, wie Hammel und Meerschweinchen, in ihren Körperbestandteilen einen Stoff enthielten, der beide Male im Kaninchenorganismus zur Entstehung von Hämolysinen gegen die Erythrocyten der einen Spezies (Hammel) führte, geeignet waren, um an den Grundfesten der Ehrlichschen Lehre von der Kongruenz der Antigene und Antikörper zu rütteln, bedarf wohl kaum einer besonderen Betonung und es entspricht durchaus dem allseitigen Interesse, das die Beobachtungen Forsmanns gefunden haben, wenn wir heute bereits über eine ziemlich umfangreiche Literatur bezüglich der sog. „heterogenetischen Antikörper“ verfügen.

Alle einschlägigen Studien haben nun unter sich und mit den Angaben Forsmanns und seiner Mitarbeiter die Beobachtung gemeinsam, daß sich in den verschiedensten Organen des Meerschweinchens, wie Niere, Hoden, Herz, Gehirn, Leber usw. ein antigener Stoff findet, der zwar in den verschiedenen Organen in unterschiedlicher Menge vorgebildet ist, dessen biologische Wirkung sich aber, ohne Rücksicht auf das Organ, dem er entstammt, stets nach gleicher Richtung bewegt, indem er im Kaninchenorganismus zur Erzeugung von spezifischen Hammelbluthämolysinen führt. Dabei tritt außerdem die eigenartige Tatsache in Erscheinung, daß gerade die Blutkörperchen des Meerschweinchens das zur sog. „heterogenetischen Hämolysinbildung“ gegen Hammelerythrocyten führende Antigen nicht oder doch nicht in biologisch nachweisbarer Menge enthalten, obgleich doch gerade bei den Blutkörperchen der verschiedenen Tierspezies, dank ihren gleichgerichteten funktionellen Aufgaben, eine gemeinsame funktionspezifische Struktur viel mehr den theoretischen Erwartungen entsprochen hätte, als die tatsächlich festgestellte biochemische Strukturgemeinschaft zwischen den Hammelerythrocyten und den verschiedenen übrigen Körperorganen des Meerschweinchens.

Und um eine solche biochemische Strukturgemeinschaft zwischen den Hammelerythrocyten und den fraglichen Organen des Meerschweinchens scheint es sich, entgegen dem Standpunkte Forsmanns, Friedbergers u. a., nach der Auffassung der überwiegenden Zahl der Autoren, doch wohl mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu handeln, wenn auch der lückenlose Beweis dafür heute vielleicht noch nicht als erbracht gelten kann. Als die Träger der gemeinsamen antigenen Funktion kämen dabei, nach dem derzeitigen Standpunkte unserer Kenntnisse, wohl in erster Linie Lipide in Frage, die neuerdings sogar von einzelnen Untersuchern (H. Schmidt) direkt zu den von Forsmann und Bang aus den Hammelerythrocyten isolierten Lipiden in Beziehung gebracht wurden. Jedenfalls handelt es sich, nach den ziemlich allgemein bestätigten Angaben von R. Dörr und seinen Mitarbeitern, um alkohollösliche und dabei stark, ja fast absolut hitzebeständige Organbestandteile, deren isolierte antigene Funktion bis jetzt allerdings noch nicht eindeutig erwiesen ist, wenn sie auch durch die neueren Untersuchungen Landsteiners, welche die Abhängigkeit der antigenen Funktion der fraglichen Lipide von Kuppelungen mit bestimmten, an sich

indifferenten, Eiweißkörpern erwiesen, als höchst wahrscheinlich, ja fast als sicher gelten muß.

Soweit also die Hammelerythrocyten selbst in Frage kommen, müssen in ihnen offenbar zwei, biologisch unterschiedlich charakterisierte, Antigene angenommen werden, von denen das eine, das sog. originäre Antigen, nach den bisherigen Beobachtungen nur in den nativen Erythrocyten nachgewiesen werden kann und hier auch gleichzeitig den Träger der Artspezifität repräsentiert, während der alkohollösliche und hitzebeständige Antigenanteil einen struktur- bzw. organspezifischen Charakter trägt, indem er auch in den übrigen Organen bzw. Körperbestandteilen der homologen Tierspezies (Hammel) nicht angetroffen wird und sich demnach von dem, ebenfalls zur Hämolysinbildung gegen die artgleichen Erythrocyten führenden, homologen Organantigen unterscheidet. Dabei sind allerdings gewisse Übereinstimmungen in der biologischen Wirkung des homologen Organantigens und der sog. „heterogenetischen“, d. h. alkohol- und hitzebeständigen, Komponente der Erythrocyten insofern nicht in Abrede zu stellen, als beide Antigene der Fähigkeit ermangeln, ein Partialhämolysin gegen Rindererythrocyten zu erzeugen.

Was die Frage der Verteilung der gemeinsamen organ- bzw. strukturspezifischen Antigenkomponente in den Hammelerythrocyten, bzw. in den Organen des Meerschweinchens, anlangt, so ließen sich bis jetzt auffallenderweise keinerlei Anhaltspunkte dafür gewinnen, nach welchen Grundsätzen oder biologischen Gesetzen die Verteilung der gemeinsamen Struktur innerhalb der Organe des Meerschweinchens erfolgt ist, wenn auch mit Sicherheit feststeht, daß die Verteilung nicht nach funktionellen Grundsätzen erfolgt sein kann, da es sonst kaum verständlich erschiene, daß bestimmte Teile des hämatopoetischen Systems, z. B. die Leukocyten, das fragliche „heterogenetische Antigen“ enthalten, während bei den Erythrocyten der beiden Tierspezies, wo eine solche Strukturgemeinschaft aus funktionellen Gründen am ehesten zu erwarten war, keine strukturchemischen Berührungspunkte bestehen.

Auch bezüglich der Verteilung des „heterogenetischen Antigens“ innerhalb der verschiedenen Tierspezies konnte bis heute der Nachweis einer erkennbaren Gesetzmäßigkeit nicht geführt werden, vielmehr scheint das Antigen wahllos über die verschiedensten Tierspezies verteilt zu sein, ohne daß diese Tierspezies vielfach die geringsten Berührungspunkte innerhalb des zoologischen Systems zu erkennen gäben. So finden wir unter den Tieren, deren Organe das sog. hammelhämolytische Antigen enthalten, große Säugetiere (Pferd, Esel), Vögel (Huhn), Nagetiere (Meerschweinchen, Maus), und selbst Kaltblüter (Schildkröten) in buntem Gemisch vereinigt, also Tierspezies, bei denen sicher nichts ferner liegt als der Gedanke an eine zoologische oder biologische Verwandtschaft. Die ganze Gruppe, deren einzelne Glieder ich selbstverständlich hier nicht aufzählen kann, ist in den einschlägigen Arbeiten in der sog. „Kaninchengruppe“, deren Repräsentanten das sog. „heterogenetische“, d. h. hammelhämolytische, Antigen in ihren Organen nicht enthalten, gegenüber gestellt. Hier finden wir also als Hauptrepräsentanten das Kaninchen, daneben Rind, Schwein, Hammel, Ziege usw. und endlich auch den Menschen, wobei sich die Zusammengehörigkeit zunächst in dem Fehlen des erwähnten hämolysinbildenden Antigens zu erkennen gibt, gleichzeitig aber auch noch in bestimmten Serumqualitäten der betreffenden Tier-

spezies insofern zum Ausdruck kommt, als nur die Angehörigen der „Kaninchen-gruppe“, vorwiegend allerdings das Kaninchen selbst, zur Bildung der sog. „heterogenetischen“ Hämolyse befähigt erscheinen, während die Angehörigen der Meerschweinchengruppe, nach den bisher vorliegenden Beobachtungen, „heterogenetische“ Hämolyse nicht zu bilden vermögen. Dabei besitzen die beiden Tiergruppen auch noch ein weiteres Unterscheidungsmerkmal insofern, als die bei den verschiedenen Tierspezies bekanntlich in wechselnder Menge vorhandenen Normalhämolyse gegen Hammelerythrocyten bei der sog. Kaninchen-gruppe deutlich heterogenetischen Charakter aufweisen und demgemäß auch mit den Organantigenen aus der Meerschweinchengruppe in Reaktion zu treten vermögen.

So tragen z. B. auch die gegen Hammelblut gerichteten Normalhämolyse in gleicher Weise wie die durch künstliche Immunisierung mit Hammelblut erzeugten Hämolyse des Menschenserums ausgesprochen heterophilen Charakter, stimmen also in ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber den Organantigenen der Meerschweinchengruppe mit den künstlich erzeugten Hammelhämolyse des Kaninchens weitgehend überein. Dabei kann der Nachweis des heterophilen Charakters der Hämolyse entweder durch die Absorption der hämolytischen Amboceptoren mittels gekochter Hammelerythrocyten, bzw. frischer oder gekochter Organemulsionen aus der Meerschweinchengruppe, oder aber mit Hilfe der neuerdings von Sachs und Georgi angegebenen Lipidausflockungsreaktion geführt werden, indem die fraglichen hämolytischen Sera mit Lipidauszügen (Alkoholextrakte) aus den Organen des Meerschweinchens, des Pferdes, des Hundes usw. auf ihr Ausflockungsvermögen geprüft werden.

Es ist bekanntlich H. Sachs und seinen Mitarbeitern Georgi, Guth u. a. gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß die sog. Hammelhämolyse, mögen sie nun mit homologen, frischen oder gekochten Erythrocyten oder aber mit Organ-extrakten bzw. -emulsionen des sog. „heterogenetischen Typus“ (Meerschwein-chentypus) gewonnen sein, außer ihrer hämolytischen Fähigkeit auch noch die Eigenschaft besitzen, mit Lipidauszügen der genannten Organe durch Aus-flockung der Lipide in gleicher Weise zu reagieren, wie wir das bereits bei den von Sachs bzw. Meinicke für die Luesdiagnose angegebenen Lipidausflockungs-reaktionen kennengelernt haben.

Auf technische oder theoretische Einzelheiten der genannten Lipidaus-flockungsreaktionen, die nach ihrer äußeren Erscheinungsform den Präcipitin-reaktionen zuzurechnen sind, kann ich in diesem Zusammenhange natürlich nicht eingehen, ich möchte aber doch darauf hinweisen, daß es von H. Sachs und seinen Mitarbeitern versucht worden ist, das Ausflockungsphänomen der hammel-hämolytischen Immunsera, speziell natürlich der sog. „heterogenetischen Anti-sera“ praktischen Zwecken, vor allem der forensischen Eiweißdifferenzierung bei gekochtem Material dienstbar zu machen, da bei dieser Methode die durch Kochen erzeugte Zustandsspezifität der Eiweißkörper infolge der Hitzebeständigkeit des „für die Differenzierung in Frage kommenden und mit der „heterophilen“ Kom-ponente übereinstimmenden Antigens, nicht störend ins Gewicht zu fallen schien. Nach den bis jetzt vorliegenden Nachprüfungen von Bauer, Gäthgens u. a., die sich mit unseren eigenen Erfahrungen durchaus decken, scheint das Phäno-men der Lipidausflockung indessen zunächst nur problematische Bedeutung be-

ansprechen zu können, da die fragliche Reaktion auf eine Gruppe von Antigenen, nicht aber, wie speziell in foro erforderlich, auf ein ganz bestimmtes einzelnes Antigen, wie etwa Pferdeeiweiß usw., abgestimmt erscheint.

In problematischer Hinsicht möchte ich aber doch auf einige Beobachtungen aufmerksam machen, die mir hinsichtlich der Ermittlung des Charakters der sog. Luesreagine nicht ganz bedeutungslos erscheinen. Es ist wohl ziemlich allgemein bekannt, daß das Serum von Individuen, die an paroxysmaler Hämoglobinurie leiden, so gut wie regelmäßig eine positive Wassermannsche Reaktion ergibt, was zu der Auffassung Veranlassung gab, daß zwischen paroxysmaler Hämoglobinurie und Lues ein genetischer Zusammenhang bestehen müsse. In der Tat scheint es sich bei den Veränderungen des Hämoglobinurikerserums aber doch um ein ganz anderes Phänomen zu handeln, welches mit der Wassermannschen Reaktion offenbar nur die Erscheinungsform, d. h. die Komplementbindung, gemeinsam hat, an sich aber doch gegenüber den Serumveränderungen bei Lues als wesensverschieden gelten muß, obgleich auch hinsichtlich der Ausflockungsreaktionen nach Sachs-Georgi bzw. Meinicke ein Parallelismus zwischen Lues und paroxysmaler Hämoglobinurie besteht. Nun ist aber gerade in neuerer Zeit durch systematische Absorptionsversuche (Burmeister) der Nachweis geführt worden, daß es gelingt, das wassermannpositive Serum des Hämoglobinurikers in ein negativ reagierendes Serum umzuwandeln, wenn man das sog. Kältehämolysin mit Hilfe artgleicher Blutkörperchen absorbiert, während die Vorbehandlung eines wassermannpositiven Syphilitikerserums nach den bis jetzt von uns gemachten Erfahrungen einen Verlust der positiven Reaktion nicht zur Folge hat. Wenn wir auch aus den geschilderten Versuchsergebnissen keine absolut bindenden Schlüsse auf die Bedeutung bzw. Nichtbedeutung der Lues für die paroxysmale Hämoglobinurie ziehen wollen, so zeigen sie uns doch immerhin die Tatsache, daß der Zerfall körpereigener Bestandteile, speziell auch der art- bzw. individuum-eigenen Erythrocyten zur Entstehung von Serumveränderungen führen kann, die ihren Ausdruck in einem Phänomen finden, welches von der typischen für Lues charakteristischen Wassermannschen Reaktion a priori nicht unterschieden werden kann.

Der weitgehende Parallelismus der zwischen der Wassermannschen Reaktion und den Ausflockungsphänomenen besteht, speziell die Neigung des Syphilitikerserums, mit bestimmten Antigenen, wie Pferdeherzextrakten (Meinicke), Extrakten aus Meerschweinchenherzen usw. besonders leicht und intensiv zu flokken, ließ uns daran denken, daß möglicherweise auch zwischen heterogenetischen Flockungsvermögen und Wassermannscher Reaktion gewisse Beziehung ermittelt werden könnten, und veranlaßten uns, in Gemeinschaft mit Burmeister der Frage näher zu treten, ob die Verimpfung von Hammelblut vielleicht auch beim Menschen die Entstehung heterophiler Antikörper und Hand in Hand damit die Entwicklung einer positiven Wassermannschen Reaktion zur Folge haben könnte. An sich schienen ja auch bei dem zur „Kaninchengruppe“ gehörigen Menschen die Voraussetzungen für eine heterogenetische Antikörperbildung gegeben, da in den Organen des Menschen das „heterophile“ hammelhämolytische Antigen fehlt und auch die Normalamboceptoren des Menschenserums heterophilen Charakter besitzen (U. Friedemann). Und in der Tat entsprach der experimentelle Erfolg durchaus den theoretischen Erwartungen, indem es bei

mehreren Patienten einwandfrei gelang, eine ausgesprochene Steigerung des Hämolyseindex gegen Hammelblut zu erreichen und gleichzeitig den heterogenetischen Charakter des Hämolyseindex im Ausflockungsversuch zu ermitteln. Es sei hier besonders betont, daß uns die Ausflockung mit Hilfe der erwähnten Menschenserum nur bei Verwendung der sog. heterophilen Antigene, d. h. also nur mit alkoholischen Auszügen aus den Organen des Meerschweinchens, des Pferdes, des Hundes usw. gelang, während eine Reaktion mit Rinderantigen (Versuchs-anordnung nach Sachs-Georgi) ausblieb. Wir müssen es allerdings zunächst dahingestellt sein lassen, ob es sich bei der negativen Sachs-Georgi-Reaktion unserer Serum nicht um einen Zufallsbefund handelt, da die fraglichen Serum im Verlauf der Vorbehandlung ihrer Spender stark wassermannpositiv geworden waren und diese positive Reaktion auch gegenüber den gebräuchlichen Luesantigenen, also auch gegenüber dem Cholesterin-Rinderherzextrakt von Sachs zu erkennen gaben.

Es wäre natürlich verfrüht, aus den einschlägigen Versuchen, die selbstverständlich noch in den verschiedensten Richtungen einer Ergänzung und weiteren Bestätigung bedürfen, Schlüsse über die Beziehungen zwischen Hämolysewirkung und Wassermannscher Reaktion ziehen zu wollen. Immerhin weisen aber die einschlägigen Versuche daraufhin, daß es sich bei der Entstehung der beiden Phänomene um Stoffe, aller Wahrscheinlichkeit nach lipoiden Charakters, handeln muß, die in ihrem antigenen Vermögen gewisse Strukturgemeinschaften aufweisen.

Die heterogenetischen Antikörper scheinen mir aber auch noch in einer anderen, zunächst allerdings ebenfalls vorwiegend theoretischen Richtung von Bedeutung zu sein, nämlich im Hinblick auf die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen über die Wirkungen cytotoxischer Serum innerhalb des tierischen Organismus. Es ist bekannt, daß es nur bei den wenigsten Organen gelingt, die spezifischen Zellen in einer so günstigen Form für den biologischen Versuch zu verwenden, wie sich dies bei den Erythrocyten, oder besten Falles noch bei den Leukocyten, ermöglichen läßt, daß in vielen Fällen zudem der Nachweis der cytolytischen Wirkung, dank der Eigenart des Antigens, auf kaum überwindbare Schwierigkeiten stößt. Man hat infolgedessen vielfach zu dem Mittel gegriffen, den Tierkörper selbst zum Studium der cytotoxischen Wirkungen heranzuziehen, um aus der Art der, nach Verimpfung des cytotoxischen Serum nachweisbaren, Organveränderungen auf den Umfang der spezifischen Wirkung der betreffenden Serum zu schließen. Indessen stößt man beim Studium der einschlägigen Experimente sehr häufig auf auffallende Unsicherheiten in der Beurteilung der erzielten Effekte, die bald zur Annahme einer streng spezifischen cytotoxischen Wirkung führen, bald die Ablehnung einer so eng begrenzten Wirkungsweise nahezu zwangsläufig fordern. Jedenfalls tritt in den seltensten Fällen eine ausschließliche Wirkung auf das Antigen der Vorbehandlung, also auf bestimmte Organzellen, in Erscheinung, vielmehr erstreckt sich die Wirkung meist auf mehrere Organe gleichzeitig, ohne daß die Stärke der Organveränderungen immer als Gradmesser dafür gelten könnte, welches Organ im einzelnen Falle zur Bereitung des cytotoxischen Serum gedient hatte. Die Gemeinsamkeit der Antigene, die sich also nicht nur auf die Eiweißkörper, sondern auch auf die lipoidartigen Antigene erstreckt, bringt es bei der gebräuchlichsten Art der Immunserumbereitung

durch Organemulsionen, ganz von selbst mit sich, daß die Immunsera, entsprechend der Vielheit der Partialantigene, auch eine erhebliche Polyvalenz ihrer Wirkung zeigen, ohne daß sich die Wirkung der verschiedenen Immunsera jedoch auch bei gleichartiger Vorbehandlung der Versuchstiere stets in derselben Richtung zu bewegen brauchte. Man hat es allerdings versucht, durch Einhaltung eines speziellen Immunisierungsmodus, z. B. durch langdauernde Immunisierung mit Organzellen (Joannovicz), oder durch Verimpfung der sog. Nucleoproteine der Organzellen, Immunsera von ausgesprochen organotoxischem Charakter herzustellen, ohne daß die fraglichen Versuche jedoch zu den erhofften Erfolgen geführt hätten. Speziell durch die Verimpfung der Nucleoproteide ist es allerdings gelungen, die Entwicklung der meist als störend empfundenen hämolytischen Nebenwirkung hintanzuhalten, doch ließen die fraglichen Immunsera auch gleichzeitig jede andere cytotoxische Wirkung vermissen.

Im Gegensatz zur vielfach mangelnden organspezifischen Wirkung der cytotoxischen Sera, speziell auch der Immunhämolysine, wird fast durchweg der artspezifische Charakter dieser Antisera betont, wenn es auch keineswegs an Beobachtungen fehlt, die ein Übergreifen der Reaktion auf andere, keineswegs artverwandte Tierspezies als sicher erscheinen lassen. Bei genauerer Betrachtung der Versuchsbedingungen handelt es sich dabei dann meist um Tiere, die auf Grund ihrer Zugehörigkeit zum sog. „Meerschweinchentypus“ mit dem Antigen der Vorbehandlung durch gewisse Strukturgemeinschaften verbunden sind. Es kann also nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse z. B. nichts Befremdendes haben wenn das Serum eines mit Hammelblut geimpften Kaninchens auch auf Hund, und Meerschweinchen oder ein mit Pferdeniere hergestelltes Kaninchenimmunserum ebenfalls auf den Hund oder auf den Hammel toxisch wirkt.

Der Angriffspunkt der verschiedenen Sera wird allerdings, je nach Lage der Vorbedingungen bei der Immunisierung von Fall zu Fall ein anderer sein und auch in der Verschiedenartigkeit des Krankheitsbildes und der anatomischen Veränderungen zum Ausdruck kommen müssen. Verwenden wir also zur Herstellung des cytotoxischen Immunserums beim Kaninchen etwa die Blutkörperchen des Hundes, so werden wir bei intravenöser Injektion bestimmter Mengen stets einen akuten tödlichen Schock auftreten sehen, der auf einer rein toxischen Wirkung beruht und nach dem Krankheitsbild und anatomischen Kriterien (mangelnde Gerinnbarkeit des Blutes, Enteritis anaphylactica usw.) (Schittenhelm) zur echten Anaphylaxie gerechnet werden muß.

Die typische Wirkung auf das hämatopoetische System tritt also gegenüber der akut toxischen Wirkung in den Hintergrund. Die reine Wirkung auf die hämatopoetischen Organe tritt dagegen mit voller Deutlichkeit dann in Erscheinung, wenn wir die akut toxische Wirkung des Serums, entweder durch die Darreichung untertödlicher Dosen, oder durch eine andere Applikationsart, auszuschalten vermögen. So sehen wir bei subcutaner Darreichung genügend wirksamer Dosen ein schweres Krankheitsbild auftreten, das „charakterisiert ist durch die Auflösung der roten Blutkörperchen, die zunächst zur Hämoglobinämie und in weiterer Folge zu einer schweren progressiven Anämie führt“ (Kraus und Sternberg). Ja, es bildet sich im weiteren Verlauf sogar ein Krankheitsbild aus, welches durch das Auftreten von Hämoglobinurie und Ikterus weitgehend an die

paroxysmale Hämoglobinurie erinnert und hämatologisch das Bild einer schweren Anämie bietet. Übersteht das Versuchstier die schwere Erkrankung, so setzt dann eine ausgesprochene reparatorische Tätigkeit des hämatopoetischen Systems ein, die von einer Neubildung von Erythrocyten (Auftreten von Normoblasten usw.) begleitet ist, wie denn die Darreichung schwacher Dosen des Hämolysins überhaupt stets im Sinne einer verstärkten Hämatopoese wirkt und demgemäß auch schon mehrfach, speziell von der französischen Schule, zu therapeutischen Zwecken bei schweren Anämien empfohlen worden ist. Die sekundäre Nebenwirkung des Hämolysins auf die übrigen Körperorgane ist dabei meist nur eine geringere und, gerade beim Hunde, offenbar vielfach eine mehr mechanisch bedingte, da gerade die gegen Hunderythrocyten gerichteten Immunsera des Kaninchens in vitro vielfach eine ausgesprochene agglutinatorische Wirkung erkennen lassen und auch in vivo erhebliche Stauungen innerhalb der Organe herbeizuführen vermögen. Diese Stauungen können dann, nach mehreren Angaben in der Literatur (Pearce) unter Umständen sogar erhebliche Grade annehmen und in den peripheren Partien mancher Organe, namentlich in der Leber, Veranlassung zu ausgedehnten Nekrosebildungen werden. Es ist infolgedessen schon mehrfach die Frage aufgeworfen worden, ob die bei schweren Anämieformen auftretenden Lebernekrosen, speziell die bekannten Lebernekrosen bei perniziöser Anämie, möglicherweise ihre Entstehung ebenfalls einer Wirkung von Hämagglutininen, für den Spezialfall allerdings einer Wirkung der heute noch vielfach umstrittenen Autohämagglutinine, zu verdanken hätten, obgleich es doch, mit Ausnahme der paroxysmalen Hämoglobinurie, bis heute nicht gelungen ist, in vitro den Nachweis für die Entstehung von Autoantikörpern mit Sicherheit zu führen.

Ein solches, gegen Hunderythrocyten gerichtetes Immunsereum würde indessen seine Wirkung keineswegs nur auf den Organismus bzw. speziell auf das hämatopoetische System, des artigen Tieres beschränken, sondern ohne Zweifel auch ein Übergreifen auf andere Tierspezies erkennen lassen. Namentlich bei einer Verimpfung auf das Meerschweinchen oder gar auf den Hammel wäre mit einer sicheren toxischen und, soweit der Hammel in Frage kommt, wohl auch mit einer blutzerstörenden Wirkung zu rechnen, da die gegen Hunderythrocyten gerichteten Kaninchenimmunsere nach unseren Erfahrungen durchweg eine ausgesprochene hämolytische Wirkung gegen Hammelerythrocyten entfalten, welche das homologe Hämolysin sogar durchweg an Stärke übertrifft. Die Hunderythrocyten enthalten also, in Übereinstimmung mit den homologen Organantigenen und im Gegensatz zu den Erythrocyten des Meerschweinchens, eine „heterophile“ Antigenkomponente, die zur Bildung eines spezifischen Hammelhämolysins beim Kaninchen führt.

Im Meerschweinchen darf also der Angriffspunkt für ein solches gegen Hunderythrocyten gerichtetes Hämolysin wohl ebensowenig wie für das bekannte, für Meerschweinchen besonders toxische, Hammelhämolysin an den Erythrocyten des Meerschweinchens gesucht werden, da diese erfahrungsgemäß die sog. „heterophile“ Antigenkomponente vermissen lassen. Wo allerdings der Angriffspunkt jener eigenartigen primär-toxischen Wirkung mancher Immunsere zu suchen ist, ließ sich bis heute noch nicht mit absoluter Sicherheit entscheiden, wenn auch gerade die Studien über die sog. heterogenetische Antikörperbildung einen wesentlichen Teil zur Klärung der schwebenden Fragen beigetragen haben.

Ich komme damit zur Besprechung eines Phänomens, welches in der sog. Anaphylaxieära vielfach die Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat und lange Zeit den Gegenstand einer lebhaften Diskussion in der immunitätswissenschaftlichen Literatur bildete. Es handelt sich um das Phänomen der sog. „Antiserum-Anaphylaxie“ (Friedberger) bzw. der sog. „primären Toxizität der Antisera“ (Dörr und Moldavan, Dörr und Weinfurter u. a.), das zuerst beim Studium der sog. passiven Anaphylaxie beobachtet wurde.

Bekanntlich läßt sich die durch aktive Präparierung des Meerschweinchens mit genuinen Eiweißkörpern erzeugte Anaphylaxie mit Hilfe des Serums auf artgleiche, unvorbehandelte Tiere übertragen und durch Injektion des Antigens auch beim passiv präparierten Tiere akut auslösen. Die passive Übertragung des anaphylaktischen Zustandes von Tier zu Tier gelang nun mit größter Regelmäßigkeit, fast ohne Rücksicht auf das Antigen der Vorbehandlung, und zwar nicht nur mit dem Serum des artgleichen Meerschweinchens, sondern auch mit dem Serum eines in gleicher Weise mit genuinen Eiweißkörpern vorbehandelten Kaninchens. Dabei ließ das Kaninchenserum trotz der Vorbehandlung mit protoplasmatischen Substanzen im allgemeinen keine erhöhte Giftigkeit gegenüber den Meerschweinchen erkennen. Nur bei den mit Hammeleiweiß, speziell mit Hammelerythrocyten, vorbehandelten Kaninchen trat eine so erhebliche, von der Antigenzufuhr in weitem Maße abhängige, Giftigkeit des Serums in Erscheinung, daß schon kleinste Bruchteile eines sonst absolut unwirksamen Volumens genügten, um die Versuchstiere (Meerschweinchen) im akuten anaphylaktischen Schock zu töten und somit die üblichen passiven Übertragungsversuche illusorisch zu machen.

Friedberger betrachtete dieses Phänomen der von ihm so genannten „Antiserum-Anaphylaxie“ als einen Spezialfall der passiven Anaphylaxie und glaubte ihm Allgemeingültigkeit für alle Antigene zuerkennen zu müssen. Es ist indessen schon sehr frühzeitig von den verschiedensten Seiten (Biedl und Kraus, Dörr, Graetz u. a.) darauf aufmerksam gemacht worden, daß eine so allgemeine Gültigkeit des Phänomens, wie sie Friedberger anzunehmen geneigt war, nicht in Frage kommen konnte. Dabei wurde Friedberger gegenüber mit Recht betont, daß die unterschiedliche Toxizität, wie sie bei den Pferdeantisera einerseits und bei den Antihammelseris, speziell bei den Hammelbluthämolysinen andererseits beobachtet wurde, nicht durch quantitative Verhältnisse erklärt werden konnte, daß es sich vielmehr um prinzipielle Differenzen handeln mußte, die ihren Grund in der verschiedenartigen antigenen Wirkung der jeweils zur Vorbehandlung benutzten protoplasmatischen Substanzen zu haben schienen. Einzelne Autoren, wie Biedl und Kraus, waren sogar geneigt, das Phänomen der primären Toxizität der Hammelbluthämolysine als eine Erscheinung sui generis von der eigentlichen passiven Anaphylaxie zu trennen, da sie im anatomischen Bilde der Hämolysinvergiftung und der aktiven bzw. passiven Anaphylaxie, namentlich hinsichtlich bestimmter Kriterien, wie Lungenblähung, Ungerinnbarkeit des Blutes usw., prinzipielle Unterschiede feststellen zu können glaubten.

Auf die interessanten Einzelheiten der lebhaften Diskussion über die Antiserum-Anaphylaxie kann ich im Rahmen dieser Abhandlung leider nicht eingehen, ich möchte aber doch zusammenfassend hervorheben, daß das genannte Phänomen, das sich mehr und mehr als an die Vorbehandlung der Kaninchen mit



ganz bestimmten Antigenen gebunden erwies, einer restlosen Erklärung ganz erhebliche Schwierigkeiten bereitete und zur Aufstellung der kompliziertesten Theorien Anlaß gab, ohne daß jedoch eine der verschiedenen Theorien eine befriedigende Lösung des Rätsels zu bringen vermochte. Der Tatsache am nächsten kamen dabei zweifellos jene Theorien, welche in dem Artunterschied des Antigens die Ursache für dessen wechselnde Fähigkeit erblickten, eine Steigerung der Giftigkeit des Kaninchenserums herbeizuführen, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß die Auffassung von Biedl und Kraus, wonach die primäre Toxizität des Antigens in einem kausalen Zusammenhang mit seiner giftsteigernden Wirkung stehen sollte, der tatsächlichen Grundlage entbehrte.

An der Hand der durch zahlreiche Versuche ausgebauten Lehre Forsmanns über die Entstehung der sog. heterogenetischen Hämolysine dürfte eine theoretische Erklärung der interessanten Erscheinung, daß gerade die gegen Hammel eiweiß gerichteten Immunkörper, ganz speziell die sog. Hammelhämolysine, eine so ausgesprochene giftige Wirkung gegenüber den Meerschweinchen zu entfalten vermochten, kaum mehr auf besondere Schwierigkeiten stoßen, zumal uns die einschlägigen Versuche gezeigt haben, daß eine primäre Toxizität der Immunsera gegenüber dem Meerschweinchen tatsächlich eben doch nur mit Antigenen ganz bestimmter Herkunft erzeugt werden kann, daß also eine Allgemeingültigkeit im Sinne Friedbergers nicht in Frage kommt. Im wesentlichen handelt es sich dabei um jene Organantigene, die den Angehörigen der sog. Meerschweinchen-Gruppe entstammen, die also, ebenso wie die Organe des Meerschweinchens selbst, eine Antigenkomponente enthalten, welche im Kaninchenorganismus die Entstehung von spezifischen Hammelhämolysinen veranlaßt und somit eine weitgehende Übereinstimmung mit dem in gleicher Richtung wirksamen Partialantigen der Meerschweinchenorgane erkennen läßt. Es mag an sich dahingestellt bleiben, ob zwischen den Antigenkomponenten der Meerschweinchenorgane und der übrigen zur heterogenetischen Hämolysinbildung führenden tierischen Antigene eine absolute Übereinstimmung in der biochemischen Struktur besteht; sie besteht aber jedenfalls nach den Ergebnissen der einschlägigen experimentellen Studien insoweit, daß praktisch von einer Receptorengemeinschaft im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie gesprochen werden kann und alle Vorbedingungen für ein Übergreifen der Immunkörperreaktion auf die Antigene des Meerschweinchenorganismus gegeben erscheinen, wenn anders das Antigen der Vorbehandlung nachweisbar die „heterophile“, zur Entstehung von Hammelhämolysinen führende Komponente enthält. Was den Wirkungsmechanismus der sog. heterogenetischen Immunsera anlangt, so handelt es sich dabei offenbar um gleiche Vorgänge wie bei den mit Meerschweineiweiß hergestellten, für das homologe Tier bekanntlich ebenfalls hochtoxischen Antiseris, indem es, hier wie dort, zur Entwicklung eines anaphylaktischen Schocks kommt, bei dem der anaphylaktische Reaktionskörper nach Art der passiven Anaphylaxie mit dem vom Kaninchen stammenden Immunserum eingeführt, das Antigen aber aus dem Körpermaterial des Versuchstieres selbst (Meerschweinchen) geliefert wird.

Ich will hiermit das interessante Gebiet der „Antiserum-Anaphylaxie“ verlassen, um mich zunächst der Beantwortung der Frage zuzuwenden, ob und welche Nutzenanwendung die bisher auf experimentellem Wege gewonnenen Kenntnisse von den Hämolysinen auf dem Gebiete der praktischen Medizin gefunden haben.

## 8. Kapitel.

Die umfassenden Studien auf dem Gebiete der Immnhämolsine, über die ich in meinen vorausgehenden Ausführungen in großen Zügen berichten konnte, haben uns also als wesentliches Ergebnis zunächst die Erkenntnis vermittelt, daß es auf dem Wege der künstlichen Immunisierung gelingt, im tierischen Organismus die Bildung von Hämolsinen gegen bestimmte Erythrocytenarten auszulösen, wenn einer Tierspezies A die Erythrocyten einer artfremden Tierspezies B parenteral zugeführt werden. Dabei bildete jedoch keineswegs gerade die Verimpfung der Erythrocyten die unerläßliche Vorbedingung für das Entstehen der Immnhämolsine, wir haben vielmehr gesehen, daß auch blutfreie Körperzellen bzw. Drüsensekrete zur immunisatorischen Erzeugung von Hämolsinen gegen die artgleichen Erythrocyten verwendet werden können, ja daß selbst mit Hilfe der heterogensten Organantigene spezifische, allerdings stets nur auf eine bestimmte Erythrocytenspezies, nämlich auf die Hammelerythrocyten, eingestellte Immnhämolsine gewonnen werden konnten. Es muß allerdings gleich hervorgehoben werden, daß die letztgenannte Beobachtung, d. h. die sog. „heterogenetische Hämolsinbildung“, bisher einzig in ihrer Art dasteht, daß also ein paralleler Vorgang für die Erythrocyten einer anderen Tierspezies als des Hammels nicht ermittelt werden konnte.

Die Voraussetzung für eine Entstehung der Hämolsine, mochten sie nun mit bestimmten Erythrocytenarten oder mit homologen bzw. „heterophilen“ Organantigenen gewonnen werden, blieb also stets die Verimpfung der fraglichen Antigene in eine zweite Tierspezies, welche nicht in verwandtschaftlichen Beziehungen mit der antigenspendenden Tierspezies stehen, in ihren Körperbestandteilen aber auch keine Strukturgemeinschaften mit den Antigenen der Vorbehandlungen erkennen lassen durfte. Auch hinsichtlich der toxischen Wirkung der fraglichen Immnhämolsine war es im wesentlichen erforderlich, daß artfremde Tiere zum Studium der Immunkörperwirkung herangezogen wurden, wenn sich die Wirkung auch vielfach auf die verschiedensten, zoologisch nicht nachweislich zusammengehörigen Tierspezies erstreckte. Allerdings handelt es sich hier um eine Beobachtung von mehr problematischer Bedeutung, welche namentlich für die von französischer Seite vorgeschlagene therapeutische Verwendung der Immnhämolsine kaum ins Gewicht fallen dürfte.

Leider erwiesen sich aber die Wirkungen der Immnhämolsine auch innerhalb des gleichen tierischen Organismus keineswegs als so absolut organspezifisch, daß nur die Erythrocyten, oder doch wenigstens nur das hämatopoetische System an sich angegriffen wurde, es konnte vielmehr meist ein mehr oder weniger ausgesprochenes Übergreifen der Reaktion auf andere Organe des gleichen Individuums festgestellt werden, so daß eine therapeutische Verwendung der gebräuchlichen Immnhämolsine möglicherweise eine große Gefahr von unerwünschten, schädlichen Nebenwirkungen in sich schließen und sich demgemäß ganz von selbst verbieten mußte. Immerhin haben uns aber die einschlägigen Studien die Erkenntnis vermittelt, daß es unter dem Einfluß der cytotoxischen Wirkung der Immnhämolsine im tierischen Organismus klinisch und anatomisch zur Entstehung von Krankheitsbildern kommen kann, wie wir sie auch unter natürlichen Verhältnissen in der menschlichen Pathologie zu beobachten vermögen.

Es lag demnach denkbar nahe, auch für die Pathogenese gewisser menschlicher, speziell auf das hämatopoetische System beschränkter Erkrankungen einen ähnlichen Entstehungsmechanismus anzunehmen wie für die experimentell erzeugten Veränderungen am Blute bzw. an den hämatopoetischen Organen der Versuchstiere, und es bedurfte zur Schließung der Beweiskette offenbar nur des Nachweises, daß auch art- bzw. individuumgleiche Erythrocyten im tierischen bzw. menschlichen Organismus die gleiche antigene Wirkung zu entfalten vermochten, wie wir sie bei artfremden, tierischen Substanzen kennengelernt hatten. Es handelt sich also um nichts Geringeres, als um die experimentelle Beweisführung, daß es unter bestimmten Voraussetzungen, wie Infektionen, Gewebszerfall usw., auch innerhalb des homologen Organismus zur Entwicklung von Iso- bzw. Autolysinen, oder aber zur Entwicklung von Iso- bzw. Autoagglutininen, und durch diese Iso- bzw. Autoantikörper, wiederum in einem circulus vitiosus, zur Entstehung von schweren Krankheitsprozessen kommen kann, zu deren Feststellung dann eben das Auftreten der fraglichen Isoantikörper Verwendung finden könnte.

Ich habe in meinen Ausführungen schon mehrfach darauf hingewiesen, daß auch die tierischen Erythrocyten in ihrer biochemischen Struktur vorwiegend Artcharakter erkennen lassen und demnach auch mit den Antigenen der übrigen Körperorgane, vor allem auch des homologen Serums, gewisse gemeinsame Charakteristika aufweisen, daß sie aber doch gleichzeitig eine unverkennbare, wenn auch im allgemeinen zurücktretende, organspezifische Struktur erkennen lassen, die gegenüber den übrigen Körperbestandteilen, namentlich gegenüber dem Serum, ausreichend differenziert erscheint, um auch innerhalb des homologen, oder doch wenigstens innerhalb des artgleichen Organismus eine antigene Wirkung entfalten zu können.

Es ist das Verdienst von Ehrlich und Morgenroth, auf experimentellem Wege den prinzipiellen Beweis erbracht zu haben, daß es durch Verimpfung artgleicher Erythrocyten gelingt, im tierischen Organismus (Ziege) die Entwicklung von Isolysinen usw. zu bewerkstelligen, die ihre Wirkung auf die Erythrocyten zwar nicht aller, aber doch der meisten Individuen der gleichen Spezies zu entfalten vermögen, die aber andererseits jede Wirkung auf die Erythrocyten des vorbehandelten Tieres vermissen lassen. Schon die Versuche von Ehrlich und Morgenroth hatten indessen erkennen lassen, daß es für die Erzeugung der Isolysine offenbar bestimmter Struktureigentümlichkeiten der Erythrocyten bedarf, da die Herstellung der Isoantikörper zunächst nur mit lackfarbenem, strukturchemisch also unzweifelhaft verändertem, Blute gelang und zudem eine einheitliche Wirkung auf alle artgleichen Erythrocyten nicht erzielt werden konnte.

Der strukturchemische Unterschied, wie er für den Spezialfall des Experimentes durch die Hämolyse des zur Verimpfung bestimmten Blutes herbeigeführt wurde, besteht im übrigen nach den einschlägigen Untersuchungen Landsteiners, die durch die Beobachtungen v. Dungerns und seiner Mitarbeiter H. Hirschfeld und Brockmann bekanntlich eine vollinhaltliche Bestätigung fanden, auch unter natürlichen Verhältnissen in so ausgesprochenem Maße, daß innerhalb der einzelnen Tierspezies wieder verschiedene Gruppen strukturchemisch zusammengehöriger Individuen festgestellt werden können. Zur Identifizierung dieser einzelnen Gruppen können entweder die auf künstlichem Wege

gewonnenen Hämolyse bzw. Hämagglutinine, oder aber auch die im Serum der einzelnen Individuen in wechselnder Menge feststellbaren Isolyse bzw. Isoagglutinine herangezogen werden, wobei es dann nach den, prinzipiell auch von den genannten Autoren bestätigten Feststellungen Landsteiners gelingt, in den tierischen, speziell aber auch in den menschlichen Erythrocyten zwei Hauptstrukturen A und B festzustellen, die sich derart auf die einzelnen Individuen verteilen, daß die fraglichen Erythrocyten bald die Struktur A und B, bald auch beide Strukturen, oder aber auch keine der beiden Strukturen erkennen lassen. Im ganzen entstehen also auf diese Weise vier verschiedene Strukturen, die sowohl durch eine unterschiedliche antigene Funktion der fraglichen Erythrocyten wie durch ihr spezifisches Verhalten gegenüber den entsprechenden Isolyse bzw. Isoagglutininen des Serums in Erscheinung treten. Als Grundregel ist dabei die immer wiederkehrende Tatsache festzustellen, daß die Receptorenstruktur des körpereigenen Erythrocyten mit den Isolyse bzw. Isoagglutininen des homologen Serums nicht übereinstimmen, daß also die Voraussetzungen für eine Wirkung der Isoantikörper gegenüber den Geweben des eigenen Organismus in der Regel nicht gegeben sind, wenn auch unter besonderen Bedingungen, die wir heute allerdings noch keineswegs kennen, prinzipiell mit der Möglichkeit einer Autoantikörperbildung gerechnet werden muß.

Soweit die Erythrocyten in Frage kommen, ist eine Autoantikörperbildung bisher bekanntlich nur bei der sog. paroxysmalen Hämoglobinurie beobachtet worden, wo es nach den heute so gut wie allgemein anerkannten Feststellungen von Donath und Landsteiner zur Entwicklung eines besonders charakterisierten Hämolyse kommt, das zu seiner Verankerung an die homologen Erythrocyten zunächst der Einwirkung niedriger Temperaturen bedarf und demgemäß seine schädigende Wirkung in der Regel nur im Anschluß an Abkühlungen des Körpers zu entfalten vermag. Bezüglich des Kältehemolyse erscheinen im übrigen auch die Strukturunterschiede der verschiedenen Erythrocytenspezies im wesentlichen verwischt zu sein, da seine Absorption aus dem Serum nicht nur vermittelt der Erythrocyten des Kranken, sondern auch mit den Erythrocyten der verschiedensten normalen Individuen gelingt, wenn auch die Affinität des Autohemolyse zu den homologen Erythrocyten bei weitem am stärksten ausgeprägt erscheint.

Hinsichtlich des Entstehungsmodus des Autohemolyse der paroxysmalen Hämoglobinurie sind unsere Kenntnisse auch heute noch denkbar lückenhaft. Wir wissen zwar, daß es sich dabei zunächst um eine primäre Schädigung der peripheren Gefäße handelt, die auch bei manchen Tieren mit nahezu gleichem Erfolge experimentell, d. h. durch starke Abkühlung des tierischen Körpers, reproduziert werden kann, ohne daß uns aber die einschlägigen klinischen und experimentellen Studien sichere Anhaltspunkte zu verschaffen vermochten, warum in diesen Fällen die gewöhnlichen regulatorischen Vorrichtungen des Organismus versagen und die Entwicklung eines solchen circulus vitiosus, wie es die Ausbildung eines die eigenen Körperbestandteile zerstörenden Hämolyse darstellt, zulassen. Ich habe schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß der Lues eine bedeutsame Rolle für die Entstehung der paroxysmalen Hämoglobinurie beigemessen wird, da die Sera der fraglichen Kranken fast regelmäßig eine positive Wassermannsche Reaktion ergeben und zudem auch bei manchen Fällen

von Lues, speziell bei Paralyse usw., sog. Kältehämolysine im Serum gefunden werden (Landsteiner). Ob tatsächlich ein solcher genetischer Zusammenhang zwischen paroxysmaler Hämoglobinurie und Lues besteht, muß nach den oben erwähnten Absorptionsversuchen von Burmeister doch recht zweifelhaft erscheinen, wenn auch nicht in Abrede gestellt werden kann, daß die Lues meist von mehr oder weniger ausgeprägten sekundären Anämien begleitet ist.

Schwere Anämien sind allerdings meist durch das Auftreten stärker entwickelter Hämolysine bzw. Hämagglutinine charakterisiert, so daß man durchaus geneigt sein könnte, diesen Isoantikörpern eine pathognomonische Bedeutung zuzuerkennen. Und es fehlt in der Literatur ja auch keineswegs an Stimmen, die die Entwicklung von Isoantikörpern, speziell von Isolysinen und Isoagglutininen, als den Ausdruck von Krankheitsprozessen innerhalb des Organismus aufgefaßt wissen wollen und selbst einer diagnostischen Verwertung der Isolysine bzw. Isoagglutinine das Wort reden zu müssen glauben. Es sei indessen darauf hingewiesen, daß die Isolysine bzw. Isoagglutinine des menschlichen und tierischen Körpers keineswegs nur einen Bestandteil des Serums erkrankter Individuen darstellen, daß sie vielmehr auch im Blute normaler Individuen gefunden werden und demnach wohl als ein physiologischer Bestandteil des Serums gelten können (Landsteiner), wenn auch natürlich nicht in Abrede gestellt werden kann, daß der Ablauf pathologischer Prozesse innerhalb des Organismus unzweifelhaft zu einer Steigerung der Isoantikörperbildung Veranlassung geben kann und auch bei vielen Fällen, z. B. bei Anämien, zweifellos zu einer Steigerung Anlaß geben wird. Dabei darf für die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse aber vor allem nicht außer acht gelassen werden, daß es nach Lage der Verhältnisse, wie sie sich aus der Verteilung der biochemischen Strukturen innerhalb der verschiedenen Erythrocytengruppen ergeben, stets von Bedeutung sein wird, ob bei den einschlägigen Versuchen auch die für den Nachweis der Isoantikörper strukturell gerade erforderlichen Erythrocytengruppen Verwendung gefunden haben, da nur bei entsprechender Kongruenz zwischen den Receptoren der jeweils verwendeten Erythrocyten und des auf seinen Isoantikörpergehalt zu prüfenden Serums eine entsprechende Reaktion erwartet werden darf. Das Ausbleiben einer Reaktion gegenüber der einen oder anderen Erythrocytenspezies darf also keineswegs immer a priori mit Sicherheit im Sinne eines Fehlens der Isoantikörper gedeutet werden, wie dies in früherer Zeit, wo die Strukturunterschiede zwischen den verschiedenen Erythrocyten der gleichen Art noch unbekannt waren, offenbar häufiger geschehen ist und demgemäß wohl auch zu der irrtümlichen Auffassung geführt hat, daß die Isoantikörper, speziell die Isolysine und die Isoagglutinine, im Serum normaler Individuen nicht ausgebildet seien.

Wenn sich nun auch die Hoffnung auf eine diagnostische Verwertung der Isolysine bzw. Isoagglutinine, namentlich soweit die Erkennung und Abgrenzung gewisser Krankheitsbilder in Frage kommt, als trügerisch erwiesen hat, so haben die Studien der Isoantikörper des Blutes heute doch noch in anderer Richtung eine praktische Bedeutung gewonnen, insofern gerade diese Studien neuerdings vielfach für die Fragen der Bluttransfusion als unerlässlich angesehen werden. Es ist ja bekannt, daß auch die Transfusion des artgleichen Blutes, wie sie heute vielfach zur Behebung der Folgen akuter Blutverluste oder zur therapeutischen

Beeinflussung schwerer essentieller Anämien Verwendung findet, keineswegs immer als gefahrlos für den Blutempfänger gelten kann, daß vielmehr auch die parenterale Zufuhr des artgleichen Blutes von mehr oder weniger starken Schockwirkungen begleitet sein kann, wie sie aus der Ära der Transfusion tierischen Blutes in unangenehmer Erinnerung geblieben sind. Angesichts der Erfahrungen, wie sie bei der Transfusion des tierischen Blutes gewonnen worden sind, und namentlich im Hinblick auf die weitgehende Übereinstimmung der beide Male beobachteten Erscheinungen lag es nahe, die Ursache für solche Schockwirkungen ebenfalls in einer wechselseitigen ungünstigen Beeinflussung der bei der Transfusion in Berührung kommenden Blutarten zu suchen, zumal ja die Untersuchungen von Landsteiner, v. Dungern und Hirschfeld, Brockmann u. a. den Beweis erbracht haben, daß in den Strukturdifferenzen der Erythrocyten der verschiedenen Individuen die Voraussetzungen für eine ungünstige wechselseitige Beeinflussung und ihre anaphylaktischen Folgezustände durchaus gegeben sein können. Es bedarf also einer denkbar sorgfältigen Auswahl der für die Transfusion erforderlichen Serumspender, wenn anders eine schwere Schädigung der Empfänger mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit vermieden werden soll. Unter den mannigfachen Vorschlägen, die für die Auswahl geeigneter Blutspender gemacht worden sind, steht ohne Zweifel die Prüfung des Spender- bzw. Empfängerblutes auf Isolysine bzw. Isoagglutinine mit an erster Stelle, und wir haben uns selbst an der Hand systematischer Untersuchungen, die wir an den zur Transfusion bestimmten Kranken unserer Anstalt auf speziellen Wunsch des Operateurs (Dr. Öhlecker) ausgeführt haben, davon überzeugen können, daß nach dem Ausfall der Reagensglasversuche doch weit häufiger mit einer störenden Interferenz der Isoagglutinine bzw. Isohämolysine gerechnet werden muß, als wir ursprünglich angenommen hatten. In weitaus den meisten Fällen geht der störende Einfluß von dem Serum der anämischen Empfänger aus, da sich hier meist stark wirksame Isohämolysine bzw. Isoagglutinine, die auf die Erythrocyten der verschiedensten Spender lytisch oder agglutinierend einwirken, nachweisen lassen, wenn wir natürlich auch über genügend Beobachtungen verfügen, wo umgekehrt der ungünstige Einfluß auf die Erythrocyten des Empfängers von den im Spenderserum enthaltenen Isoantikörpern ausging oder aber sogar eine wechselseitige Beeinflussung der beiden Blutarten festzustellen war. Es empfiehlt sich nach unserer Auffassung aus theoretischen Erwägungen, solche Spender, deren Erythrocyten einer Beeinflussung durch das Serum des Empfängers unterliegen, ebenso von einer Verwertung für die Transfusion auszuschließen, wie Spender, deren Serum in nachweisbarer Menge Isoantikörper für die Erythrocyten des Empfängers enthält. Es können indessen immerhin zwangsläufig Verhältnisse eintreten, die das längere Suchen nach einem geeigneten Spender nicht gestatten und demgemäß gelegentlich auch zur Verwendung von Spendern zwingen, deren Blut nach dem Ausfall der Reagensglasversuche als ungeeignet zu gelten hätte. Die praktischen Ergebnisse bei der Transfusion haben indessen gelehrt, daß die Toleranz des menschlichen Organismus gegenüber den zur Transfusion verwendeten Blutsorten keineswegs immer dem Ausfall der Reagensglasversuche parallel geht, daß vielmehr auch solche Blutsorten, welche nach dem Reagensglasversuch als nicht einwandfrei zu gelten hätten, ohne Störungen des allgemeinen Befindens vertragen werden können, während auch die Verwendung

scheinbar einwandfreien Blutes offenbar nicht in allen Fällen das Ausbleiben mehr oder weniger starker Schockwirkungen mit absoluter Sicherheit zu gewährleisten vermag. Ein abschließendes Urteil in dieser Richtung läßt sich indessen aus den bis heute gewonnenen Erfahrungen keineswegs geben, und es muß dahingestellt bleiben, ob uns dies künftighin an der Hand weiterer systematischer Studien möglich sein wird, da wir keineswegs vergessen dürfen, daß die Interferenz der menschlichen Gefäßwand im lebenden Organismus doch wesentlich andere Reaktionsbedingungen zu schaffen vermag, als uns dies selbst mit den sinnreichsten Reagensglasmethoden jemals möglich sein wird.

Was die praktische Auswahl der Blutspender für Transfusionsversuche angeht, so gewinnt man an der Hand der theoretischen Studien v. Dungenrns und seiner Schüler den Eindruck, als ob sich die nächsten Familienangehörigen der Empfänger am besten für diesen Dienst am Wohle eines Mitmenschen eignen würden, da sich nach den einschlägigen Studien in der Aszendenz und Deszendenz am ehesten die geeigneten Strukturen finden lassen dürften. Jedenfalls weisen v. Dungenrn und seine Mitarbeiter darauf hin, daß sich fragliche Strukturen nach bestimmten Gesetzen (Mendelsches Gesetz) vererben, daß z. B. bei einem Menschen niemals Isoantikörper nachgewiesen werden dürften, die nicht nachweisbar seine Ahnen besessen hätten. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, daß speziell bei der Deszendenz zwar die Strukturen beider Eltern vererbt werden können, daß aber praktisch vielfach bald nur die Strukturen des einen, bald nur des anderen Teiles der Eltern vererbt sein werden, so daß also selbst innerhalb des Kreises so nahe Verwandter Strukturverhältnisse in Erscheinung treten können, die eine Transfusion von Eltern zu Kindern oder umgekehrt nicht ratsam erscheinen lassen.

Ich möchte indessen das interessante Kapitel über die Isoagglutinine und Isohämolyse des Blutes bzw. über die Strukturunterschiede der verschiedenen Erythrocytenspezies nicht verlassen, ohne auf eine, zunächst allerdings problematische, in ihrer praktischen Auswirkungsmöglichkeit heute noch keineswegs übersehbare Bedeutung der v. Dungenrnschen Versuche hinzuweisen. Es handelt sich hier um nicht mehr und nicht weniger als um die zivilrechtlich oft so bedeutsame Feststellung der Vaterschaft. Nach den einschlägigen Angaben v. Dungenrn und seiner Mitarbeiter scheint dies unter bestimmten Voraussetzungen, namentlich wenn die Beziehungen zwischen Mutter und Kind einwandfrei festgestellt sind, theoretisch durchaus im Bereich der Möglichkeit zu liegen, wenn auch der praktischen Durchführbarkeit eines serologischen Vaterschaftsnachweises zunächst noch mancherlei Schwierigkeiten entgegenstehen dürften. Immerhin weisen die einschlägigen Versuche daraufhin, daß innerhalb der Blutkörperchen, neben den artspezifischen Bestandteilen, die allen Erythrocyten der gleichen Spezies gemeinsam sind, auch zweifellos noch gruppenspezifische Bestandteile vorhanden sind, welche Antigene sui generis darstellen und nur bestimmte Blutkörperchenarten innerhalb der gleichen Spezies charakterisieren. Ob es nun mit Hilfe der genannten Strukturen, die eine Gruppierung in einzelne Familien ermöglichen, auch gelingen wird, weitere Aufschlüsse in anthropologischer Hinsicht zu gewinnen, wie dies offenbar v. Dungenrn und seinen Mitarbeitern vorgeschwebt hat, muß angesichts der bisher nur wenig erfolgreichen Rassendifferenzierungsversuche bei Hunden zunächst dahingestellt bleiben.

Ich möchte damit die Frage der Hämolyse verlassen und mich einem Problem zuwenden, dessen Erörterungen bei der engen Zusammengehörigkeit der in Betracht kommenden Zellart, d. h. der Leukocyten, mit den Erythrocyten hier wohl den geeigneten Platz finden dürfte.

Es ist auffallend, daß das Studium der Leukocytenantisera, im Vergleich zu den eingehend bearbeiteten Hämolsinen, in der Literatur nur eine so verhältnismäßig geringe Beachtung gefunden hat, obgleich doch gerade die Leukocyten bei so vielen physiologischen und pathologischen Prozessen unzweifelhaft eine bedeutsame Rolle zu spielen berufen sind und auch eine isolierte Gewinnung der zu den Studien erforderlichen Leukocyten praktisch kaum auf größere Schwierigkeiten stoßen dürfte. Es mag zum Teil vielleicht daran liegen, daß die Beobachtung einer leukotoxischen Wirkung nicht in der bequemen Weise durchgeführt werden kann, wie bei dem Phänomen der Hämolyse, daß hier vielmehr kompliziertere Versuchsanordnungen, wie die Beobachtung der amöboiden Bewegungen der Leukocyten oder aber indirekte Methoden, wie die Reduktion des Methylenblaus, das Komplementbindungsverfahren usw., herangezogen werden müssen.

Soweit einschlägige Untersuchungen über künstlich gewonnene Leukotoxine vorliegen, betonen sie so gut wie übereinstimmend, daß auch die parenterale Zufuhr von Leukocyten im tierischen Organismus die Entstehung spezifisch abgestimmter Antikörper zur Folge hat, die vorwiegend durch eine cytotoxische Wirkung auf die Leukocyten der Vorbehandlung ausgezeichnet sind und demnach in ihrem Wirkungsmechanismus eine weitgehende Übereinstimmung mit den Hämolsinen bzw. mit ähnlich gebauten amboceptorartigen Cytotoxinen erkennen lassen. Die immunisatorische Umstimmung des tierischen Organismus beschränkt sich indessen auch bei der Vorbehandlung mit Leukocyten keineswegs auf die Ausbildung von amboceptorartigen Antikörpern, tritt vielmehr auch in Form von Agglutininen oder von komplementbindenden Stoffen usw. in Erscheinung. Soweit die Wirkung der eigentlichen Cytotoxine in Frage kommt, gelingt es indessen fast niemals, eine vollständige Auflösung aller Leukocyten zu beobachten, und zwar auch dann nicht, wenn die cytotoxische Wirkung des Serums nicht im Reagensglas, sondern im tierischen Organismus selbst geprüft wird (Leschke). Als regelmäßige Folgeerscheinung der cytotoxischen Wirkung zeigte sich aber „in allen Versuchen ein Aufhellen und Aufquellen der Leukocyten“, was Hand in Hand damit zu „einem Verlust der scharfen Konturen und zum Auftreten eosinophiler Granula führte“. Nur in einzelnen Fällen wurde ein „feinkörniger Zerfall des Protoplasmas“ mit freiliegendem Kern oder aber die Umwandlung „in ein strukturloses Stroma“ beobachtet (Leschke).

Ähnlich wie die Hämolsine sind auch die immunisatorisch gewonnenen leukotoxischen Antikörper im wesentlichen durch eine ausgesprochene Art-spezifität charakterisiert, wenn auch hier Ausnahmen gelegentlich die Regel bestätigen, indem ein Übergreifen auf die Leukocyten anderer, keineswegs nur immer verwandter Tierspezies nachweisbar ist. Das wird in erster Linie natürlich wieder für jene Tierspezies gelten, welche der sog. „Meerschweinchengruppe“ zugehören, wenn auch bisher nur für die Leukocyten des Meerschweinchens eine solche „heterogenetische“ Antikörperbildung nachgewiesen werden konnte (Spät). Die Leukocyten des Meerschweinchens nehmen aber demnach, ähnlich



wie die Organantigene der genannten Tierspezies und im Gegensatz zu den artgleichen Erythrocyten, eine Sonderstellung insofern ein, als sie, ebenso wie die Organantigene, innerhalb des Kaninchenorganismus zur Entwicklung von heterogenetischen Hämolytinen gegen Hammelblut Veranlassung geben. Es muß allerdings zunächst mangels ausreichender experimenteller Beweise dahingestellt bleiben, ob hinsichtlich der heterophilen Antigenwirkung der Leukocyten eine gleiche Gesetzmäßigkeit innerhalb bestimmter Tiergruppen (Meerschweinchengruppe) besteht wie für die Organantigene, oder ob ein Übergreifen der Reaktion der Leukocytenantisera auch innerhalb anderer Tiergruppen nachweisbar ist, wie dies angesichts der gleichen funktionellen Aufgaben theoretisch ja durchaus denkbar erschiene.

Daß zwischen Leukocyten und Erythrocyten der gleichen Spezies gewisse Übereinstimmungen in der chemischen Struktur mit größter Wahrscheinlichkeit zu erwarten waren, versteht sich bei den engen räumlichen und funktionellen Beziehungen zwischen den beiden morphologischen Bestandteilen des Blutes nahezu von selbst. Und es kann demnach nicht überraschen, daß auch die leukotoxischen Immunsera eine hämolytische Wirkung auf die Erythrocyten der gleichen Spezies zu entfalten vermögen, zumal es ja von den verschiedensten Seiten einwandfrei festgestellt ist, daß auch die Leukocyten mit den verschiedensten Organzellen der gleichen Tierspezies, wie Leber, Niere usw., gemeinsame strukturechemische Charakterzüge aufweisen, so daß auch hier wieder die Gewinnung von leukotoxischen Seris mit heterologen, wenn auch artgleichen Organantigenen möglich erscheint, ohne daß eine Beimischung von Blutbestandteilen für die in Frage kommende antigene Wirkung der Organzellen als bedeutsam gelten könnte.

Angesichts der hämolytischen Komponente der Leukocytenantisera muß es allerdings um so mehr auffallen, daß ein Übergreifen der Hämolytine auf die artgleichen Leukocyten durchweg vermißt wird, daß also die Erythrocyten ein zur Leukotoxinbildung führendes Antigen nicht oder doch wenigstens nicht in biologisch wirksamer Menge enthalten. Auch bei den Leukocyten dominieren im übrigen die artspezifischen Antigene gegenüber der organspezifischen Struktur so erheblich, daß angesichts des Übergreifens der Reaktion auf die verschiedensten Teile des artgleichen Organismus die von vielen erhoffte Anwendbarkeit der Leukotoxine zu therapeutischen Zwecken doch unter Umständen als recht zweischneidiges Schwert gelten müßte.

Was die praktische Nutzenanwendung der Leukotoxine anlangt, so waren für die einschlägigen Versuche die verschiedensten Gesichtspunkte und Wünsche maßgebend. So ist es z. B. bekannt, daß Metschnikoff, der das Auftreten der Alterserscheinungen auf die schädliche Tätigkeit der sog. Makrophagen an den lebenswichtigen Organen zurückzuführen zu müssen glaubte, den Versuch unternahm, die vermeintliche Wirkung der Makrophagen durch ein leukotoxisches Serum zu beeinflussen, ohne daß jedoch die theoretisch erhoffte Wirkung erzielt werden konnte. Die Versuche Metschnikoffs und seiner Schüler mußten geradezu zwangsläufig daran scheitern, daß es nicht gelang, durch Vorbehandlung mit den isoliert gewonnenen Makrophagen ein Immunsorum herzustellen, welches seine Wirkung ausschließlich auf die Makrophagen beschränkte, ohne gleichzeitig die im Haushalt des Organismus nutzbringenden Teile der Leukocyten zu schä-

digen. Auch die Versuche, durch eine Stimulation der nützlichen Leukocytenkomponente, die sich vermittels der Reizwirkung kleiner Dosen des Leukocytenantiserums unschwer erzielen läßt, eine Gegenwirkung gegen die Makrophagentätigkeit auszulösen, haben für den Spezialfall zu keinen erkennbaren Ergebnissen geführt, wenn auch auf Grund der Angaben von Metschnikoff und Besredka bei manchen Infektionskrankheiten, speziell bei Lepra, ein günstiger Einfluß leukotoxischer Sera auf die Krankheitsprozesse als wahrscheinlich gelten muß.

Mögen nun auch die Versuche Metschnikoffs und seiner Schüler in therapeutischer Hinsicht nicht von dem erhofften Erfolge begleitet gewesen sein, so scheint ihnen doch auf hämatologischem Gebiete eine problematische, bis heute allerdings nur wenig gewürdigte Bedeutung insofern zuzukommen, als sie uns die Erkenntnis vermittelt haben, daß eine biologische Trennung der verschiedenen morphologisch gut charakterisierten Leukocytenformen mit Hilfe der biologischen Methoden nicht gelingt, daß also auch hier eine Spezifität des Receptors und nicht eine solche der morphologischen Struktur in Erscheinung tritt. Es muß allerdings dahingestellt und weiteren experimentellen Studien vorbehalten bleiben, ob eine solche Unterscheidung morphologisch verschieden charakterisierter Leukocyten auch dann nicht möglich erscheint, wenn es sich um Angehörige der myeloiden bzw. der lymphoiden Komponente handelt, ob also füglich auch mit Hilfe der biologischen Methoden keine oder nur geringe Aussicht besteht, die alte Streitfrage über den genetischen Zusammenhang von Leukocyten und Lymphocyten, sei es im Sinne der monophyletischen, sei es im Sinne der dualistischen Auffassung zu entscheiden.

Die genannten Fragestellungen dürften meines Erachtens aus dem Rahmen rein problematischer Bedeutung herauswachsen, wenn man in Konsequenz theoretischer Überlegungen eine serotherapeutische Beeinflussung leukämischer Prozesse ins Auge fassen wollte, da bei einer immerhin denkbaren unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der beiden Leukocytenarten mit einem therapeutischen Erfolg doch nur dann gerechnet werden dürfte, wenn das auf die spezielle Leukocytenspezies abgestimmte Leukotoxin zur Verfügung stände.

Ob es zu einer solchen therapeutischen Verwendung der Leukocyten-Antisera jemals in größerem Umfange wird kommen können, muß angesichts der oben erwähnten unerwünschten Nebenwirkungen der künstlichen Leukotoxine und namentlich im Hinblick auf die elektive Wirkung der Röntgenstrahlen mehr als zweifelhaft bleiben. Immerhin haben die Leukotoxine auch trotz der unbestreitbaren Wirkung der Röntgenstrahlen auf leukämische Prozesse bis in die neueste Zeit herein ihre wenn auch problematische Bedeutung noch keineswegs eingebüßt. Es ist vielmehr gerade in jüngster Zeit mehrfach die Behauptung aufgetaucht, daß es im Verlauf der Röntgenbestrahlung von Leukämien, Lymphosarkomen oder anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems im Organismus der bestrahlten Individuen zur Entwicklung eines Leukotoxins kommt, welches seine Entstehung dem durch Strahlenwirkung bedingten Leukocytenzerfall verdankt und sich als echtes Autoleukotoxin gemeinsam mit den Röntgenstrahlen an der Zerstörung der krankhaft gewucherten leukocytären Elemente beteiligen soll (Linser und Helber, Schmidt und Geronne u. a.). Theoretisch scheint ja auch die Entstehung eines Autoleukotoxins, in Analogie zu den bekannten Kältehämolysinen der paroxysmalen Hämoglobinurie, unter so besonderen Voraus-

setzungen wie sie in der Röntgenbestrahlung des tierischen und menschlichen Organismus gegeben sind, durchaus denkbar, doch haben die einschlägigen experimentellen Studien bis heute eine eindeutige Entscheidung der Frage noch nicht gebracht und es fehlt vor allem auch nicht an Stimmen, die wie Klieneberger und Zoeppritz die Entstehung eines Autoleukotoxins strikte in Abrede stellen.

Ich muß dann noch kurz einmal zu den Infektionskrankheiten zurückkehren, um die von Leschke erörterte Möglichkeit, durch Leukotoxinwirkung eine Stimulation der bactericiden Wirkung innerhalb des tierischen bzw. menschlichen Organismus herbeizuführen, einer kritischen Würdigung zu unterziehen. Die Voraussetzungen für Leschkes Vorgehen finden sich in der Lehre Muchs und seiner Schüler, wonach die bactericiden Stoffe gegen die verschiedensten Kokkenarten im wesentlichen in den Leukocyten enthalten sein sollen, während den humoralen Vorgängen nur eine untergeordnete Bedeutung zuerkannt werden könne.

Leschke weist mit Recht darauf hin, daß es bei der Richtigkeit dieser Voraussetzung schon „eine sehr dankbare Aufgabe wäre, ein leukocytenauflösendes Mittel zu gewinnen, durch das wir in den Stand gesetzt sein würden, die großen Mengen bactericider Stoffe, die in den Leukocyten vorhanden sind, bei den mit Leukocytose einhergehenden Infektionskrankheiten in Lösung zu bringen und dadurch in viel weitgehendem Maße in seinem Kampfe gegen die Krankheitserreger nutzbar zu machen“, zumal ja auch unter natürlichen Verhältnissen, speziell bei manchen Infektionskrankheiten, Beobachtungen gemacht wurden, die an eine Interferenz einer Leukocytolyse denken lassen. So hat man ja besonders von französischer Seite versucht, die bekannte Erscheinung des Leukocytensturzes bei der pneumonischen Krise auf eine hochgradige leukotoxische Wirkung zurückzuführen, da man an dem während der Krise entnommenen Serum eine starke leukocytenauflösende Kraft festgestellt haben will, deren Ursache man auf das Auftreten eines leukolytischen Fermentes zurückführen zu müssen glaubt. Eine direkte Bestätigung der französischen Angaben liegt indessen weder bei Leschke noch in der bis heute erschienenen bzw. mir zugänglichen Literatur vor, so daß man zwar durchaus an die Möglichkeit denken muß, daß leukolytische Stoffe bei infektiösen Prozessen eine größere Rolle zu spielen berufen sein könnten, wenn auch die bislang bei den sog. Röntgentoxinen gemachten, einander widersprechenden Beobachtungen, eine große Skepsis in der Beurteilung der einschlägigen Angaben wünschenswert erscheinen lassen.

Was die in Vorschlag gebrachte praktisch-therapeutische Verwendung der künstlich gewonnenen Leukotoxine anlangt, so scheint es mir doch empfehlenswert, nochmals mit Nachdruck darauf hinzuweisen, daß es sich hier um Zellgifte mit schwer anaphylaktisierender Wirkung handelt, die noch dazu keineswegs so zell- und organspezifisch abgestimmt sind, daß eine elektive Beeinflussung des Antigens der Vorbehandlung gewährleistet werden könnte, deren unerwünschte Nebenwirkung also unter Umständen in keinem Verhältnis zu dem vermeintlichen, bis heute experimentell noch keineswegs sichergestellten therapeutischen Effekt zu stehen vermöchte. Den experimentellen Studien und klinischen Beobachtungen einer späteren Zukunft mag die Entscheidung darüber bleiben, ob den leukotoxischen Antikörpern tatsächlich eine Rolle im Kampfe gegen die Infektionskrankheiten beschieden sein wird.

## 9. Kapitel.

Wir haben unseren Betrachtungen über die organspezifischen Strukturen der tierischen Körperzellen zunächst zwei Zellformen zugrunde gelegt, die zwar ebenfalls einem geschlossenen Organsystem (hämatopoetisches System) zugehören, die aber doch von vornherein eine gewisse Sonderstellung insofern einnehmen, als sie morphologisch und funktionell gewissermaßen selbständige Individuen innerhalb des Organismus darstellen und somit auch Besonderheiten in ihrer biochemischen Struktur begreiflich erscheinen lassen.

Und doch tritt auch bei diesen morphologisch und funktionell so scharf charakterisierten Zellen der artspezifische Charakter der antigenen Struktur so in den Vordergrund, daß von einer absoluten Organspezifität füglich nicht gesprochen werden kann, wenn auch gewisse Struktureigentümlichkeiten im Protoplasma der Leukocyten und Erythrocyten als ausschließlich organspezifisch zu gelten haben. Allerdings treten diese organspezifischen Strukturen auch immunisatorisch gewöhnlich so in den Hintergrund, daß ihre antigene Funktion innerhalb des eigenen Organismus unter physiologischen Bedingungen überhaupt nicht und auch bei pathologischen Verhältnissen offenbar nur äußerst selten (paroxysmale Hämoglobinurie) in Erscheinung tritt, ja, daß selbst innerhalb eines zweiten, artgleichen oder artfremden Organismus die Erzeugung organspezifischer Antikörper nur bei besonderen Kunstgriffen, wie elektive Absorption, langdauernde Immunisierung usw. möglich erscheint. Immerhin aber haben uns die einschlägigen Studien die Erkenntnis vermittelt, daß innerhalb von Organzellen mit selbständiger biologischer Funktion der Nachweis organspezifischer Strukturen gelingt und daß demnach auch das Studium an Zellen, die sich in einem mehr oder weniger festen Organverbände befinden, aussichtsreich erscheinen müßte. Besonders günstig schienen ja die Aussichten auf den erfolgreichen Nachweis einer Organspezifität dort zu sein, wo die Organzellen bereits durch eine unterschiedliche chemische Zusammensetzung ihrer verschiedenen Protoplasmabestandteile gekennzeichnet waren wie etwa am Auge oder bei den Geschlechtszellen, namentlich bei den weiblichen Keimzellen der Vögel, wo zudem eine gute Isolierbarkeit der in Frage kommenden Organbestandteile besonders reine Versuchsbedingungen zu gewährleisten vermochte. Wir finden demnach auch bislang die eindeutigsten Ergebnisse über Organspezifität bei den einschlägigen Studien über die Sonderstellung der Geschlechtszellen oder aber des Uveaeiweißes und der Augenlinse.

Ich will mich zunächst den Antigenen des Auges, und zwar vor allem der Krystalllinse zuwenden, wobei ich gleich mit dem Hinweis beginnen möchte, daß die Eiweißkörper der Linse bereits chemisch gegenüber den übrigen antigenen Bestandteilen des Auges, wie Glaskörper, Uvea usw., deutlich differenziert sind, indem sich in der Linse vorwiegend Globuline und Vitelline nachweisen lassen, während der Glaskörper einen dem Mucin nahestehenden Eiweißkörper enthält (Uhlenhuth). Es ergibt sich also zunächst die prinzipiell wichtige Tatsache, daß auch ein Organ, das auf seinem entwicklungsgeschichtlichen Werdegang eine so weitgehende Denaturierung erfahren hat wie die Augenlinse und biologisch sogar den ektodermalen Horngebilden wie Haaren, Nägeln usw. nahesteht (Krusius), noch natives reaktives Eiweiß enthält und dadurch aktiv und passiv zu antigener Funktion befähigt erscheint, indem es einerseits im tierischen

Organismus die Ausbildung homologer Immunkörper anzuregen und außerdem auch mit entsprechenden Immuneris im Rahmen der bekannten biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden in Reaktion zu treten vermag. Es sei indessen gleich darauf hingewiesen, daß der immunisatorische Effekt, welcher im tierischen Organismus mit Linsenantigen erzielt wird, im allgemeinen nur relativ mäßig gut ist und daß es nach den Angaben Uhlenhuths, die ich in Übereinstimmung mit anderen Autoren auch aus eigener Erfahrung bestätigen kann, mit Linsenextrakten nur relativ schwer gelingt, hochwertige Linsenantisera herzustellen.

Von weit größerer und zugleich prinzipieller Bedeutung erscheint indessen der zuerst von Uhlenhuth erhobene, inzwischen von den verschiedensten Autoren (Krusius, Haendel, Andrejew u. a.) und mit den verschiedensten biologischen Methoden bestätigte Befund, wonach der Linse des tierischen Auges eine ausgesprochene Organspezifität und daneben noch eine sog. funktionelle Spezifität zuerkannt werden muß. Die organspezifische Struktur der Linseneiweißkörper tritt dabei nach den einschlägigen Angaben Uhlenhuths zunächst insofern in Erscheinung, als z. B. ein mit Serumeiweiß des Rindes gewonnenes Immuneserum gegenüber den eiweißhaltigen wässrigen Extrakten der homologen Linse jegliche Reaktion (Präzipitinbildung) vermissen läßt, obgleich das Immuneserum sonst mit den Extrakten der verschiedensten Organe der gleichen Spezies in Reaktion zu treten vermag. Es darf allerdings für die Beurteilung der einschlägigen Befunde, namentlich soweit der Nachweis einer mit den Serumeiweißkörpern gemeinsamen Antigenkomponente der Linse in Frage kommt, nicht vergessen werden, daß die Linse keinerlei Gefäße besitzt, und daß infolgedessen für ein Übergreifen der gegen die Serumeiweißkörper gerichteten Reaktion die Voraussetzungen bei der Linse wesentlich ungünstiger liegen als bei den übrigen stark durchbluteten Körperorganen, wo eine vollkommene Entfernung der Blut- bzw. Serumbestandteile praktisch in den meisten Fällen kaum denkbar erscheint. Immerhin vermöchte ein solcher Mangel an Blutbeimischung diese biologische Sonderstellung des Linsenantigens noch nicht zu erklären, da wir ja auch bei anderen Zellarten, wie Leukocyten und Erythrocyten, bei denen wir eine Beimischung von Serumbestandteilen praktisch ebenfalls ausschließen konnten, das Vorhandensein einer unverkennbaren artspezifischen Struktur nachzuweisen vermochten. Bei der tierischen Linse liegen die Verhältnisse aber offenbar insofern anders, als der entwicklungsgeschichtliche Werdegang des Organs, der sich ja auch in der besonderen histologischen Struktur äußert, unzweifelhaft auch zur Entwicklung besonderer, von dem Eiweiß der übrigen Körperorgane strukturell chemisch differenter Eiweißkörper geführt hat, wobei es durchaus denkbar erscheint, daß die bei der Denaturierung des Linsenprotoplasmas wirksamen chemischen Vorgänge zu den von Obermeyer und Pick künstlich erzeugten Antigenvariationen in Parallele zu setzen wären.

Ich will mich hier nicht in fruchtlosen theoretisierenden Betrachtungen verlieren, sondern zu der praktisch wichtigen biologischen Tatsache zurückkehren, daß das Eiweißantigen der tierischen Linse vorwiegend organspezifische Struktur aufweist, daß es demnach als ausgesprochen blutfremd gelten muß und eine artspezifische Struktur nicht oder doch nur in sehr untergeordnetem Maße aufzuweisen hat. Gerade hinsichtlich der artspezifischen Struktur widersprechen sich allerdings die Angaben in der Literatur erheblich, wenn es auch heute keinem

Zweifel mehr unterliegen kann, daß auch die tierische Linse der artspezifischen Struktur nicht vollkommen entbehrt und somit auch aus den für den Aufbau tierischer Antigene geltenden Gesetzen nicht prinzipiell herausfällt. Immerhin scheint die artspezifische Struktur nicht gleichmäßig auf alle Teile des Organs verteilt zu sein, da wenigstens Krusi<sup>1</sup> hervorhebt, daß die artspezifische Struktur im wesentlichen auf die Linsenkapsel beschränkt ist, während der Linsenkern als der wesentliche Träger der organspezifischen Struktur zu gelten hat.

Die Sonderstellung des Linsenantigens bleibt indessen auch durch den Nachweis schwach entwickelter artspezifischer Strukturen nahezu unberührt, und zwar um so mehr, als das Eiweißantigen der tierischen Linse neben seinen organspezifischen Strukturen auch noch eine ausgesprochene funktionsspezifische Antigenkomponente erkennen läßt. Bereits bei der Besprechung der strukturellen Studien von Obermeyer und Pick habe ich ja unter Bezugnahme auf gleichartige Äußerungen der genannten Autoren sowie von Abderhalden u. a. betont, daß es theoretisch durchaus denkbar erscheint, daß Organe bzw. Zellen mit gleichartiger biologischer Funktion auch hinsichtlich des strukturellen Aufbaues ihrer Antigene eine weitgehende Übereinstimmung erkennen lassen. Die antigenen Eigenschaften der tierischen Linse bieten nahezu ein praktisches Schulbeispiel für die Richtigkeit dieser theoretischen Auffassung, zumal die artspezifischen Schranken bei der tierischen Linse auch noch in anderer Richtung beseitigt erscheinen. Bekanntlich war es bereits Uhlenhuth bei seinen grundlegenden Untersuchungen gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß sich die Reaktion eines mit Linseneiweiß beliebiger Herkunft gewonnenen Immuserums keineswegs nur auf das Antigen der Vorbehandlung, d. h. auf die homologe Linse erstreckt, daß vielmehr auch gegenüber den verschiedensten heterologen Linsenantigenen ein mehr oder weniger starkes Übergreifen der biologischen Reaktion in Erscheinung tritt, ohne daß bei diesem Übergreifen eine zoologische Verwandtschaft der in Frage kommenden Tierspezies als Erklärung für die verwandtschaftliche Reaktion der betreffenden Linsenantigene herangezogen werden könnte. Es handelt sich hier vielmehr um ein allgemein gültiges Gesetz, das sich offenbar auf die Linsenantigene der verschiedensten Tierspezies, wie Säugetiere, Vögel und Fische usw., erstreckt und wohl mit Recht als der biologische Ausdruck der gleichgerichteten Funktion der fraglichen Organe angesprochen werden kann. Dabei muß allerdings mit Nachdruck betont werden, daß sich die Übereinstimmung im strukturellen Aufbau der verschiedenen tierischen Linsen wohl in den meisten Fällen nicht auf das gesamte Linsenantigen, sondern nur auf gewisse Partialkomponenten erstreckt. Jedenfalls ist es bereits Uhlenhuth gelungen, den Nachweis zu führen, daß in der Reaktion eines Linsenantiseraums gegenüber dem homologen bzw. gegenüber einem heterologen Linsenextrakt meist ausgesprochene quantitative Unterschiede in Erscheinung treten, daß also die Annahme einer quantitativ unterschiedlichen Entwicklung des gemeinsamen Antigens in den verschiedenen Linsen durchaus gerechtfertigt erscheint. Immerhin scheint aber die funktionsspezifische Antigenkomponente in den Linsen der verschiedenen Tierspezies erheblich besser ausgebildet zu sein als die artspezifische Struktur, da es durchweg ohne größere Schwierigkeiten gelingt, das Linseneiweiß von den übrigen Eiweißkörpern, speziell vom Serumeiweiß der gleichen Spezies biologisch mit Sicherheit zu trennen, während eine solche Unterscheidung für die Eiweißantigene der ver-

schiedenen tierischen Linsen praktisch keineswegs immer mit gleicher Sicherheit gelingt. Wir haben also die immerhin auch biologisch nicht ganz gewöhnliche Erscheinung vor uns, daß ein bestimmter Teil des tierischen Körpers, in unserem Spezialfall also die Augenlinse, gegenüber den übrigen Bestandteilen des artgleichen und selbst des individuumgleichen Organismus biologisch als wesentlich fernstehend gelten muß, wie gegenüber dem gleichen Organe einer zoologisch entfernt stehenden, völlig anders gearteten Tierspezies. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß durch den Nachweis der Organ- bzw. Strukturspezifität des Antigens der tierischen Linse auch eine alte, noch bis vor kurzer Zeit von autoritativer Seite vertretene Lehrmeinung, wonach Zellen bzw. Organe, welche in einem genetischen Zusammenhang stehen, unbedingt gleichartig reagieren, d. h. also sich gewissermaßen wie Mutter und Kind verhalten sollen, erheblich ins Wanken kommen mußte.

Weiter oben habe ich nun bereits die Anschauung zum Ausdruck gebracht, daß es sich bei dem durch übereinstimmende Reaktivität charakterisierten Antigen der verschiedenen tierischen Linsen mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit nur um ein Partialantigen handelt, daß sich die antigene Funktion des Linsenprotoplasmas hierin aber keineswegs vollkommen erschöpfen dürfte, zumal uns ja neuere Untersuchungen von Pick den Beweis zu erbringen vermochten, daß auch hinsichtlich der antigenen Funktion des Linsenprotoplasmas im wesentlichen gleiche biologische Gesetze zur Geltung kommen, wie wir sie bereits bei den Organen verschiedener Tierspezies kennengelernt haben. Es handelt sich hier zunächst natürlich wieder um jene eigenartige antigene Funktion des tierischen Protoplasmas, welche in der heterogenetischen Antikörperbildung, speziell in der schon mehrfach besprochenen Ausbildung der sog. „heterogenetischen“ Hammelhämolyse ihren Ausdruck findet. Angesichts der eingehenden Besprechung, welche die Fragen der „heterophilen“ Antigene und ihre biologische Wirkung, d. h. die Erzeugung spezifisch abgestimmter Hammelbluthämolyse, bereits an anderer Stelle gefunden haben, glaube ich auf eine breitere Erörterung der einschlägigen Verhältnisse, die ja doch nur eine Wiederholung bereits bekannter Tatsachen bringen müßten, im Hinblick auf die Linse verzichten zu können und möchte mich demgemäß nur auf die Feststellung beschränken, daß der Nachweis des „heterophilen“ Antigens auch in der Augenlinse gelingt, sofern die Linsen von Tierspezies der sog. „Meerschweinchengruppe“ stammen (R. Pick). Überall dort, wo also die tierischen Organe den sog. „heterologen“ Strukturtypus aufweisen, finden wir auch in der Linse das zur heterogenetischen Hämolysebildung führende Antigen vertreten, ohne daß jedoch bis jetzt in den Linsen der übrigen zur sog. „Kaninchengruppe“ gehörigen Tierspezies (Rind, Schwein, Kaninchen, Mensch usw.) ein strukturchemisches Äquivalent entdeckt worden wäre.

Nach den Ergebnissen der künstlichen Immunisierungsversuche haben wir also in der tierischen Linse ein Organ vor uns, bei dem der organspezifische Typus der biochemischen Antigenstruktur tatsächlich so markant herausgearbeitet ist, daß wohl berechtigterweise von einer biologischen Artfremdheit des Eiweißantigens der Linse gegenüber den übrigen Körperbestandteilen der gleichen Spezies gesprochen werden darf und demnach auch der Gedanke an eine antigene Funktion der Linseneiweißkörper innerhalb der gleichen Spezies und möglicherweise sogar innerhalb des gleichen Individuums in Erwägung gezogen werden konnte.

Die Möglichkeit einer praktischen Nutzenanwendung der an sich hochinteressanten und problematisch bedeutsamen Feststellungen auf die Probleme der menschlichen Pathologie mußte dabei zweifellos mit dem Nachweis einer Iso- bzw. Autoantikörperbildung gegen die Linsenantigene stehen und fallen und die Entstehung bestimmter Augenerkrankungen, wie etwa des Altersstars, war auf cytotoxischer Basis, im Sinne von P. H. Römer, nur dann denkbar, wenn die Differenzierung der Linsenantigene gegenüber dem übrigen Organismus tatsächlich eine so weitgehende war, daß füglich mit einer antigenen Funktion gegenüber den Abwehrkräften des homologen Organismus gerechnet werden konnte.

Die Versuche, die in dieser Richtung angestellt wurden, sind verhältnismäßig wenig zahlreich, dafür aber um so widerspruchsvoller, und es erscheint nach Lage der Verhältnisse nicht ganz leicht, ohne den Tatsachen Gewalt anzutun, ein sicheres Urteil darüber zu fällen, ob das Linseneiweiß tatsächlich eine solche Iso- bzw. Autoimmunisierung zu bewerkstelligen vermag. Eine Isoantikörperbildung scheint dabei, in Analogie zu den Feststellungen bei den morphologischen Bestandteilen des Blutes, durchaus denkbar, zumal uns einschlägige Untersuchungen die Erkenntnis vermittelt haben, daß sich das Gesetz der biochemischen Strukturen, wie wir es für die Erythrocyten der verschiedenen Individuen gleicher Spezies kennengelernt haben, keineswegs nur auf die Erythrocyten erstreckt, sondern auch für die übrigen Körperzellen Geltung beanspruchen kann. Auch die Ergebnisse der experimentellen Anaphylaxiestudien von Krusius, Kapsenberg, Andrejew u. a. dürfen wohl unbedenklich in dem Sinne gedeutet werden, daß eine Sensibilisierung der Versuchstiere vermittels der arteigenen Linsensubstanz möglich erscheint, wenn auch die Vorbedingungen für eine Sensibilisierung des arteigenen Organismus mit homologer Linsensubstanz als wesentlich ungünstiger gelten müssen, als wenn die Sensibilisierung mit artfremdem Linsenantigen erfolgt. Zunächst erwiesen sich wesentlich höhere Reinjektionsdosen erforderlich als beim artfremden Antigen, und auch der Symptomenkomplex, der sich an die Reinjektion des arteigenen Materials bei den Versuchstieren anzuschließen pflegte, war nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Untersucher in den meisten Fällen nur so wenig ausgeprägt, daß kritische Untersucher, wie Uhlenhuth und seine Schüler, von einer endgültigen Beantwortung der einschlägigen Frage zunächst Abstand nehmen zu müssen glaubten. Krusius und Kapsenberg halten allerdings im wesentlichen an der Möglichkeit fest, eine anaphylaktische Umstimmung des tierischen Organismus mit Hilfe der arteigenen Linsensubstanz herbeiführen zu können, ja Krusius vertritt sogar als einer der wenigen experimentellen Forscher den Standpunkt, daß eine solche Sensibilisierung auch mit der individuumeigenen Linse möglich erscheint, wenn hierfür die Voraussetzungen offenbar auch noch ungünstiger zu liegen scheinen als bei Versuchen mit artgleicher, aber von fremden Individuen stammender Linsensubstanz. Die einschlägigen Feststellungen von Krusius haben von Römer und Gebb indessen eine scharfe ablehnende Kritik erfahren, und es muß demnach, nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, unentschieden bleiben, ob und unter welchen Voraussetzungen eine solche Autosensibilisierung des tierischen Organismus mit den Antigenen der Krystallinse denkbar erscheint.

Die Anschauung von Krusius findet indessen auch in der menschlichen Pathologie ein gewisses Analogon insofern, als P. H. Römer seine vielumstrittene



Theorie über die Entstehung des Altersstars bekanntlich im wesentlichen auf ähnlichen Voraussetzungen aufgebaut hat. Römer geht dabei von der Vorstellung aus, daß es im Rahmen des senilen Stoffwechsels zu einer Autoimmunisierung des menschlichen Körpers mit Linsensubstanz und zur Entstehung von Autocytotoxinen kommt, welche spezifisch auf die Zellen der Krystalllinse abgestimmt sind und die Fähigkeit besitzen sollen, gewissermaßen in einem *circulus vitiosus*, die Linse des fraglichen Individuums in der bekannten zur Kataraktbildung führenden Weise zu schädigen. Die Voraussetzung für eine solche Schädigung des Linsenprotoplasmas müßte dann allerdings eine, für den Spezialfall auch von Römer angenommene, pathologische Durchlässigkeit des sog. Ciliarkörpers sein, da nur unter den Bedingungen einer solchen pathologischen Durchlässigkeit eine Wechselwirkung zwischen den hypothetischen Cytotoxinen und dem Linsenprotoplasma denkbar erschiene. Die Theorie Römers hat in seinen speziellen Fachkreisen eine sehr geteilte Aufnahme gefunden und neben mehr oder minder bedingter Zustimmung zum Teil auch eine sehr scharfe Ablehnung erfahren. Es ist von seiten der Gegner der Römerschen Theorie mit Recht darauf hingewiesen worden, daß das Studium der hypothetischen, gegen das Linsenprotoplasma gerichteten Cytotoxine, sofern ein Nachweis derselben überhaupt mit Sicherheit gelingt, zu der Erkenntnis geführt hat, daß auch das Serum der Kataraktkranken keineswegs durch einen höheren Gehalt an Cytotoxinen ausgezeichnet erscheint als das Serum von normalen Menschen und daß außerdem auch die Durchlässigkeit des Ciliarkörpers keine erkennbare Steigerung gegenüber der Norm aufweist. Einer der schärfsten Gegner der Römerschen Theorie (R. Salus) hat sogar die Frage aufgeworfen, ob den vermeintlichen Cytotoxinen überhaupt die von Römer angenommene schädigende Wirkung zuerkannt werden könnte, da die Linse doch eigentlich nicht als Träger eines echten Receptorenapparates im Sinne Ehrlichs angesprochen werden dürfte. Ich selbst vermag allerdings die letztgenannte Anschauung von Salus nicht zu teilen, denn die einschlägigen Untersuchungen über die antigene Funktion der Augenlinse, speziell auch die neueren Untersuchungen von Spät u. a.,— haben uns ziemlich eindeutig zu erkennen gegeben, daß auch die Linse in strukturemischer Hinsicht keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den übrigen Körperorganen erkennen läßt, und daß durch die Versuche von Salus ein zwingender Beweis gegen den Receptorencharakter der Linsenantigene nicht als erbracht gelten kann. Im übrigen scheint ja auch die Frage der sog. Receptoren für die Entstehung der Katarakt eine wesentlich geringere Rolle zu spielen, als die von Salus selbst mit Nachdruck betonte Undurchlässigkeit des Ciliarkörpers, welche eine Verankerung der Cytotoxine auch bei reichlich entwickelten korrespondierenden Receptoren praktisch doch unmöglich machen müßte. Und wenn es bis heute auch auf experimentellem Wege noch nicht gelungen ist, durch künstlich gewonnene Cytotoxine eine echte Kataraktbildung beim Tier auszulösen, so wird der physiologischen Schutzwirkung des intakten Ciliarkörpers an diesem Ergebnis wohl ein weit größerer Anteil zugemessen werden müssen als dem vermeintlichen Mangel des Linsenprotoplasmas an entsprechenden Receptoren. Ich will dabei keineswegs verkennen, daß für die Frage einer experimentellen Erzeugung der Katarakt die Zellreceptoren der Körperorgane eine bedeutsame Rolle insofern zu spielen vermögen, als die gemeinsamen Receptoren, wie sie nachweislich zwischen dem Linsenprotoplasma und den verschiedenen

Körperorganen angenommen werden müssen, durch eine energische Absorption der parenteral zugeführten Cytotoxine einer elektiven Wirkung dieser Zellgifte auf das Linsenprotoplasma erfolgreich entgegenzutreten können.

Wenn man nun aus den bisher mit Hilfe immunbiologischer Studien gewonnenen Ergebnissen über die Biologie der Linsenantigene das Fazit zieht, so muß man mit Bedauern feststellen, daß eine praktische Nutzenanwendung der zahlreichen interessanten Einzelergebnisse auf das Problem der Entstehung des Altersstars zur Zeit nur höchst problematisch erscheint und eine sichere Stütze in den experimentellen Studien bislang nicht zu finden vermag. Es mag dabei bis auf weiteres dahingestellt bleiben, ob es sich bei der Entstehung des Altersstars schlechthin um eine, in ihren letzten Ursachen allerdings auch dann noch ungeklärte Alterserscheinung im Sinne von Salus handelt, oder ob nicht doch unter besonderen Voraussetzungen eine Interferenz von cytotoxischen Wirkungen im Sinne von Römer denkbar erscheint.

Ich will damit die Frage der Alterskatarakt verlassen und mich einem weiteren Problem aus dem Gebiete der Augenerkrankungen zuwenden, für dessen Lösung man sich von dem Studium der Immunitätsvorgänge so ungeheuer viel versprochen hatte, ohne daß die bisher gewonnenen Ergebnisse jedoch in das Dunkel der sympathischen Ophthalmie das gewünschte Licht zu senden vermocht hätten. Es mag als nahezu selbstverständlich gelten, daß man zu einer Zeit, wo man nahezu alle Lebensvorgänge, mit Ausnahme des Sterbens, als Anaphylaxie zu deuten bestrebt war, auch die sympathische Ophthalmie in die Reihe der Überempfindlichkeitserscheinungen einzupressen versuchte. Eine solche Deutung der sympathischen Ophthalmie als Überempfindlichkeitserscheinung mochte dabei um so gerechtfertigter erscheinen, als es nach den einschlägigen experimentellen Versuchen als sicher gelten konnte, daß das tierische Auge, namentlich Uvealtraktus und Netzhaut, eine ausgesprochen toxische Wirkung auf die verschiedensten Versuchstiere und besonders auf den eigenen Träger auszuüben vermochte, wobei allerdings gleichzeitig unverkennbare Anklänge im Symptomenbild der durch Augenextrakte hervorgerufenen Vergiftung und der echten Anaphylaxie nachgewiesen werden konnten. Wenn es nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse heute auch als sicher gelten kann, daß es sich bei der primären Giftigkeit von Organextrakten (Dold u. a.), auf die ich an späterer Stelle noch zurückkommen werde, und bei der typischen Anaphylaxie um zwei nach Wirkungsmechanismus und Symptomenbild wesensverschiedene biologische Vorgänge handelt, so hatte das Bestreben, die sympathische Ophthalmie in den Rahmen der Lehre von der Anaphylaxie einzupassen, doch noch eine weitere, und zwar scheinbar beweiskräftigere experimentelle Stütze gefunden. Es war nämlich den verschiedensten biologisch arbeitenden Ophthalmologen wie Krusius, Wißmann, R. Kümell, Santuzi u. a. gelungen, experimentell den Nachweis zu führen, daß es mit Eiweißkörpern, und zwar speziell mit artfremden Eiweißkörpern, gelingt, auch vom Auge aus eine Sensibilisierung des tierischen Organismus zur Überempfindlichkeit zu bewerkstelligen, die dann ihren Ausdruck zunächst in einer allgemeinen Anaphylaktisierung des gesamten Organismus, vor allem aber auch in einer typischen Überempfindlichkeit des vorbehandelten und selbst des nicht vorbehandelten Auges gefunden hatte. Von besonderer Bedeutung schien dabei die Feststellung, daß man bei Auslösung einer allgemeinen

Überempfindlichkeit beim Versuchstier auch häufiger das Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen am sensibilisierten Auge feststellen konnte, und daß außerdem auch bereits eine abgeklungene, durch Reinjektion am unvorbehandelten Auge auslöste Überempfindlichkeit im Rahmen des allgemeinen Schocks erneut mehr oder weniger stark aufflackerte.

Hatte es sich also als möglich erwiesen, den tierischen Organismus auch vom Auge aus in den Zustand von Überempfindlichkeit gegenüber artfremden Eiweißkörpern zu versetzen und selbst im Bereiche der Augen eine lokale Überempfindlichkeit auszulösen, so lag tatsächlich die später von Bail und Elschmig formulierte Annahme sehr nahe, daß auch bei der sympathischen Ophthalmie des Menschen den Überempfindlichkeitserscheinungen wohl wiederum eine bedeutende Rolle zuerkannt werden müßte. Nach der von Bail und Elschmig formulierten Annahme „müßte also durch die antigene Resorption von lädiertem Uveagewebe eine Überempfindlichkeit im Organismus, und zwar besonders im homologen Organ, d. h. im zweiten Auge, erzeugt und dadurch eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit des zweiten Auges herbeigeführt werden“. „So, wie bei v. Pirquet's Versuchen infolge dieser gesteigerten Reaktionsfähigkeit durch Zufuhr des anaphylaktisierenden Agens von außen Entzündungen entstehen, so würde in unserem Falle durch die geringste Störung im überempfindlichen Auge durch den Zerfall auch nur einer Uveazelle (und zwar Uvea- oder Pigmentepithelzelle), welche wie die Zufuhr des anaphylaktisierenden Agens von außen wirkt, eine Entzündung entstehen mit den durch die Vulnerabilität des Organs bedingten schweren Folgen.“

Es ist begreiflich, daß die genannte Theorie, welche die schweren, oft aus heiterem Himmel entstehenden und stürmisch verlaufenden Vorgänge am unverletzten Auge scheinbar so einfach zu analysieren vermochte, unter der Voraussetzung einer ausreichenden experimentellen Stütze geradezu bestrickend wirken mußte. Praktisch stand und fiel die geistreiche Hypothese der beiden Forscher indessen nahezu zwangsläufig mit der Möglichkeit, für die antigene Funktion der Uveabestandteile im allgemeinen und namentlich für die antigene Funktion innerhalb des Organismus der gleichen Spezies bzw. des artgleichen Individuums einen unzweideutigen experimentellen Beweis zu erbringen. Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse kann dieser Beweis im streng wissenschaftlichen Sinne indessen nur insoweit erbracht gelten, als es sich um die antigene Funktion artfremder Uvea handelt. Es kann als sicher gelten, daß es auch mit Hilfe von Uveaemulsionen gelingt, im heterologen Organismus (Kaninchen) künstlich Antikörper von Amboceptorcharakter zu erzeugen, die auf das Antigen der Vorbehandlung weitgehend abgestimmt sind, ihre Wirkung aber keineswegs gegenüber dem Antigen der Vorbehandlung erschöpfen, sondern vielmehr eine weitgehende Gruppenreaktion gegenüber den verschiedensten Bestandteilen des gleichen Organismus erkennen lassen. Nach dem nahezu übereinstimmenden Urteil aller an dem Studium der einschlägigen Frage beteiligten Untersucher zeigt das Uveagewebe hinsichtlich seiner antigenen Funktion zwar ebenso wie die Augenlinse keine ausgesprochene Artspezifität, läßt aber andererseits auch keine ausgesprochene Organspezifität erkennen.

Noch unsicherer als die Ergebnisse mit artfremder Uvea erscheinen die Beobachtungen über die Entwicklung von Iso- bzw. Autoantikörperbildung gegen

Uveagewebe zu sein, wenn es auch nicht an Angaben fehlt, die auf einen erfolgreichen Nachweis von Isoantikörpern schließen lassen. Was aber den Nachweis von unbestreitbaren Autoantikörpern gegen Uveagewebe anlangt, so schweigen sich die verschiedenen Autoren mit großer Beharrlichkeit aus, und ich glaube, daß diese Schweigsamkeit ihren Grund wohl keineswegs in einer allzu großen Bescheidenheit der fraglichen Forscher, sondern in der Unmöglichkeit hat, auf experimentellem Wege die Bildung von Autoantikörpern zu bewerkstelligen oder aber doch wenigstens den Nachweis solcher Autoantikörper mit Hilfe der gebräuchlichen biologischen Methoden zu erbringen. Es wird wenigstens von verschiedenen Autoren übereinstimmend betont, daß der Nachweis von Uveaantikörpern auch bei der sympathischen Ophthalmie bis heute nicht als geglückt angesehen werden kann, wie denn auch bisher alle Versuche, eine experimentelle Erzeugung einer sympathischen Ophthalmie beim Tier zu bewerkstelligen, als völlig gescheitert gelten müssen. Es gelingt erfahrungsgemäß weder auf dem Wege einer passiven Übertragung mit Hilfe des Serums von Kranken mit ausgesprochener sympathischer Ophthalmie noch durch die Verimpfung künstlich gewonnener Uveaantiseren, eine echte sympathische Ophthalmie zu erzeugen, und es kann meines Erachtens offen ausgesprochen werden, daß die bis heute vorliegenden, speziell mit Hilfe der immunitätswissenschaftlichen Methoden gewonnenen Ergebnisse trotz mancher interessanten Aufschlüsse über den antigenen Charakter der verschiedensten Bestandteile des tierischen Auges, eine befriedigende Erklärung hinsichtlich der Entstehung der sympathischen Ophthalmie nicht zu bringen vermochten, wenn man sich auch unbedenklich der Auffassung anschließen kann, daß die Immunitätswissenschaft in diesen Fragen noch keineswegs das letzte Wort gesprochen haben dürfte.

## 10. Kapitel.

Es ist unbestreitbar, daß die Ergebnisse der experimentellen Forschung über die biologische Sonderstellung der Organantigene bei den bisher besprochenen Zellgruppen den gehegten Erwartungen keineswegs in vollem Umfange zu entsprechen vermochten, sofern wenigstens an die einschlägigen Studien die Erwartung auf den Nachweis einer absoluten Strukturspezifität der fraglichen Organantigene geknüpft wurde. Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse kann es ja allerdings im wesentlichen als feststehend gelten, daß nur Eiweißkörper ohne besondere funktionelle Differenzierung, wie etwa die Serumeiweißkörper, als wesentliche Träger der Artspezifität in Frage kommen, während hochdifferenzierte Organzellen auch hinsichtlich der biochemischen Struktur ihrer Antigene, speziell ihrer Eiweißantigene, als besonders charakterisiert zu gelten haben. Dabei ist es an sich zwar selbstverständlich und durch die einschlägigen Studien ja auch unzweideutig genug erwiesen, daß auch verhältnismäßig hochdifferenzierte Zellen, wie sie das Parenchym der Augenlinse oder auch die morphologischen Bestandteile des Blutes darstellen, als Teile des Organismus einer bestimmten Art die charakteristischen Merkmale der in Frage kommenden Spezies in geringerem oder größerem Umfange an sich tragen, wenn auch diese Merkmale des Artercharakters mehr und mehr in den Hintergrund traten, sobald es sich um besonders hochdifferenzierte Zellen handelt.

Ja, es liegt sogar die Berechtigung zu der Annahme vor, daß es um so leichter und mit um so größerer Wahrscheinlichkeit gelingen dürfte, die Sonderstellung einer bestimmten Zelle bzw. eines bestimmten Zellkomplexes auf dem Wege der Antikörperbildung nachzuweisen und sie dadurch auch von allen anders garteten Zellen der gleichen Spezies zu unterscheiden, „je höher differenziert eine Zelle im Organismus ist, je eigenartiger sie sich also in der Erfüllung dieser ihrer Funktion im Laufe von vielen Jahrhunderten umbilden und spezialisieren mußte“ (H. Pfeiffer). Und welche Zellen des tierischen Organismus dürften in dieser Hinsicht als höher differenziert gelten als die mit so gewaltigen potentiellen Energien ausgestatteten und keiner geringeren Aufgabe als der Erhaltung der Art dienenden Keimzellen.

Es kann somit als nahezu zwangsläufig gelten, daß sich das Interesse der biologischen Forschung in besonderem Maße diesen hochorganisierten Zellen zuwandte, die dank ihrer anatomischen und funktionellen Sonderstellung von vornherein auch den Gedanken an eine biologische Sonderstellung aufdrängen. Hier verband sich zudem mit dem wissenschaftlichen Interesse noch das Bestreben, die Ergebnisse der experimentellen Forschung nach Möglichkeit auch den Bedürfnissen der forensischen Praxis oder aber der medizinischen Diagnostik (Schwangerschaftsnachweis) im allgemeinen dienstbar zu machen, ohne daß allerdings die Ergebnisse der einschlägigen experimentellen Studien in einem befriedigenden Verhältnis zu der aufgewandten Mühe gestanden hätten.

Mögen sich nun auch die Hoffnungen auf eine Serundiagnose der Schwangerschaft, wie sie Abderhalden und seinen Schülern vorgeschwebt hatte, nicht erfüllt haben, es bleibt doch immerhin das unbestreitbare Verdienst der Abderhaldenschen Forschungsrichtung, das Problem der biologischen Bedeutung dieser Zellen bzw. Organe wieder in den Brennpunkt des Interesses gerückt und gleichzeitig damit die Erkenntnis vermittelt zu haben, daß der von den verschiedenen Autoren gefundenen Weg theoretisch keineswegs als absolut aussichtslos gelten kann, wenn auch die erhoffte Lösung des fraglichen Problems zunächst an den technischen Schwierigkeiten, die sich einer erfolgreichen Bearbeitung dieser an sich komplizierten Materie entgegenstellten, unbedingt scheitern mußte.

Die Bejahung der Frage, ob und inwieweit eine nachweisbare biologische Umstimmung des menschlichen und tierischen Organismus durch die Antigene der Keimzellen und namentlich der arteigenen Geschlechtszellen denkbar erscheint, hat naturgemäß wieder eine besondere strukturchemische Differenzierung dieser Antigene zur Voraussetzung, die allerdings für um so wahrscheinlicher gelten kann, als gerade die Keimzellen erfahrungsgemäß einen so bestimmenden Einfluß auf die Gestaltung des menschlichen und tierischen Organismus auszuüben vermögen. Für unsere spezielle Fragestellung handelt es sich allerdings nicht um jene innersekretorischen Produkte der Keimdrüsen, die sog. Hormone, welche bekanntlich die sekundären Geschlechtscharaktere usw. bestimmen, sondern speziell um den strukturchemischen Aufbau der in dem funktionellen Parenchym bzw. in den Produkten seiner sog. äußeren sekretorischen Tätigkeit (Ovulum und Sperma) enthaltenen Eiweißantigene und um die Möglichkeit, durch künstliche oder natürliche parenterale Zufuhr der fraglichen Antigene eine immunisatorische Umstimmung des artgleichen bzw. artfremden Organismus herbeizuführen.

Beginnen wir zunächst mit den männlichen Keimdrüsen bzw. mit ihrem Sekretionsprodukte, den Spermatozoen, so sehen wir, daß auch durch parenterale Verimpfung von Spermalösungen oder von wässrigen Aufschwemmungen des entsprechenden Hodengewebes beim heterologen Versuchstier (Kaninchen) eine biologische Umstimmung des Organismus erzielt werden kann, die ihren Ausdruck in dem Auftreten der bekannten Serumveränderungen findet, wobei die fraglichen Immunkörper bald als Präcipitine, bald als komplementbindende Antikörper oder aber auch als echte Cytotoxine in Erscheinung treten können. Nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Untersucher, die sich meist auf die experimentell beim Kaninchen gewonnenen Beobachtungen stützen, sind die durch Hodensubstanz bzw. Spermalösungen hergestellten Immunsera im wesentlichen streng spezifisch auf das Antigen der Vorbehandlung abgestimmt und bezeugen diese spezifische Abstimmung meist durch eine besonders ausgesprochene Avidität gegenüber dem homologen Antigen, die durch eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber den fraglichen Eiweißlösungen in Erscheinung tritt. Dabei zeigen die betreffenden künstlich gewonnenen Immunkörper, mag es sich nun um Präcipitine oder um komplementbindende Stoffe handeln, durchweg eine so ausgesprochene organspezifische Einstellung, daß es mit Hilfe der genannten biologischen Reaktionen doch möglich erscheint, Sperma- bzw. Hodeneiweiß, auch in Eiweißgemischen der gleichen Tierspezies, mit Sicherheit zu erkennen (H. Pfeiffer, C. Bruck), wenn auch die Voraussetzungen für eine forensische Verwertung dieser Kenntnisse zunächst noch nicht gegeben erscheinen.

Als störend fällt dabei natürlich wieder die Tatsache ins Gewicht, daß auch die Sperma- bzw. Hodenantisera, trotz ihrer ausgesprochenen Organspezifität, wieder eine mehr oder weniger ausgesprochene Artspezifität erkennen lassen, die sich vor allem in einem Übergreifen der Reaktion auf die Serumeiweißkörper der gleichen Spezies zu äußern pflegt, daneben aber auch in einem Übergreifen auf andere Körperbestandteile des gleichen Organismus, namentlich auf die artgleiche Niere, zutage tritt (H. Pfeiffer). Es gelingt indessen, entweder durch elektive Absorption (H. Pfeiffer) oder durch Verwendung schwachwirkender Sera (C. Bruck), die artspezifische Partialkomponente zu beseitigen und dadurch die biologischen Reaktionen hochspezifisch für Spermalösungen bzw. für homologes Hodengewebe zu gestalten. Sperma'ösungen und Hodenextrakte lassen sich indessen auch auf dem genannten Wege weder vermittels der Präcipitation noch mit Hilfe der Komplementbindung auseinanderhalten und auch das Übergreifen der Reaktion auf das artgleiche Nierengewebe, welches offenbar „auf eine ontogenetische Verwandtschaftsreaktion auf Grund gemeinsamer Anlage“ zurückgeführt werden muß (H. Pfeiffer), läßt sich nicht mit Sicherheit ausschalten.

Das Übergreifen der Reaktion besteht aber nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten Untersucher, wenigstens soweit die Eiweißantigene in Frage kommen, nur innerhalb der gleichen Tierspezies, während eine Verwandtschaftsreaktion zwischen den Keimzellen der verschiedenen zoologisch einander fernstehenden Tierspezies, wenigstens für Hoden und Sperma, nicht als absolut sicher gelten kann, wenn auch hier das Vorhandensein gemeinsamer funktionsspezifischer Partialkomponenten natürlich nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden darf. Mit Sicherheit bestehen also in den männlichen Keimzellen zwei biologisch scharf

charakterisierte Antigenstrukturen, unter denen die organspezifische Struktur so erheblich dominiert, daß eine antigene Funktion innerhalb des artgleichen Organismus durchaus denkbar erscheint.

Ich habe nun weiter oben bereits darauf hingewiesen, daß von den verschiedensten Seiten (H. Pfeiffer, Bruck u. a.) der Versuch unternommen wurde, diese ausgesprochene Organspezifität der Hoden- bzw. Spermaantigene dem forensischen Spermanachweis dienstbar zu machen, ohne daß die genannten Vorschläge, die angesichts der unverkennbaren artspezifischen Struktur der fraglichen Antigene zum Teil auf erheblichen Widerstand stießen (Uhlenhuth), in weiteren Kreisen die ihnen gebührende Beachtung gefunden hätten. So muß es denn den Ergebnissen weiterer biologischer Studien überlassen bleiben, darüber zu entscheiden, ob und unter welchen Voraussetzungen es möglicherweise mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden gelingen dürfte, den Spermanachweis mit einer für die forensische Praxis genügenden Sicherheit zu führen. Für die Ausarbeitung einer geeigneten und über jeden Zweifel erhabenen Methodik wird es dabei indessen keineswegs an entsprechenden Schwierigkeiten fehlen, zumal es aller Voraussicht nach nur schwerlich gelingen dürfte, aus hochdifferenzierten Zellen das für eine Zellart spezifische und sie als solche in der Funktion charakterisierende Plasma isoliert zu gewinnen und von jenem Plasma zu trennen, welches die fraglichen Zellen mit allen anderen Zellen der gleichen Art gemeinsam haben und welches eben diese Arteigentümlichkeit zu bestimmen scheint (H. Pfeiffer).

Weit größere problematische und praktische Bedeutung als die eben besprochenen, im wesentlichen nur *in vitro* nachweisbaren Präcipitine und komplementbindenden Antikörper scheinen mir jene zunächst von Landsteiner festgestellten und heute allgemein unter dem Namen der Spermotoxine bekannten cytolytischen Schutzstoffe des Organismus beanspruchen zu können, welche stets bei parenteraler Zufuhr von Spermalösungen bzw. von wässrigen Aufschwemmungen des entsprechenden Hodengewebes im tierischen Organismus zu entstehen pflegen. In gleicher Weise wie bei allen bisher besprochenen cytolytischen Immunkörpern handelt es sich auch bei den Spermotoxinen um sog. komplex gebaute, d. h. auf Amboceptor- und Komplementwirkung beruhende Immunkörper, die in ihrem Wirkungsmechanismus eine weitgehende Übereinstimmung mit den Hämolytinen usw. erkennen lassen. Praktisch beschränkt sich allerdings die Wirkung der Spermotoxine in der Regel auf eine Agglutination und Immobilisierung der sonst lebhaft beweglichen Spermatozoen, während eine volle Auflösung der fraglichen Zellen bis jetzt nicht beobachtet werden konnte, wenn auch in einzelnen Fällen ein körniger Zerfall am Schwanzteil der Spermatozoen nicht in Abrede gestellt werden kann. Auch bei der Spermotoxinwirkung handelt es sich im wesentlichen um einen spezifisch abgestimmten Vorgang, der sich in der Hauptsache auf das Antigen der Vorbehandlung erstreckt und ein Übergreifen der cytotoxischen Wirkung auf die Spermatozoen einer anderen Spezies nicht oder doch nur insoweit erkennen läßt, als es sich um eine sehr nahe verwandte Art handelt, wie etwa bei Ziege und Schaf. Nur zwischen den Spermatozoen und den Erythrocyten der gleichen Tierspezies besteht erfahrungsgemäß eine unverkennbare Receptorengemeinschaft, die sich bekanntlich dadurch zu erkennen gibt, daß spermotoxische Immunsere fast durchweg eine ausgesprochen hämo-

lytische Wirkung gegenüber den artgleichen Erythrocyten zu entfalten pflegen (Metschnikoff, Rosenthal u. a.). Es ist in folgedessen auch die Anschauung zum Ausdruck gebracht worden, daß die hämolytische und spermotoxische Komponente der fraglichen Immunsera ihre Entstehung wohl der gleichen Substanz zu verdanken hätten, eine Auffassung, die allerdings gegenüber den Ergebnissen einschlägiger experimenteller Studien nicht aufrecht erhalten werden kann. Jedenfalls verschwindet bei Absorptionsversuchen mit homologen Erythrocyten stets nur die hämolytische Komponente, während das eigentliche Spermotoxin durch den Absorptionsversuch unbeeinflusst bleibt. Im Gegensatz dazu führt aber eine Absorption mit den homologen Spermatozoen stets gleichzeitig zu einem Verlust der hämolytischen und der spermotoxischen Komponente. Es finden sich also in den Spermatozoen nebeneinander zwei Partigene mit unterschiedlicher antigener Wirkung, während die Erythrocyten das zur Spermotoxinbildung führende Partigen nicht enthalten und somit niemals den Spermatozoen bei der Herstellung spermotoxischer Sera substituiert werden können.

Daß eine Receptorengemeinschaft zwischen den Spermatozoen und den Parenchymzellen des Hodens besteht, erscheint angesichts des engen genetischen Zusammenhangs zwischen den beiden Zellformen geradezu selbstverständlich und es braucht demnach wohl kaum besonders betont zu werden, daß die spermotoxischen Sera mit ziemlicher Stärke auf die Parenchymzellen des Hodens übergreifen, wobei dann gleichzeitig ein erheblicher Unterschied im Wirkungsmechanismus der Spermotoxine insofern in Erscheinung tritt, als die Hodenzellen unter dem Einfluß des Spermotoxins einer restlosen Auflösung verfallen.

Ein Übergreifen der Spermotoxinwirkung findet also nur auf genetisch nahestehende Zellen, nicht aber auf die zelligen Bestandteile anderer Organparenchyme statt: Den Spermotoxinen und ihren eiweißartigen Antigenen muß demnach eine ausgesprochene Organspezifität zuerkannt werden, wenn auch die Keimzellen natürlich den strukturemischen Aufbau besitzen, der sie als Angehörige einer bestimmten Spezies charakterisiert.

Hinsichtlich der übrigen, namentlich der lipoidartigen Antigene besteht indessen eine so ausgesprochene Artspezifität keineswegs, vielmehr zeigt auch das Organparenchym der männlichen Keimzellen bei gewissen Tierspezies wiederum die uns schon geläufige Eigenschaft, im heterologen tierischen Organismus, speziell im Organismus des Kaninchens, die Entwicklung von spezifischen, gegen die Erythrocyten des Hammels gerichteten Hämolysinen anzuregen. Es muß dabei jedoch zunächst dahingestellt bleiben, ob das eigentliche Hodenparenchym oder aber die Spermatozoen selbst als die Träger der letztgenannten antigenen Eigenschaften zu gelten haben und es erscheint für manche Tierspezies, speziell für die Angehörigen der sog. Meerschweinchengruppe durchaus denkbar, daß sich vermittels dieser heterogenetischen Hämolysine die bislang mit anderen Methoden nicht geglückte biologische Differenzierung zwischen dem eigentlichen Hodenparenchym und seinem Sekret, dem Sperma, erfolgreich durchführen läßt.

Wieweit im übrigen die Differenzierung in der biochemischen Struktur der männlichen Keimzellen im Verhältnis zu den übrigen Körpergeweben fortgeschritten ist, erkennt man unzweifelhaft am besten daraus, daß Sperma und Hodengewebe bei parenteraler Zufuhr auch im Organismus der gleichen Spezies und selbst im Organismus ihres eigenen Trägers eine ausgesprochene antigene Funktion aus-



zuüben vermögen. Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse kann es als sicherstehend gelten, daß im tierischen Organismus nach Verimpfung art- bzw. individuum-eigener Spermatozoen oder auch von Aufschwemmungen homologen Hodengewebes typische Iso- bzw. Autospermotoxine entstehen, die verhältnismäßig leicht zu gewinnen sind und durch wiederholte Injektionen beträchtlich verstärkt werden können. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Iso- bzw. Autospermotoxine gelten dabei im wesentlichen die allgemeinen Gesetze der cytotoxischen Immunkörper, nur unterscheiden sich diese Iso- bzw. Autocytotoxine von den im artfremden Organismus entstehenden Spermotoxinen insofern, als sie der sog. hämolytischen Komponente gegen die artgleichen Erythrocyten mit Sicherheit ermangeln.

Von hoher problematischer, aber nicht minder großer praktischer Bedeutung erscheint des weiteren die Beobachtung, daß die freien, im Nebenhoden angesammelten Spermatozoen eines gegen eigenes Sperma bzw. Hodengewebe immunisierten Versuchstieres in vivo nicht durch die nachweislich in seinem Blute kreisenden Spermotoxine schädigend beeinflusst werden, obgleich das Spermotoxin in vitro eine ausgesprochene Bewegungshemmung der individuenungleichen Spermatozoen, ja selbst ihren Tod bewirkt, sofern die Spermatozoen des vorbehandelten Tieres in frisches Serum eines unvorbehandelten Individuums gebracht werden. Metschnikoff und seine Schüler, denen wir diese Angaben in erster Linie verdanken, haben der Anschauung Ausdruck gegeben, daß es sich hierbei um eine Sensibilisierung der Spermatozoen durch das im Blute kreisende Autospermotoxin und um Aktivierung durch das individuumfremde Komplement handelt. In Konsequenz seiner Anschauung über die Entstehung des sog. Alexins (Komplement) vertritt Metschnikoff des weiteren die Auffassung, daß das für die spermotoxische Wirkung erforderliche Komplement nicht frei im Körper kreist, sondern in den Phagocyten aufgestapelt ist und deshalb in vivo nicht wirken kann, während es in vitro infolge der Zerstörung der zelligen Elemente frei wird und gemeinsam mit dem Amboceptor seine Wirkung entfalten kann.

Neuerdings hat diese Auffassung Metschnikoffs und seiner Schüler indessen eine scharfe Ablehnung durch einen deutschen Forscher (Adler) erfahren, obgleich das Auftreten von Autospermotoxinen von ihm nicht in Abrede gestellt werden kann. Adler kann sich jedenfalls der Auffassung Metschnikoffs und seiner Schule über den kausalen Zusammenhang zwischen Alexinmangel und Ausbleiben der Spermotoxinwirkung nicht anschließen, da er bei seinen einschlägigen Versuchen fand, daß die Spermatozoen vorbehandelter Tiere in vitro auch nach Zusatz von Normalalexin nicht im geringsten beeinflusst werden, daß also von einer intravitalen Sensibilisierung der homologen Spermatozoen durch das Autospermolysin füglich nicht die Rede sein kann. Nach den einschlägigen Beobachtungen von Adler und Metalnikoff muß es sogar dahingestellt bleiben, ob in vivo überhaupt eine Berührung zwischen dem Autospermotoxin und den homologen Spermatozoen stattfinden kann, da es durchaus denkbar erscheint, daß Hoden- und Nebenhodengewebe in Analogie zu den in vitro gemachten Beobachtungen Metalnikoffs auch in vivo eine ausgesprochene Schutzwirkung gegenüber chemischen oder biologischen Spermaschädlingen zu entfalten vermag.

Aus dem Verbande des Hodens oder Nebenhodens losgelöst unterliegen die Spermatozoen indessen auch im Organismus des eigenen Trägers der Wirkung

des Spermotoxins. Jedenfalls geht aus den auch von anderer Seite bestätigten Versuchen Metschnikoffs die bis heute wenigstens nicht widerlegte Tatsache hervor, daß es in der Bauchhöhle eines mit eigenen Spermatozoen vorbehandelten Tieres gelingt, einen positiven sog. Pfeifferschen Versuch mit homologen Spermatozoen anzustellen, wobei die Spermatozoen unter der Einwirkung einer lebhaften Phagocytose zerstört werden sollen. Metschnikoff selbst bringt ja bekanntlich die Wirkung der Cytotoxine in enge Beziehungen zur Phagocytose und sieht in dem Vorgang der Phagocytose sogar die Voraussetzung für die Entstehung des Autospermotoxins, während er ohne die Interferenz der Phagocytose die Entstehung eines Autocytotoxins für unmöglich hält. Die Tatsache, daß es also wohl bei der parenteralen Zufuhr der Spermatozoen, nicht aber der homologen Erythrocyten zur Entstehung eines Autocytotoxins kommt, müßte also ihren Grund darin haben, daß die Spermatozoen nach der parenteralen Injektion lebhaft phagocytiert werden, während bei den Erythrocyten eine Phagocytose nicht stattfindet.

Unterliegt es einerseits keinem Zweifel, daß bei einer kritischen Sichtung des bis heute auf experimentellem Wege gewonnenen Tatsachenmaterials mancherlei und zum Teil sogar nicht unerhebliche Widersprüche zutage treten, so haben uns die einschlägigen Untersuchungen immerhin den Beweis erbracht, daß die sog. organspezifischen Antigene genügend differenziert erscheinen, um innerhalb des art- und selbst des individuumeigenen Organismus eine biologisch nachweisbare Umstimmung zu erzeugen. Wir dürfen allerdings dabei nicht vergessen, daß es sich bei den experimentellen Studien durchweg um künstlich geschaffene Verhältnisse handelt, die noch keineswegs zu der Annahme berechtigen, daß auch unter den Bedingungen der normalen Resorption körpereigenen Gewebes unbedingt eine solche Autoimmunisierung des Organismus erfolgen muß. Die wenig zahlreichen experimentellen Untersuchungen, bei denen es versucht wurde, bestimmte Organe durch Gefäßunterbindung zu steriler Nekrose zu bringen und dadurch gewissermaßen die normalen Resorptionsbedingungen, wie sie unter äußeren Einflüssen da und dort im tierischen Organismus zustandekommen können, nachzuahmen, haben allerdings zunächst die Erkenntnis vermittelt, daß bei einer sterilen Resorption eines aus dem Körperverband zwar gelösten, aber an seinem natürlichen Sitz belassenen Organs eine serologisch nachweisbare Autoimmunisierung des betreffenden Organismus offenbar nicht stattfindet, daß hier vielmehr die natürlichen regulatorischen Vorgänge zu einer Beseitigung der Organzerfallsprodukte vollkommen auszureichen scheinen. Dabei wäre es immerhin denkbar, daß pathologisch veränderte Organe theoretisch eine solche Autoimmunisierung des Organismus herbeizuführen vermöchten, wenn auch der praktische Nachweis einer solchen Autoimmunisierung wie er in neuester Zeit, speziell durch die Studien der sog. Abwehrfermente, angestrebt wurde, bis heute nicht als geglückt gelten kann.

Man hat es indessen neuerdings auch noch auf anderem Wege versucht, die biologische Sonderstellung der männlichen Geschlechtszellen zu beweisen und zu diesem Zwecke Verimpfungen von Preßsäften oder wässrigen Extrakten homologer oder artfremder Körperorgane auf die verschiedensten Versuchstiere vorgenommen. Nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Autoren wie Brieger und Uhlenhuth, Dold, Cesa Bianchi, Schickele u. a., werden bekanntlich Organextrakte von den Versuchstieren, im Gegensatz zu den meist

nicht oder nur schwach wirksamen Serumeiweißkörpern, denkbar schlecht vertragen, wobei die Verimpfung meist mit einem schweren anaphylaxieähnlichen Krankheitsbilde beantwortet wird. Fast aus allen Organen mit Ausnahme der Augenlinse, der Uvea und der morphologischen Bestandteile des Blutes lassen sich mehr oder weniger toxische Extrakte gewinnen, deren Wirkungseffekt sich meist nach der gleichen Richtung bewegt. Die Wirkung der einzelnen Extrakte ist allerdings insofern keine einheitliche, als diese offenbar zwei unterschiedlich wirksame Komponenten enthalten, von denen bald die eine, bald die andere in den Vordergrund tritt, je nachdem die Verimpfung intravenös, intraperitoneal oder subcutan vorgenommen wird. Bei intravenöser Verimpfung von Organextrakten tritt in der Regel ein akutes Vergiftungsbild in Erscheinung, welches schnell den Tod der Versuchstiere herbeiführt und, wie gesagt, in vieler Hinsicht an echte Anaphylaxie erinnert. Dieser Eindruck eines anaphylaktischen Schocks wird besonders noch dadurch unterstützt, daß sich das Blut der akut verendeten Tiere oft stundenlang ungerinnbar erhält, wenn auch andere Kriterien der Anaphylaxie, wie das von vielen Autoren als spezifisch angesehene Symptom der Lungenblähung usw. in der Regel nicht nachgewiesen werden können. Daneben bestehen allerdings noch ausgesprochen gerinnungsfördernde Wirkungen der Organextrakte, ohne daß diese jedoch als die eigentliche Ursache des akuten Schocks angesprochen werden könnten.

Neben der akut wirkenden Komponente, deren Wirkung nur bei intravenöser Verimpfung in Erscheinung tritt, läßt sich noch eine mehr chronische Wirkung nachweisen, wenn die Extrakte subcutan oder intraperitoneal den Versuchstieren appliziert werden. Hier kommt es dann zur Entwicklung eines schleichenden und zu tödlichem Marasmus führenden Krankheitsbildes, welches vermutlich der sog. „proteinogenen Kachexie“ parallel gesetzt werden muß. Ich muß es mir hier leider versagen, auf Einzelheiten in der Biologie dieser Organextraktgifte und auf die von den verschiedensten Forschern hinsichtlich ihres Wirkungsmechanismus gegebenen Erklärungen einzugehen, zumal eine einheitliche Erklärung dieser eigenartigen Erscheinung, die bald als Fermentwirkung charakterisiert, bald einer besonderen Giftwirkung der Organgewebslymphe zur Last gelegt wird, bis heute nicht vorliegt. Hervorheben möchte ich indessen die allerseits immer wieder bestätigte Beobachtung, daß die Giftigkeit der Organextrakte keineswegs an pathologische Veränderungen der Organe geknüpft ist, wenn pathologische Prozesse auch unzweifelhaft die Giftwirkung zu stimulieren vermögen, und daß nahezu mit Gesetzmäßigkeit die stärkste Giftwirkung durch die arteigenen Organextrakte bedingt wird.

Angesichts der Beobachtung, daß gerade die arteigenen Extrakte die höchste Giftwirkung auszuüben vermögen, muß man sich unwillkürlich fragen, welchen besonderen Schutzvorrichtungen der Körper dann wohl die Ausschaltung dieser Giftstoffe *in vivo* zu verdanken vermag. Eine befriedigende Antwort auf diese Frage zu geben, dürfte nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, wohl kaum möglich sein. Immerhin weisen die experimentellen Studien von Dold, Cesa Bianchi, Schenk u. a., welche den Beweis für die entgiftende Wirkung des frischen Normalserums zu erbringen vermochten, daraufhin, daß die *in vitro* nachweisbare antagonistische Wirkung des Normalserums möglicherweise berufen erscheint, auch *in vivo* eine bedeutsame Rolle zu spielen, zumal die experimentelle

Forschung gleichzeitig den Beweis erbracht hat, daß aus blutfreien Organen wesentlich giftigere Extrakte gewonnen werden können als aus gleichartigen, stark durchbluteten Gewebssubstraten.

Nach dieser Abschweifung auf das Gebiet der Organextraktgifte möchte ich wieder zu den männlichen Keimzellen zurückkehren, da auch die von Gräfenberg und Thies besonders eingehend studierte Giftigkeit der Hodenextrakte zweifellos nur als ein Spezialfall eines allgemein gültigen Gesetzes zu gelten hat. Auch für die aus männlichen Keimzellen gewonnenen Extrakte gilt nach den Feststellungen der letztgenannten beiden Forscher das bereits erwähnte Gesetz einer hohen Toxizität der Hodenextrakte der verschiedenen Tierspezies, wobei wiederum die Giftigkeit der arteilgenen Hodenextrakte an erster Stelle steht. Auf Grund ihrer experimentell an Kaninchen gewonnenen Erfahrungen weisen die genannten Autoren indessen darauf hin, daß sie einen auffallenden Unterschied in der Toleranz der männlichen bzw. weiblichen Kaninchen gegenüber der Giftwirkung intravenös zugeführter Hodenextrakte feststellen konnten. Männliche geschlechtsreife Kaninchen erlagen im allgemeinen einer wesentlich kleineren Extraktosis als geschlechtsreife Weibchen, die fast durchweg die doppelte Dosis letalis vertrugen wie die Männchen. Dabei tritt der Unterschied in der Toleranz der beiden Geschlechter indessen nur bei geschlechtsreifen Tieren in Erscheinung, während bei geschlechtsunreifen Jungtieren der Unterschied in der Empfindlichkeit vollkommen verwischt erscheint. Auffallenderweise beeinflußt die Kastration die Empfindlichkeit der männlichen Tiere nicht in nachweisbarem Grade, da sich kastrierte Tiere wenigstens beim Kaninchen nicht wesentlich von Normaltieren zu unterscheiden pflegen. Diese Erfahrung scheint indessen nicht für alle Tierspezies zu gelten, da sich kastrierte Meerschweinchen gegenüber dem arteilgenen Hodenextrakt wesentlich empfindlicher erweisen, als artgleiche Normaltiere und sogar längere Zeit nach der Kastration eine Zunahme der Empfindlichkeit erkennen lassen. Bei den Meerschweinchen scheinen also tatsächlich die Hoden eine schützende Rolle gegen die Injektion von Hodenmaterial im Sinne von Metschnikoff zu besitzen, während wir andererseits bei weiblichen Tieren wiederum eine Steigerung der Empfindlichkeit beobachten können, wenn diese Tiere sich im Zustand der Gravidität befinden.

Alles in allem geht also auch aus diesen Versuchen hervor, daß der arteilgene Hoden wie artfremd wirken kann, daß ihm also mit Recht eine ausgesprochene Organspezifität zuerkannt werden muß, die allerdings gegenüber den weiblichen Tieren der gleichen Spezies in weit größerem Umfange in Erscheinung zu treten pflegt, als gegenüber den artgleichen männlichen Individuen. Dies äußert sich erfahrungsgemäß aber nicht nur in einer gesteigerten Empfindlichkeit der weiblichen Tiere im allgemeinen und der trächtigen Tiere im besonderen, sondern vor allem auch darin, daß eine Sterilisierung des weiblichen Organismus gegen das artgleiche Sperma praktisch durchaus in den Bereich der Möglichkeit gerückt erscheint. Die Versuche, die in dieser Richtung von Savini, Venema und neuerdings namentlich von Dittler angestellt wurden, beweisen jedenfalls unter der Voraussetzung einer streng objektiven Beobachtung, mit Eindeutigkeit, daß es bei Kaninchen und Meerschweinchen durch parenterale Zufuhr von Spermaaufschwemmungen gelingt, zuchtfähige Weibchen mit Sicherheit gegen artgleiches Sperma zu sterilisieren und für die Dauer der Immunität eine weitere

Konzeption bei ihnen zu verhindern. Allerdings erstreckt sich dieser Zustand der Konzeptionsunfähigkeit nur auf beschränkte Zeitdauer und steht, nach der übereinstimmenden Auffassung der verschiedenen Untersucher, in einem unbestreitbaren genetischen Zusammenhang mit der durch die parenterale Spermazufuhr erzeugten humoralen Immunität. Sobald dann, mangels weiterer Antigenzufuhr, der Zustand der allgemeinen Immunität gegen Sperma wieder verschwindet, kehrt auch der Zustand der Konzeptionsfähigkeit in unverändertem Maße wieder zurück, um bei erneuter Antigenzufuhr und nachfolgender Allgemeinimmunität wiederum zu verschwinden. Über den Wirkungsmechanismus, welcher zur immunisatorischen Entstehung der Sterilität führt, ist bis heute eine volle Klarheit aber noch keineswegs erzielt worden und es muß dahingestellt bleiben, ob es unter dem Einfluß der parenteralen Spermazufuhr zu schweren anatomischen, die Ovulation beeinträchtigenden Veränderungen an den Ovarien der weiblichen Versuchstiere, im Sinne von Savini, kommt, oder ob die Sterilisation des weiblichen Organismus auf eine lokale Wirkung der immunisatorisch erzeugten Spermotoxine gegenüber den eindringenden Spermatozoen zurückgeführt werden muß. Im letzteren Falle wäre möglicherweise auch an allergische Zustände zu denken, die nach den einschlägigen Untersuchungen von Dungen und seiner Mitarbeiter auch beim artgleichen Material durchaus in Berücksichtigung gezogen werden müßten, wenn auch von Dungen selbst eine Bedeutung der Allergie für das Ausbleiben der Konzeption in Abrede stellen zu müssen glaubt.

Wenn es bislang auch nicht möglich gewesen ist, für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Ausbleiben der Konzeption bei den mit männlichem Keimdrüsenmaterial vorbehandelten Tieren und den experimentell nachweisbaren allergischen Zuständen den sicheren Beweis zu erbringen, so haben uns die einschlägigen Untersuchungen doch gezeigt, daß es mit Sicherheit gelingt, Tiere der verschiedensten Spezies durch aktive Vorbehandlung mit artgleichem männlichen Keimdrüsenmaterial allergisch zu machen. Daß es sich dabei um eine echte Allergie handelt, dürfte wohl auch mit ziemlicher Sicherheit daraus hervorgehen, daß eine passive Übertragung mit dem Serum der aktiv vorbehandelten Tiere sowohl innerhalb der gleichen Spezies, als auch mit dem Serum artfremder Versuchstiere möglich erscheint. Für die mit den Eiweißantigenen der Keimzelle erzeugte Überempfindlichkeit gelten dabei selbstverständlich die gleichen Gesetze, wie bei der typischen Serumanaphylaxie. Vor allem zeigt das Serum einer vorbehandelten heterologen Tierspezies wieder eine primäre Toxizität gegenüber derjenigen Tierart, deren Keimzellen zur Auslösung des allergischen Zustandes bei der ersteren Spezies verwendet wurden. Das Serum eines mit Sperma bzw. Hodenaufschwemmung vom Meerschweinchen vorbehandelten Kaninchens zeigt also wieder eine ausgesprochene primäre Giftigkeit gegenüber dem Meerschweinchen und erzeugt dort bei intravenöser Injektion einen typischen anaphylaktischen Schock. Dabei zeigt sich nach den neueren Feststellungen von Gräfenberger und Thies die auffallende Tatsache, daß dieses, durch die Vorbehandlung mit Hodenmaterial gewonnene Immunserum für die männlichen Meerschweinchen ganz erheblich giftiger geworden ist, als für die weiblichen Tiere der gleichen Spezies, während erfahrungsgemäß das normale Kaninchenserum eine solche unterschiedliche Giftigkeit für

die beiden Geschlechter nicht erkennen läßt. Ähnlich wie bei der primären Injektion des artgleichen Hodenmaterials besteht also auch hier in der Empfindlichkeit gegenüber dem Immunsorum eine ausgesprochene, und zwar regelmäßig zu beobachtende Geschlechtsspezifität. Daß es sich dabei um eine neuerworbene, durch die parenterale Vorbehandlung mit Hodengewebe entstandene Eigenschaft handelt, geht daraus hervor, daß die Giftigkeit des Immunsorums mit zunehmender Entfernung vom Zeitpunkt der Vorbehandlung mehr und mehr abnimmt, während jede neue Antigenzufuhr stets die Giftigkeit erhöht und gleichzeitig auch die Geschlechtsdifferenz deutlich steigert. Die unterschiedliche Giftigkeit auf die beiden Geschlechter scheint dabei besonders ausgeprägt zu sein, wenn die Giftigkeit des Hodenantisorums seinen Höhepunkt erreicht hat.

Das Phänomen der Geschlechtsdifferenz, wie es in der primären Giftigkeit der Hodenantisera zutage tritt, gilt indessen nur für die Vorbehandlung mit Hodensubstanz und außerdem auch nur für das Serum des Kaninchens, während das Serum des Meerschweinchens auch durch Vorbehandlung mit arteigenem Hodenmaterial keinerlei Zunahme der Giftigkeit gegenüber den artgleichen Tieren erkennen läßt. Eine Vorbehandlung des Kaninchens mit anderen Organextrakten als mit den Extrakten der männlichen Keimzellen, erhöht zwar ebenfalls die Giftigkeit seines Serums in beträchtlichem Maße, ohne daß jedoch dabei die erwähnte Geschlechtsdifferenz in Erscheinung tritt.

Von besonderem Interesse scheint es dabei noch, daß zur Gewinnung des für Meerschweinchen toxischen und durch besondere Geschlechtsdifferenzen charakterisierten Kaninchensorums eine Vorbehandlung dieses Tieres offenbar nicht unbedingt mit den Keimzellen des Meerschweinchens erfolgen muß, daß vielmehr, nach den Angaben von Gräfenberg und Thies, auch Stierhoden und selbst reines Sperma von Mensch und Hund eine erhebliche Steigerung der Toxizität des Kaninchensorums gegenüber dem Meerschweinchen bewirken kann, wobei gleichzeitig wieder eine ausgesprochene Geschlechtsdifferenz der fraglichen Sera erkennbar wird. Hier tritt also für gewisse biologische Wirkungen der Hodenantigene eine Durchbrechung des Prinzips der Artspezifität und somit eine charakteristische Funktionsspezifität der männlichen Keimzellen der verschiedensten Tierspezies in Erscheinung, wie wir sie bislang nur für die Organantigene gewisser Tierspezies (Meerschweinchengruppe) kennengelernt haben. Eine Rezeptorengemeinschaft zwischen den Keimzellen des Meerschweinchens und des Hundes schiene also nach den bisher gemachten Erfahrungen durchaus denkbar, nicht aber eine solche zwischen Meerschweinchen, Mensch, Kanichen usw. Gräfenberg und Thies haben ja allerdings auf Grund ihrer aktiven Allergierversuche bereits eine solche Funktionsspezifität des Hodenparenchyms und demgemäß auch eine Substitutionsfähigkeit zwischen den einschlägigen Antigenen der verschiedensten Tierspezies angenommen, ohne daß diese Beobachtungen, die sich in Widerspruch mit den experimentellen Befunden anderer Autoren befinden, jedoch angesichts des Mangels anderweitiger Bestätigung bislang den Anspruch auf absolute Richtigkeit erheben könnten. Wenn eine solche Substitution der verschiedenen Hoden- bzw. Spermaantigene im Sinne von Gräfenberg und Thies tatsächlich möglich sein sollte, so würden dadurch die Hoffnungen, welche die genannten Forscher hinsichtlich einer biologischen Diagnose der männlichen Geschlechtszellen an die differente Geschlechtsreaktion des

Spermaantiserums knüpfen zu dürfen glaubten, kaum mehr Aussicht auf eine Verwirklichung bieten, als die zahlreichen bisher ergebnislos verlaufenden Versuche, welche auf anderem Wege die Auffindung einer für die männlichen Geschlechtszellen spezifischen biologischen Reaktion angestrebt hatten.

## 11. Kapitel.

Kaum weniger reizvoll und sicher nicht weniger bedeutsam, als die mannigfachen von uns besprochenen Fragen aus dem Gebiete der Biologie der männlichen Keimzellen, erscheinen mir die umfangreichen Studien, welche das Problem einer Sonderstellung des weiblichen Keimplasmas zum Gegenstand hatten. Die hohe Bedeutung einer solchen Sonderstellung der weiblichen Keimzellen ist in neuester Zeit namentlich auch in praktischer Hinsicht in Erscheinung getreten, nachdem Abderhalden und seine Schüler die vielumstrittene und auch heute noch keineswegs in einheitlichem Sinne gelöste Frage eines serologischen Schwangerschaftsnachweises in die Diskussion geworfen hatten.

Der Zeitpunkt für eine praktische Lösung dieses Problems schien ja durchaus gekommen, nachdem, vor allem durch die systematischen Untersuchungen Dunbars, die Frage einer Sonderstellung des tierischen und pflanzlichen Keimplasmas als im bejahenden Sinn gelöst gelten konnte.

Es ist bekannt, daß der ebengenannte, vor kurzem leider verstorbene Hamburger Hygieniker vor einer langen Reihe von Jahren in einer von der Schulmeinung vielfach angegriffene, experimentell aber niemals widerlegten Arbeit einmal die ketzerische Ansicht ausgesprochen hat, daß es sich bei den uns bekannten Spaltpilzarten möglicherweise um die Abkömmlinge höher organisierter Pflanzen, vielleicht sogar um deren Geschlechtszellen handeln könne.

Man hatte es Dunbar in Fachkreisen damals besonders zum Vorwurf gemacht, daß er offenbar umfassendere Studien über die sero-biologische Stellung der fraglichen Mikroben zu ihren vermeintlichen Mutterzellen unterlassen habe, da ihm sonst die einschlägigen Versuche unzweifelhaft die Erkenntnis hätten vermitteln müssen, daß eine Reaktionsgemeinschaft zwischen den fraglichen Mikroben und ihren hypothetischen Mutterzellen tatsächlich nicht besteht, während es, nach den allgemeingültigen Anschauungen, als geradezu gesetzmäßig feststehend gelten konnte, daß Zellen bzw. Organe, welche in einem genetischen Zusammenhange stehen, unbedingt gleichartig reagieren, d. h. also sich wie Mutter und Kind verhalten müßten.

Es ist Dunbar in seinen beiden auf ein umfassendes experimentelles Material gestützten und auch von anderer Seite (Uhlenhuth, Kodama u. a.) vollinhaltlich bestätigten Arbeiten „Über das sero-biologische Verhalten der Geschlechtszellen“ bekanntlich glänzend gelungen, die Unhaltbarkeit der erwähnten Lehrmeinung darzutun und die biologische Sonderstellung der Geschlechtszellen in vollem Umfang zu beweisen.

Dunbar ging bei den einschlägigen Studien von der Erkenntnis aus, daß eine Lösung dieses schwierigen Problems nur dann in einwandfreier Weise erwartet werden konnte, wenn eine Reindarstellung der Keimzellenantigene gewährleistet schien. Nur die völlig aus dem übrigen Organverbande losgelösten Keimzellen schienen ihm für eine einwandfreie Gewinnung der Keimzellenantigene

die nötigen Voraussetzungen zu bieten und veranlaßten ihn, im Gegensatz zu den von anderer Seite vielfach beliebten Studien an den Keimzellen höherer Tiere, speziell an der Placenta, seine Aufmerksamkeit in der Hauptsache dem Blütenstaub (Pollen) der verschiedensten Gräser oder, soweit tierisches Material in Frage kam, den männlichen und weiblichen Keimzellen der verschiedenen Fische oder sonstigen Kaltblüter (Frösche usw.) zuzuwenden.

Besonders die umfangreichen, mit Hilfe von Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie am tierischen Material durchgeführten Studien haben uns die allseits anerkannte Erkenntnis vermittelt, daß sowohl die männlichen, wie die weiblichen Keimzellen der verschiedenen Fischarten und auch der sonstigen Kaltblüter eine ausgesprochene Sonderstellung gegenüber ihren Trägern aufweisen und sich dem homologen Organismus gegenüber im wesentlichen wie artfremd verhalten. Es besteht also eine ausgesprochene Organspezifität der männlichen und weiblichen Keimzellen, die auch insofern in Erscheinung tritt, als ein wechselseitiges Übergreifen der Reaktion auf das Keimplasma der beiden Geschlechter nicht stattfindet. Bei den weiblichen Keimzellen (Rogen) macht sich eine gewisse Funktionsspezifität insofern bemerkbar, als zwischen den Rogen verschiedener, einander im System nahestehender Tierarten eine unverkennbare Verwandtschaft in der Reaktivität der fraglichen Antigene zutage tritt, die oftmals wesentlich ausgesprochener erscheint als zwischen dem Eiweißantigen einer bestimmten Rogenart und dem homologen Serumeiweiß. Immerhin bestehen auch zwischen den Antigenen der weiblichen Keimzellen und ihren homologen Serumeiweißkörpern unzweifelhaft gewisse gemeinsame Charakterzüge im struktur-chemischen Aufbau, die allerdings gegenüber der dominanten Organspezifität meist stark in den Hintergrund treten und in der Regel nur mit ziemlich hochwertigen, gegen die Serumeiweißkörper gerichteten Immunsereis nachgewiesen werden können. Interessant erscheinen in dieser Hinsicht die Feststellungen Dunbars, wonach es in der befruchteten Eizelle (Rogen) zu einer zunehmenden Entwicklung der artspezifischen Reaktion kommt, sobald der Foetus ein gewisses Entwicklungsstadium überschritten hat.

Bezüglich der männlichen Keimzellen habe ich an verschiedenen Stellen hervorgehoben, daß nach den einschlägigen Untersuchungen von Gräfenberg und Thies an einer geschlechtsspezifischen Reaktivität des männlichen Keimplasmas füglich nicht gezweifelt werden kann und wir müssen, nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern, wohl auch für das weibliche Keimplasma eine solche geschlechtsspezifische Struktur annehmen. Jedenfalls geben Uhlenhuth und Kodama an, daß es ihnen durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Rogenextrakten gelungen sei, ein Antiserum zu gewinnen, mit dem sie im Serum weiblicher Karpfen einen stärkeren Niederschlag zu erzeugen vermochten, als im Serum der homologen männlichen Tiere. Es würde sich dabei zweifellos um ähnliche Vorgänge handeln, wie sie von anderer Seite (Petri) für ein Stierhodenantiserum hinsichtlich seiner Reaktivität gegenüber Stier- bzw. Kuhserum oder von Uhlenhuth selbst hinsichtlich der Reaktivität eines Hühner-Eiklarserums gegenüber den Serumeiweißkörpern des Huhns bzw. des Hahns beschrieben worden sind. Nach den eigenen Angaben Uhlenhuths scheint es sich dabei allerdings keineswegs um Gesetzmäßigkeiten zu handeln, da die fragliche Reaktion, deren Auftreten ich selbst bei meinen einschlägigen



Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit von Hühner-Eiklar- bzw. Hühner-Eigelbseris nicht bestätigen konnte, keineswegs bei allen Antiseris aufzutreten scheint.

Ich habe bei meinen Besprechungen über die männlichen Keimzellen darauf hingewiesen, daß auch das männliche Keimplasma verschiedener Tierspezies ein Antigen besitzt, durch dessen Verimpfung beim Kaninchen die sog. „heterogenetischen“, gegen Hammelblutkörperchen gerichteten Hämolysine entstehen, und daß es durchaus denkbar erscheint, daß auch die Keimzellen mancher Kaltblüter das fragliche Antigen in mehr oder weniger großen Mengen enthalten, zumal nach den einschlägigen Untersuchungen das fragliche Antigen auch in anderen Körperorganen verschiedener Kaltblüter bereits mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Es ist mir indessen mangels einschlägiger fremder oder eigener Untersuchungen zur Zeit nicht möglich, ein Urteil darüber zu fällen, ob die männlichen oder auch die weiblichen Keimzellen von Fischen, Fröschen oder anderen Kaltblütern auch in dieser Hinsicht eine Sonderstellung in ihrer antigenen Funktion erkennen lassen, oder ob auch bei den Kaltblütern und namentlich bei gewissen Spezies derselben eine Strukturgemeinschaft zwischen Keimzellen und Körperorganen besteht, wie wir sie bei verschiedenen Warmblütergruppen unzweideutig feststellen konnten.

In den bis heute nur von Uhlenhuth, Haendel und Kodama nachgeprüften und prinzipiell bestätigten Untersuchungen Dunbars erschöpften sich keineswegs die Studien über die Biologie der weiblichen Keimzellen. In zahlreichen Abhandlungen — ich nenne hier nur die Arbeiten von Galli-Valerio, Gideon-Wells, Gräfenberg und Thies, Uhlenhuth u. a. — ist das Problem der Sonderstellung der weiblichen Geschlechtszellen teils mehr gelegentlich, teils in systematischen Versuchen auch für höher organisierte Tiere angeschnitten und im wesentlichen auch im Sinne von Dunbar beantwortet worden, wonach das Eiweiß der Geschlechtszellen als mehr oder weniger körperfremd angesprochen werden muß.

Ein beliebtes Studienobjekt haben von jeher die weiblichen Geschlechtszellen des Huhns abgegeben und bis in die neuere Zeit herein ist das Hühnerei und seine Stellung zum Organismus des Huhns mehrfach Gegenstand eifrigen Studiums gewesen, ohne daß die schwebenden Fragen jedoch durchweg als im einheitlichen Sinne gelöst gelten könnten. In großen Zügen herrscht indessen doch eine weitgehende Übereinstimmung in den Versuchsergebnissen, an deren Bedeutung auch gewisse, in der Verschiedenheit der angewandten Methoden begründete Differenzen in den Teilergebnissen nichts zu ändern vermögen.

Wenn man gerade den Eiweißkörpern des Hühnereis immer wieder seine Aufmerksamkeit zugewandt hat, so war es, neben gewissen praktisch forensischen Gesichtspunkten (Verfälschung von Nahrungsmitteln), vor allem die im Aufbau des Hühnereies begründete Möglichkeit, die verschiedenen chemisch definierbaren Eiweißkörper der Eizelle ohne Schwierigkeit für ein isoliertes Studium gewinnen zu können, welche das Hühnerei geradezu zwangsläufig als das Objekt der Wahl erscheinen ließ.

Es ist bekannt, daß die beiden wesentlichsten Bestandteile des Hühnereies, oder aber der Vogeleier schlechthin, nämlich Eidotter und Eiklar, zwei chemisch gut differenzierbare Antigene darstellen, von denen das erstere vornehmlich

Vitelin, ein eisenhaltiges Nuclein und Lecithin enthält, während das Eiklar aus Albuminen und Globulinen besteht (Uhlenhuth). Und auch das biologische, speziell das antigene Verhalten der beiden Bestandteile des Vogeleies, speziell des Hühnereies, entspricht nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Untersucher, die ich im Prinzip bei meinen einschlägigen Untersuchungen ebenfalls bestätigen konnte, durchaus den an die chemischen Differenzen geknüpften Erwartungen einer unterschiedlichen biologischen Reaktion von Eidotter und Eiklar.

Beginnen wir zunächst mit dem Eidotter als dem Träger der eigentlichen Keimplasmafunktion, so ergibt sich hinsichtlich seiner antigenen Eigenschaften, nach dem nahezu übereinstimmenden Urteil aller Untersucher, die Tatsache, daß es vermittels der Antigene der Eidotter verhältnismäßig leicht gelingt, hochwertige Immunsera von ausgesprochener Spezifität zu erzeugen und diese Spezifität auch mit Hilfe der gebräuchlichen Eiweißdifferenzierungsmethoden, wie Präcipitation und Komplementbindung und selbst mit Hilfe der an sich weniger geeigneten Anaphylaxie, unzweideutig zum Ausdruck zu bringen. Ich möchte allerdings nicht versäumen, bereits an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß die bei den Differenzierungsversuchen der Eiantigene erzielten Ergebnisse verhältnismäßig reich an Widersprüchen sind, eine Erscheinung, die ihren Grund, neben der Verschiedenartigkeit der von den einzelnen Untersuchern verwandten Methodik, nicht zuletzt auch darin haben dürfte, daß die verschiedenen zur künstlichen Immunisierung verwendeten Tiere unzweifelhaft eine, starken individuellen Schwankungen unterworfenen, unterschiedliche Reaktionsfähigkeit ihrer Sera erkennen lassen, was bei einer Immunisierung mit Antigengemischen, wie sie Eigelb und Eiklar ja tatsächlich darstellen, an sich nicht weiter verwunderlich erscheinen kann.

Nach dem Ausfall der biologischen Reaktionen muß es allerdings im Prinzip als feststehend gelten, daß der Eidotter ein Antigen sui generis darstellt, daß also die mit Eidotter hergestellten Immunsera vorwiegend mit dem Antigen der Vorbehandlung in Reaktion treten und ein Übergreifen auf die Eiweißantigene anderer Tierspezies, namentlich auf die Serumeiweißkörper der verschiedenen Säugetiere, völlig vermissen lassen. Dem praktischen Nachweis dieser Eigelbantigene dürften sich somit auch in forensischer Hinsicht keine nennenswerten Schwierigkeiten entgegenstellen, wie es denn auch tatsächlich bereits vor einer langen Reihe von Jahren gelungen ist, mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierung, speziell vermittels eines gegen Eidotter gerichteten Immunsersums, die damals Aufsehen erregende Tatsache zu ermitteln, daß es sich bei der Herstellung des bekannten Fleischsaft „Puro“ um eine schwere Fälschung im Sinne des Nahrungsmittelgesetzes handelte, insofern zur Herstellung dieses Präparates, entgegen den offiziellen Ankündigungen, nicht die Bestandteile des Rindfleisches, sondern des damals wesentlich billigeren Hühnereies Verwendung gefunden hatten.

Die Möglichkeit einer solchen Feststellung und namentlich der Feststellung, daß im wesentlichen die Bestandteile des Eidotters zur Herstellung des fraglichen Präparates Verwendung gefunden hatten, mußte ihre notwendige Voraussetzung in einer biologischen Sonderstellung der Eigelbantigene haben, und zwar in einer Sonderstellung, die auch in der Eizelle selbst klar zum Ausdruck kommt.

In voller Übereinstimmung mit den oben bereits erwähnten Ergebnissen der chemischen Untersuchungen haben uns auch die biologischen Studien die Erkenntnis vermittelt, daß Eigelb und Eiklar hinsichtlich ihrer antigenen Funktion, auch innerhalb des gleichen Eies, so stark differenziert sind, daß ein Übergreifen in der Reaktion eines selbst hochwertigen Eigelbantiserums auf das homologe Eiklar mit Hilfe unserer gebräuchlichen Eiweißdifferenzierungsmethoden nicht nachweisbar erscheint, daß also die beiden Bestandteile des Hühnereies, und nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse wohl des Vogeleies überhaupt, in dem wechselseitigen Verhalten ihrer Antigene Verhältnisse erkennen lassen, wie sie uns sonst nur bei den Eiweißantigenen artfremder Tierspezies geläufig sind. Das Eigelb des Hühnereies zeigt also eine ausgesprochene Organspezifität, die auch dadurch noch zum Ausdruck kommt, daß ein Übergreifen der biologischen Reaktion auf die Muskeleiweißkörper der homologen Tierspezies (Huhn) mit Hilfe eines hochwertigen Eigelbantiserums bislang nicht festgestellt werden konnte, ja daß selbst eine Verwandtschaftsreaktion zwischen Eigelb und homologem Blutserum nicht, oder doch wenigstens nicht unter den für die forensische Praxis erforderlichen Versuchsbedingungen, erkennbar wird. Es läßt sich allerdings an der Hand einschlägiger Versuche nicht in Abrede stellen, daß sich bei Verwendung besonders konzentrierter Serumlösungen ein Übergreifen der Reaktion des Eigelbantiserums auch auf die Serumeiweißkörper erkennen läßt, so daß also auch innerhalb des Eidotters gewisse artspezifische Antigenstrukturen angenommen werden müssen, wenn dieselben auch praktisch kaum wesentlich ins Gewicht fallen dürften. Auch in ihren Beziehungen zu den Antigenen der homologen männlichen Keimzellen erscheinen die Dotterantigene als durchaus organspezifisch charakterisiert und lassen im biologischen Versuch keinerlei mit unseren bislang gebräuchlichen Methoden erkennbare Strukturgemeinschaft mit den homologen Hoden- oder Spermaantigenen zutage treten.

Neben dieser ausgesprochenen, durch artspezifische Strukturen nur unwesentlich eingeschränkten Organspezifität, läßt das Keimplasma des Hühnereies noch eine unzweideutige und von der einschlägigen Forschung im Prinzip auch ziemlich einheitlich anerkannte Funktionsspezifität erkennen, die sich offenbar in weitestem Umfange auf das Keimplasma der verschiedensten Vogeleier erstreckt und nach den Angaben verschiedener Autoren (Uhlenhuth u. a.) offenbar selbst bis in die Reihen mancher Kaltblüterspezies verfolgbar wird. Ob es sich im letzten Falle tatsächlich um funktionsspezifisch begründete Strukturgemeinschaften zwischen dem Keimplasma der Vögel und den in Frage kommenden weiblichen Keimzellen jener Kaltblüter oder um die bekannte Mamalianreaktion im Sinne von Nuttall handelt, mag, angesichts des Mangels eines endgültigen experimentellen Beweises, zunächst dahingestellt bleiben.

Was dagegen die Dotterantigene verschiedener Vogelarten anlangt, so kann es, selbst angesichts der widersprechenden Angaben der verschiedenen Untersucher, doch als prinzipiell sicher gelten, daß ein mit Hühnereidotter gewonnenes Immuserum nicht nur mit dem homologen Antigen in Reaktion tritt, sondern auch eine ausgesprochene biologische Affinität zu den Dotterantigenen der verschiedensten Vogelarten, wie Gans, Ente, Truthahn, Taube usw., erkennen läßt, die an Stärke nicht oder doch nicht wesentlich hinter der Affinität zurückbleibt, wie sie bei den verschiedenen biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden

gegenüber dem homologen Antigen in Erscheinung tritt. In bezug auf die Strukturgemeinschaft zwischen dem Eigelb des Huhns und mancher Vogelarten, wie z. B. der Taube, widersprechen sich allerdings die einschlägigen Beobachtungen in der Literatur ganz erheblich und es fehlt durchaus nicht an Angaben, welche eine Strukturgemeinschaft zwischen dem Eigelb verschiedener Vogelarten, z. B. bei Huhn und Taube, überhaupt in Abrede stellen und in diesem Ausbleiben der Reaktion doch gewissermaßen den Ausdruck einer artspezifischen Einstellung der in Frage kommenden Dotterantigene sehen wollen. An sich wird man, nach dem bisher vorliegenden experimentellen Material, unzweifelhaft das Richtige am besten dann treffen, wenn man für die Dotterantigene der verschiedenen Vogelarten nicht etwa eine Identität aller Antigene annimmt, sondern nur eine Übereinstimmung in der biochemischen Struktur gewisser Partialkomponenten, die allerdings innerhalb der Dotter der verschiedenen Vogelspezies, in quantitativer Hinsicht, eine durchaus unterschiedliche Entwicklungsstärke aufweisen können. Unzweifelhaft hat diese unterschiedliche quantitative Verteilung eines struktur-chemisch vielleicht einheitlichen Antigens innerhalb des Dotters der verschiedenen Vogelarten ganz erheblich mit zu den widersprechenden Ergebnissen der verschiedenen einschlägigen experimentellen Studien beigetragen, und es muß fraglich erscheinen ob eine endgültige Klärung des Problems denkbar erscheint, solange eine Reindarstellung der Einzelantigene, unter gleichzeitiger Erhaltung ihrer antigenen Funktion, im wesentlichen als frommer Wunsch gelten muß.

Ich habe oben darauf hingewiesen, daß auch zwischen dem Eidotter des Huhns und den homologen Serumeiweißkörpern eine, wenn auch wenig ausgeprägte, Strukturgemeinschaft als sicher zu gelten hat und als gemeinsames artspezifisches Merkmal angesprochen werden muß. Angesichts der einschlägigen Erfahrungen mit den männlichen Keimzellen verschiedener anderer Tierspezies schien es somit auch verlockend, auf dem Umwege über die Antigene des Dotters möglicherweise auch eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Geschlechtern der homologen Spezies zu bewerkstelligen und dadurch den schon mehrfach versuchten Nachweis einer geschlechtsspezifischen Struktur der Serumeiweißkörper zu erbringen. In der Tat fehlt es ja auch im Rahmen der Studien über die Biologie der Geschlechtszellen des Huhns bzw. des Hahns keineswegs an Angaben, die eine solche Differenzierung zwischen Hahn und Huhn möglich erscheinen lassen (Uhlenhuth), wenn auch die bisher vorliegenden Beobachtungen, die einer Bestätigung von anderer Seite noch dringend bedürfen, mehr oder weniger den Charakter von Gelegenheitsbefunden aufweisen und für die Auffassung einer strengen Gesetzmäßigkeit des Phänomens keine ausreichenden Grundlagen abzugeben vermögen.

Was den zweiten Bestandteil des Hühnereies, nämlich das chemisch differente Eiklar anlangt, so ergeben sich hinsichtlich seiner antigenen Funktion mutatis mutandis nahezu gleiche Verhältnisse wie für die bisher besprochenen Dotterantigene. Es gelingt, ebenso wie vermittels des Dotters, auch mit dem Antigen des Eiklars hochwertige präzipitierende oder komplementbindende Antisera herzustellen, die im wesentlichen organspezifisch charakterisiert sind und nur stark zurücktretende Merkmale einer Artspezifität erkennen lassen. Mit Hilfe solcher Sera gelingt es z. B., bei der üblichen Versuchsanordnung, mit Regel-

mäßigkeit, das Eiklar von dem Dotter des homologen Eies mit gleicher Sicherheit zu differenzieren, wie etwa von den Serumeiweißkörpern einer beliebigen zoologisch fernstehenden Tierspezies. Dabei handelt es sich bis zu einem gewissen Grade aber doch nur um eine relative Differenzierung, die im wesentlichen nur bei Wahrung bestimmter quantitativer Versuchsbedingungen in Erscheinung zu treten vermag und keineswegs als ein absolutes Fehlen jeglicher Strukturgemeinschaft zwischen Eiklar und Eidotter gedeutet werden kann, da es auch nach meinen eigenen Beobachtungen durchaus möglich erscheint, ein Übergreifen eines Eiklarantisera auf die homologen Dotterantigene unter geeigneten Bedingungen wahrnehmbar zu machen. Auch in anderer Hinsicht besteht im übrigen keine absolute Organspezifität der Eiklarantigene, und es gelingt, nach den einschlägigen Angaben von Galli-Valerio, Uhlenhuth u. a., wohl mit Sicherheit, Eiklarantisera zu gewinnen, die bei entsprechender Titerhöhe auch ein Übergreifen der Reaktion auf die Serumeiweißkörper der homologen Tierspezies erkennen lassen, wobei dann allerdings wieder ausgesprochene Aviditätsunterschiede gegenüber den Serumantigenen des Huhns bzw. des Hahns in Erscheinung treten sollen. Ich habe mich bei eigenen einschlägigen Experimenten nicht ohne weiteres von der Richtigkeit dieser Auffassung überzeugen können und kann zum mindesten die Allgemeingültigkeit dieser Beobachtungen nicht anerkennen.

Die biologische Differenz zwischen Eidotter und Eiklar findet ihren Ausdruck im übrigen auch noch insofern, als es bisher auf experimentellem Wege noch keinem der zahlreichen Forscher sicher gelungen ist, eine Funktionsspezifität des Eiklars in gleicher Weise festzustellen, wie sich dies für die Dotterantigene oder aber bis zu einem gewissen Grade auch für die Antigene der tierischen Augenlinsen ermöglichen ließ. Soweit die bisher vorliegenden experimentellen Befunde ein endgültiges Urteil zulassen, zeigt z. B. ein mit Hühnereiklar gewonnenes Immuserum eine eindeutige positive Reaktion nur mit dem homologen Antigen, läßt aber ein Übergreifen der Reaktion auf das Eiklar der verschiedensten anderen Vogelspezies wie Gans, Ente, Taube usw., vermissen. Eine sichere Ausnahme scheint nach den bisher erhobenen Befunden nur das Eiklar der naheverwandten Truthenne zu machen, indem hier eine deutliche Verwandtschaftsreaktion zwischen den beiden Eiklarspezies in Erscheinung tritt. Es fehlt in der Literatur allerdings nicht an Stimmen, die auch hinsichtlich des Eiklars der von ihnen untersuchten Vogelspezies einer mehr oder weniger ausgesprochenen Funktionsspezifität das Wort reden zu müssen glauben, ohne daß die einschlägigen Experimente jedoch eine absolute Beweiskraft in Anspruch zu nehmen vermöchten.

Alles in allem kann demnach auch das Eiklar der verschiedenen Vogelspezies als ein Antigen von ausgesprochener Organspezifität gelten, ohne daß aber die funktionelle Differenzierung der Eizelle zu einem völligen Verlust der Artspezifität und gleichzeitig zur Entwicklung eines ausgesprochenen funktionellen Gepräges der Antigene geführt hätte, wie sich das beim germinativen Teil der Eizelle so unverkennbar zu erkennen gibt.

Wenn wir somit das Fazit aus den einschlägigen Studien über die Biologie der männlichen und weiblichen Keimzellen bei den verschiedenen Tierspezies und speziell bei den Vögeln zu ziehen versuchen, so ergibt sich, selbst angesichts einer so ungeheuren Fülle von experimentell gut durchgearbeitetem Tatsachen-

material, doch die wenig erfreuliche Erkenntnis, daß von einer endgültigen Lösung des Problems einer biologischen Sonderstellung der Keimzellenantigene keine Rede sein kann, obgleich doch die besonders günstige anatomische Struktur der fraglichen Zellen bzw. Organe die denkbar günstigsten Voraussetzungen für eine gesonderte Struktur der verschiedenen Zellantigene zu bieten schien.

## 12. Kapitel.

Angesichts der großen Schwierigkeiten, die sich der Lösung des Problems bereits an dem verhältnismäßig leicht zugänglichen tierischen Material entgegenstellten, bedarf es wohl keiner besonderen Betonung, daß sich einem erfolgreichen Studium der Biologie der Keimzellen, und zwar speziell der weiblichen Keimzellen, nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstellen mußten, wenn dieses Studium an höher organisierten Tieren, oder gar am Menschen, vorgenommen werden sollte, wo die Kleinheit der weiblichen Keimzelle und ihre enge Verbindung mit dem Ovarialgewebe ihre isolierte Gewinnung geradezu unmöglich erscheinen läßt. Und doch finden wir gerade auf das Studium der Biologie der weiblichen Keimzellen beim Menschen eine solche Unsumme von Arbeitskraft verwendet, daß das Studium der einschlägigen Literatur geradezu zu einem vernichtenden Urteil hinsichtlich unserer gebräuchlichen Forschungsmethoden führt, wenn man bedenkt, in welchem Mißverhältnis die tatsächlichen Ergebnisse zu der ungeheuren Arbeitsleistung stehen.

Das Interesse an der Biologie der weiblichen Keimzellen, welches bereits in der ersten serologischen Eklampsieära, speziell unter dem Einfluß der Studien von Veit, Schmorl, Weichardt u. a. eine Hochflut erlebt hatte, erfuhr bekanntlich eine erneute, durch eine ungeahnte Fülle literarischer Ergüsse gekennzeichnete Steigerung, nachdem Abderhalden und seine Schüler die seit langem ersehnte Serodiagnostik der Schwangerschaft verheißungsvoll in Aussicht gestellt hatten.

Es ist ja bekannt, daß es im Verlauf der Gravidität, auch wenn ein durchaus normaler Verlauf in Frage kommt, zu einer erheblichen Umstimmung in der biologischen Funktion des weiblichen Körpers kommt, welche in ursächlichem Zusammenhang mit der Einbettung und Weiterentwicklung des befruchteten Eies gebracht werden müssen. Unter diesen Erscheinungen befinden sich aber eine ganze Anzahl ausgesprochener Störungen des Allgemeinbefindens, wie Erbrechen, Urticaria usw., die schlechthin unter dem Namen der Schwangerschaftstoxikosen zusammengefaßt werden und in ihrer Analogie zu verschiedenen, durch Nahrungsmittel oder Arzneimittel hervorgerufenen Störungen immer und immer wieder als Folge einer durch die Schwangerschaft bedingten Fremdkörperwirkung aufgefaßt wurden, ohne daß über das ursächliche Moment selbst eine einheitliche Auffassung hätte Platz greifen können.

Das Hauptinteresse beanspruchte unter den sog. Schwangerschaftstoxikosen selbstverständlich zu allen Zeiten und bei allen Forschern, jenes schwere und lebensbedrohliche Krankheitsbild der Eklampsie, über dessen Entstehung auch heute noch ein geheimnisvolles Dunkel liegt.

Es gibt neben der puerperalen Eklampsie wohl nur wenige Krankheitsbilder, die eine so umfassende klinische und experimentelle Durcharbeitung erfahren

haben, wie gerade diese Schwangerschaftstoxikose, und wo gleichzeitig eine solche Fülle mehr oder weniger gut fundierter Arbeitshypothesen nachdrücklich darauf hinweist, daß wir von einer tieferen Erkenntnis über das Wesen der Eklampsie auch heute noch weit entfernt sind. Man kann Lichtenstein durchaus beistimmen, daß hier ein ruheloses Hinundherschwanken der Anschauungen über die Ätiologie dieser Erkrankung in Erscheinung tritt, wenn auch nicht zu verkennen ist, daß die einschlägigen Untersuchungen eine Fülle von interessantem Tatsachenmaterial zutage gefördert haben.

Es kann hier selbstverständlich nicht meine Aufgabe sein, eine erschöpfende Darstellung der Eklampsielehre und ihrer mannigfachen Theorien zu geben. Eine solche Darstellung mag monographischen Abhandlungen, die sich ausschließlich mit der Eklampsie zu befassen haben, vorbehalten bleiben. Ich selbst muß mich im wesentlichen darauf beschränken, das Eklampsieproblem in seinen Beziehungen zur modernen Immunitätswissenschaft und namentlich im Hinblick auf die Lehre von der biologischen Sonderstellung der tierischen Geschlechtszellen zu erörtern, und auch in diesem enger gezogenen Kreise kann nur eine Darstellung in großen Zügen im Rahmen meiner Gesamtabhandlung Platz finden.

Es kann als feststehend gelten, daß die Eklampsie in genetischem Zusammenhang mit der Schwangerschaft oder aber, richtiger gesagt, mit der Entwicklung des befruchteten Eies innerhalb des weiblichen Organismus steht, da eine eindeutige Beobachtung einer echten Eklampsie außerhalb des Rahmens der Gravidität bis heute sicher nicht vorliegt.

Angesichts dieser Erkenntnis von der ätiologischen Bedeutung der Eientwicklung braucht es an sich nicht sonderlich zu befremden, wenn, außer der Nabelschnur, sämtliche Bestandteile des in Entwicklung begriffenen Foetus, oder auch des übrigen Eies, hypothetisch in kausalen Zusammenhang mit der Entstehung der Eklampsie gebracht werden. Man hat es versucht, den unstreitig bereits in der normalen Gravidität erheblich veränderten Stoffwechsel der Schwangeren in ätiologischer Beziehung mit der Eklampsie zu bringen und aus der mehr oder weniger starken Toxizität des Blutserums der Eklampsischen Rückschlüsse auf die Autointoxikationen, etwa im Sinne der Eiweißzerfallstoxikosen bei Verbrennungen usw. (H. Pfeiffer, M. Heyde), für angebracht gehalten. Ja, man hat selbst die Ausscheidung giftiger Stoffe durch die Nieren nachzuweisen versucht (P. Esch) und dabei möglicherweise an Stoffe gedacht, wie sie eben bei den genannten Krankheitsbildern festgestellt werden konnten (Methylguanidin: M. Heyde).

Man hat diese Auffassung einer Autointoxikation im Rahmen des mütterlichen Stoffwechsels, mangels ausreichender Beweise, wieder verlassen und seine Aufmerksamkeit dem fötalen Stoffwechsel als Ursache der Eklampsie, wenn auch mit nicht eben viel größerem Erfolg, zugewandt. Eine besonders bedeutsame Rolle spielt in diesem Zusammenhang das kindliche Fruchtwasser und seine, angeblich auch auf experimentellem Wege (Lockemann und Thies, Gozony und Wiesinger, Engelmann und Seese u. a.) festgestellte, primäre Toxizität bei Eklampsischen, oder aber die von den verschiedensten Autoren behauptete anaphylaktisierende Wirkung des genannten Eibestandteiles. Die primär toxische Wirkung des Fruchtwassers soll sich dabei auch histologisch, in dem Auftreten charakteristischer Leberveränderungen, äußern, wie sie seit den grund-

legenden Untersuchungen Schmorls auch für die menschliche Eklampsie als pathognomisch zu gelten haben. Hinsichtlich der Wirkung des angeblich primär toxischen Fruchtwassers wird noch besonders auf die stark gerinnungsfördernde Komponente hingewiesen (Aufhebung der Wirkung durch Hirudin usw.), da bekanntlich auch bei der menschlichen Eklampsie eine ausgesprochene und für das Krankheitsbild besonders charakteristische Neigung zu ausgedehnten Thrombenbildungen besteht.

Es muß indessen hervorgehoben werden, daß auch die Auffassung von der ätiologischen Bedeutung des Fruchtwassers, sowohl was seine primäre Toxizität anlangt wie auch mit Bezug auf seine anaphylaktisierende Wirkung von den verschiedensten Forschern, in neuester Zeit besonders durch Gugisberg, eine entschiedene und zum Teil auch umfassend experimentell begründete Ablehnung erfahren hat. Man wendet sich dabei namentlich auch gegen die Deutung der Eklampsie als typische Überempfindlichkeitserscheinung, da die einschlägige experimentelle Forschung mit Recht darauf hinweist, daß zwischen dem typischen Bilde der Anaphylaxie und dem wohl charakterisierten klinischen und anatomischen Symptomkomplex der Eklampsie große prinzipielle Differenzen bestehen. Es darf bei Beurteilung der einschlägigen experimentellen Studien vor allem nicht übersehen werden, daß es sich bei den fraglichen Tierexperimenten in der Überzahl um Studien mit artfremdem Eiweißmaterial handelt, die Möglichkeit einer anaphylaktisierenden Wirkung also wohl bestehen kann, ohne daß der Ausfall der fraglichen Experimente aber als Beweis dafür aufgefaßt werden könnte, daß es sich bei Eklampsie und Anaphylaxie mit Sicherheit um zwei wesensgleiche Krankheitsbilder handelt. Eine solche Identifizierung der beiden Krankheitsbilder erscheint zudem um so weniger gerechtfertigt, als die von Gozony und Wiesinger angeblich erfolgreich durchgeführte passive Übertragung der Eklampsie mit dem Serum von Eklamptischen von anderer Seite bis heute noch einer Bestätigung harret.

Auch die geschilderten, in sich erheblich widerspruchreichen, experimentellen Studien haben somit eine Klärung des fraglichen Phänoms nicht zu bringen vermocht. Sie haben allerdings auch den Grundgedanken der modernen Eklampsieforscher, wonach es sich bei der puerperalen Eklampsie um ein typisches Vergiftungsbild handelt, nicht zu erschüttern vermocht, wohl aber die Plattform der ätiologischen Forschung nach einer anderen Richtung, und zwar speziell in der Richtung der Placenta, verschoben.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die placentare Forschungsrichtung bei der Eklampsie auch heute noch im Brennpunkt der Eklampsieforschung steht, was um so begreiflicher erscheint, als die Placenta unter den verschiedenen Organen des tierischen Organismus unstreitig eine deutliche Sonderstellung einnimmt und gewisse Beobachtungen in der Eklampsieforschung nahezu zwangsläufig auf eine ätiologische Bedeutung des Placentargewebes für die Eklampsie hinzuweisen scheinen. Es ist ja bekannt und durch einwandfreie Beobachtungen genügend gestützt, daß das Auftreten einer Eklampsie keineswegs an die normale Entwicklung eines Foetus geknüpft ist, daß vielmehr auch bei einer blastomatösen Entwicklung des syncytialen Bestandteils der Placenta, bei der sog. Blasenmole, das Krankheitsbild der Eklampsie zur typischen Entwicklung kommen kann, daß also das Vorhandensein placentarer Bestandteile allein genügt, um unter



besonderen, auch heute allerdings noch nicht näher bekannten Voraussetzungen das bekannte Vergiftungsbild im menschlichen Organismus auszulösen.

Sprachen bereits die erwähnten Beobachtungen geradezu zwangsläufig im Sinne einer ätiologischen Bedeutung der Placenta oder doch gewisser placentarer Bestandteile, so erhielten sie durch die bekannten Eklampsiestudien Schmorls eine mächtige und scheinbar unwiderlegliche wissenschaftliche Stütze. Es ist das Verdienst des genannten Forschers, dessen grundlegende Forschungen über das anatomische Bild der puerperalen Eklampsie im Prinzip bis heute volle Geltung behalten haben, darauf hingewiesen zu haben, daß es im Verlauf der puerperalen Eklampsie zur Verschleppung von placentaren Bestandteilen (Chorionzotten) und Hand in Hand damit zur Entstehung von Placentarembolien innerhalb der verschiedensten Organe kommt, eine Beobachtung die eine ätiologische Bedeutung solcher Placentarembolien bei der Eklampsie a priori durchaus denkbar erscheinen ließ. Auch Schmorl selbst neigte im Anbeginn seiner Forschungen dieser Auffassung unzweifelhaft zu, ohne aber daran auch späterhin doktrinär festzuhalten, nachdem ihm die einschlägigen Untersuchungen an normalen Schwangeren, die einer interkurrenten Erkrankung erlegen waren, die Erkenntnis vermittelt hatten, daß es sich bei der mechanischen Verschleppung der Chorionzotten um einen nahezu physiologischen Vorgang handelte, der auch bei normaler Schwangerschaft so gut wie regelmäßig beobachtet werden konnte.

Trotz der großen Reserve, die sich Schmorl, namentlich späterhin bezüglich der ätiologischen Bewertung dieser Zottenembolien auferlegte, ist die genannte Beobachtung der Ausgangspunkt für die Lehre von der Zottendeportation (Veit) und Hand in Hand damit für ihre Anwendung auf das Problem der Eklampsieätiologie geworden und es steht außer Zweifel, daß die Theorie von der syncytialen Ätiologie der Eklampsie wohl auch heute noch die meisten Anhänger zählt.

Im Brennpunkt der ganzen Forschung steht dabei unbestreitbar die von Weichardt begründete, nach dem jeweiligen Stand der Immunitätsforschung etwas veränderte, und den Bedürfnissen der augenblicklichen Forschungsrichtung angepaßte Lehre von den Syncytiotoxinen. Auf Grund seiner tierexperimentellen Studien war Weichardt zu der Auffassung gekommen, daß das syncytiale Gewebe ein organspezifisch charakterisiertes Antigen darstellt welches im tierischen Organismus bei parenteraler Zufuhr die Ausbildung eines spezifisch eingestellten Cytolysins, des sog. Syncytiolysins, verursacht und in seinem Wirkungsmechanismus mit den bekannten Cytolysinen, wie Hämolysinen, Spermolysinen usw., übereinstimmt. Gegenüber den verschiedenen Angriffen, auf die Lehre von den Syncytiotoxinen, die vor allem damit begründet werden, daß es erfahrungsgemäß nicht gelingt, eine mikroskopisch erkennbare Auflösung der syncytialen Elemente mit Hilfe der hypothetischen Syncytiolysine herbeizuführen, weist Weichardt stets mit Nachdruck darauf hin, daß eine solche mechanische Auflösung des Syncytismus keineswegs erforderlich sei, daß die Wirkung eines solchen Syncytiolysins vielmehr auch darin seinen Ausdruck finden könne, daß bei der Wechselwirkung zwischen Cytolysin und Syncytium protoplasmatische Bestandteile von hoher Giftwirkung, d. h. die eigentlichen Syncytiotoxine, frei werden. Und bereits in einer seiner ältesten Arbeiten hebt Weichardt hervor, daß ihm die experimentelle Gewinnung solcher Syncytio-

toxine, die er bekanntlich ursprünglich als Endotoxine bezeichnet, mit Hilfe eines künstlich erzeugten Immunserums gelungen sei, mit dessen Hilfe er Kaninchen unter eklampsieartigen Erscheinungen zu töten vermochte, und zwar bei ähnlichen anatomischen Befunden (hämorrhagische Lebernekrosen und Thrombosen) wie bei der Eklampsie. Die Gewinnung der fraglichen Endotoxine vollzog sich dabei in der Weise, daß syncytiale Elemente dem Immunserum zugesetzt und dann längere Zeit bei 37° verdaut wurden. Das von corpusculären Elementen befreite Filtrat enthielt dann die sog. Syncytiotoxine.

Auch für den Menschen nimmt ja Weichardt ähnliche Vorgänge an, wie bei der Herstellung künstlicher Syncytiotoxine, indem auch hier die unter physiologischen Verhältnissen erfolgende parenterale Zufuhr des syncytialen Gewebes zur Entstehung von Syncytiolysinen (Autocytolysine) führen soll, deren Wirksamkeit dann in einem Circulus vitiosus zur Befreiung der hypothetischen Endotoxine (Syncytiotoxine) führen müßte. Weichardt gibt dabei gleichzeitig der Auffassung Ausdruck, daß als Schutz normaler Individuen ein genügender Antiendotoxingehalt der betreffenden Sera angenommen werden müßte, daß eine Entstehung der Eklampsie demnach durch das Versagen dieser regulatorischen Vorrichtungen bedingt sein müsse.

Für den Menschen kann indessen der experimentelle Nachweis der hypothetischen Syncytiolysine bis heute nicht als erbracht gelten und auch die entgiftende Wirkung, welche das Serum von Schwangeren gegenüber wässrigen Placentarextrakten auszuüben vermag, berechtigt bislang in keiner Weise zu der Auffassung einer echten Antitoxinwirkung. Es darf wohl auch hier wieder mit Recht darauf hingewiesen werden, daß die erfolgreichen experimentellen Studien auf dem Gebiete der Syncytiolysine bisher ausschließlich mit artfremdem Material durchgeführt wurden, daß aber eine gleichsinnige biologische Umstimmung des tierischen Organismus mit arteigenem Placentarmaterial, mit Ausnahme von vereinzelt, einer Bestätigung noch dringend bedürftigen Beobachtungen, zur Zeit noch als recht problematisch gelten muß.

Weichardt weist im übrigen auch selbst darauf hin, daß die Hauptschwierigkeit der experimentellen Eklampsieforschung darin besteht, daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, den Selbstschutz normaler, insbesondere auch schwangerer Individuen, gegenüber den artgleichen Abbauprodukten zu durchbrechen. Und doch wäre es für einen strikten Beweis der Auffassung Weichardts unbedingt nötig, daß eine Versuchsanordnung gefunden würde, mit deren Hilfe es gelänge, auf demselben Wege wie mit artfremdem Material, auch mit artgleichen Placentarbestandteilen die typischen klinischen und pathologischen Erscheinungen der Eklampsie hervorzurufen.

Überblicken wir in dieser Richtung die wenig zahlreichen Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften des Placentargewebes, so können wir aus den einschlägigen experimentellen Studien von Liepmann, Kiutsi u. a. wohl mit Recht den Schluß ziehen, daß die syncytialen Bestandteile der Placenta ein Antigen darstellen, welches im fremden tierischen Organismus nach parenteraler Zufuhr zur Entstehung von spezifischen, gegen das Eiweißantigen des Syncytiums gerichteten Immunkörpern führen, die eine unzweifelhafte organspezifische Einstellung auf das Antigen der Vorbehandlung erkennen lassen, ohne allerdings des artspezifischen Charakters vollkommen zu entbehren. Es gelingt allerdings,

nach den übereinstimmenden Angaben verschiedener Autoren, ohne große Schwierigkeit, die fraglichen Immunsera durch elektive Absorption mit den homologen Serumeiweißkörpern zellspezifisch zu machen und mit ihrer Hilfe die Eiweißkörper des syncytialen Gewebes von den übrigen Eiweißantigenen des homologen Organismus zu differenzieren, sofern wenigstens die bekannten und gebräuchlichen Eiweißdifferenzierungsmethoden dabei Verwendung finden. In theoretischer und namentlich auch in praktischer Hinsicht wäre es unzweifelhaft auch noch von großer Bedeutung, festzustellen, ob die parenterale Verimpfung von Placentargewebe im tierischen Organismus außer zur Entwicklung von bekannten Immunstoffen, wie Präcipitine, komplementbindende Antikörper usw., auch zur Entstehung von spezifisch eingestellten Fermenten im Sinne der Abderhaldenschen Lehre führt und ob demnach, wenn auch mit großer Reserve, ein Rückschluß auf analoge Vorgänge im menschlichen Organismus berechtigt erscheint. Die einschlägige experimentelle Literatur läßt indessen in dieser Richtung vollkommen im Stich.

Es ist nun bekannt, daß es mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden gelingt, parenteral zugeführtes Eiweiß, noch mehrere Tage nach seiner Zufuhr, in der Blutbahn nachzuweisen, und es lag somit denkbar nahe, in gleicher Weise die bereits histologisch so gut wie regelmäßig feststellbare Überschwemmung der Blutbahn mit syncytialen Elementen zu beweisen zu versuchen. Liepmann selbst glaubt diesen Nachweis syncytialer Eiweißkörper im Serum des Menschen mit Sicherheit geführt zu haben, ohne daß seine Angaben jedoch von anderer Seite (Opitz und Weichardt) eine Bestätigung hätten finden können. Immerhin hätte auch der biologische Nachweis der syncytialen Elemente innerhalb der Blutbahn, der an sich eine erfreuliche Bestätigung der bekannten anatomischen Befunde gewesen wäre, keinerlei weitere Klärung bezüglich der ätiologischen Bedeutung der syncytialen Elemente für die Pathogenese der Eklampsie zu bringen vermocht, da der Nachweis der wesentlich bedeutsameren Syncytiotoxine und ihrer hypothetischen Antitoxine beim Menschen bis heute ein frommer Wunsch geblieben ist.

Angesichts der Tatsache, daß auch die Syncytiotoxinlehre Weichardts hinsichtlich der Pathogenese der Eklampsie keine endgültige Klärung zu bringen vermochte, kann es nicht weiter verwunderlich erscheinen, wenn die Eklampsieforschung zu einer Zeit, wo man, außer dem Tod, nahezu alle Lebenserscheinungen als Anaphylaxie zu deuten beliebte, dem Überempfindlichkeitsphänomen seine besondere Aufmerksamkeit zuwandte und aus gewissen Anklängen im Symptomenbild der beiden Erkrankungen eine Identität der beiden Phänomene herzuleiten versuchte. Dabei ist es zweifellos interessant, daß sich späterhin auch Weichardt und seine Schüler (Mosbacher, Engelhorn u. a.) als Anhänger der Anaphylaxielehre bekennen, wobei dann die sog. Syncytiotoxine die Rolle der anaphylaktischen Reaktionskörper übernehmen, während an die Stelle der ursprünglichen Endotoxine hochmolekulare Eiweißspaltprodukte treten, die ihre Entstehung einem parenteralen Abbau des Syncytiums durch jene hypothetischen Syncytiolysine bzw. anaphylaktischen Reaktionskörper verdanken sollen. Auch hier hält übrigens die Weichardtsche Schule, namentlich Mosbacher, an einer antagonistischen Wirkung der vermeintlichen Antitoxine fest, für deren Existenz er besonders die entgiftende Wirkung des Serums von Schwan-

geren, gegenüber Placentarextrakten und deren therapeutischen Effekt, gegenüber den üblichen Schwangerschaftstoxikosen für beweisend erachtet.

Auch hinsichtlich der Deutung der Eklampsie als Anaphylaxie gehen im übrigen die Anschauungen der verschiedenen Forscher erheblich auseinander und es fehlt neben begeisterten Anhängern der Anaphylaxielehre auch keineswegs an scharfen Gegnern dieser Auffassung. Dabei vertreten vor allem die Gegner der Anaphylaxielehre den Standpunkt, daß es sich bei der Eklampsie nicht um ein Überempfindlichkeitsphänomen im strengen Sinne des Wortes handelt, sondern um ein schweres Vergiftungsbild, dessen Ätiologie auch heute noch dunkel ist, wenn auch mancherlei Beobachtungen auf die Placenta, als auf die wahrscheinlichen Quellen der Toxinbildung hinweisen. In diesem Zusammenhang möchte ich es indessen nicht unterlassen, auf den derzeitigen Standpunkt Weichardts in der Eklampsiefrage hinzuweisen, den er in einer kurzen Abhandlung unter dem Titel „Einige Gesichtspunkte über Anaphylaxie und Eklampsie“ zum Ausdruck bringt. Angesichts der neueren, namentlich auch durch die Arbeiten von Dörr geförderten Erkenntnisse auf dem Gebiete der Anaphylaxie, kommt Weichardt zu dem Ergebnis, daß die Frage, ob die Eklampsie ein anaphylaktischer Vorgang sei oder nicht, in dieser Verallgemeinerung vorläufig nicht beantwortet werden könne. Das eine ist nach seiner Auffassung auf diesem Gebiete bisher ganz sicher, daß wir es auch bei dem Eklampsie-Symptomenkomplex mit keinem einheitlichen Vorgang zu tun haben, daß vielmehr chemische und physikalische Vorgänge ineinandergreifen, ohne daß zunächst die Aussicht bestünde, eine möglichst eng umschriebene originelle Ursache für den Eklampsiesymptomenkomplex zu finden.

Nach den Ergebnissen der älteren einschlägigen experimentellen Studien, unter denen besonders die Arbeiten von Gugisberg, Schenk, Dold u. a. zu nennen wären, kann es als feststehend gelten, daß es bei Anwendung geeigneter Extraktionsmethoden gelingt, aus blutfreiem Placentargewebe wasserlösliche Extrakte von hoher Giftigkeit zu gewinnen, denen die Versuchstiere bei intravenöser Applikation akut erliegen, während es bei subcutaner Verimpfung zur Entwicklung einer schweren und meist tödlich endenden Kachexie kommt. Nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Untersucher lassen sich die fraglichen Extrakte durchweg so gut wie aus allen Placenten gewinnen, ohne daß etwa die Placenten von Eklampsischen in dieser Hinsicht besonders günstige Bedingungen zu gewähren vermöchten. Wenn von einzelnen Autoren betont wird, daß ihnen die Gewinnung toxischer Extrakte aus Placentargewebe nicht gelungen sei, so dürfte nach Lage der Dinge wohl kaum ein Zweifel daran bestehen, daß entweder ungeeignete Extraktionsmethoden Verwendung gefunden haben, oder aber, daß der Verimpfungsmodus für den Nachweis einer akuten Giftwirkung als ungeeignet gelten muß. Man wird überhaupt nicht fehlgehen, wenn man, angesichts der zum Teil recht erheblich voneinander abweichenden Versuchstechnik der verschiedenen Untersucher, eben jene Unterschiedlichkeit in der Methodik als eine wesentliche Ursache der sich vielfach widersprechenden Versuchsergebnisse betrachtet.

Von besonderer Bedeutung für die erfolgreiche Gewinnung toxisch wirkender Extrakte scheint auch bei der Placenta die Verwendung eines möglichst blutfrei gewaschenen Gewebes zu sein, da offenbar auch bei den giftigen Placentarextrakten

die antagonistische Wirkung der Blut- bzw. Serumbestandteile mehr oder weniger stark in Erscheinung tritt. Angesichts der von den verschiedenen Autoren für das placentare Vergiftungsbild als charakteristisch beschriebenen klinischen und anatomischen Befunde kann es wohl als ziemlich sicher gelten, daß es sich bei der Giftwirkung frischer Placentarextrakte sicher nicht um eine spezifische Wirkung von plasmatischen Bestandteilen der Placenta im Sinne von Freund, Gugisberg, Schenk u. a. handelt, sondern nur um einen Spezialfall des von Dold, Cesa Bianchi u. a. als allgemeingültig erwiesenen Gesetzes der primären Toxizität wässriger Organextrakte. Dafür spricht auch die Beeinflußbarkeit der toxischen Extraktwirkung durch verschiedene chemische Stoffe, wie Atropin usw., und vor allem auch die, von den verschiedensten Autoren betonte, entgiftende Wirkung des normalen Serums, die ja offenbar schon dann in Erscheinung tritt, wenn das zur Extraktbereitung verwendete Placentarmaterial nicht genügend blutfrei gewaschen ist.

Im Gegensatz zu unseren relativ guten Kenntnissen über den Wirkungsmechanismus der wässrigen Organextraktgifte tappen wir auch heute noch bezüglich der Natur dieser Gifte so gut wie vollkommen im Dunkeln. Gugisberg, der auf Grund seiner eigenen experimentellen Studien die Identität des placentaren Vergiftungsbildes mit dem Überempfindlichkeitsphänomen besonders scharf ablehnt, ist z. B. geneigt, die wirksame Substanz der Placentarextrakte, die er schlechthin als Plasmagifte bezeichnete, den Endotoxinen Weichardts gleichzusetzen, während von anderer Seite die Möglichkeit fermentativer Wirkungen in Erwägung gezogen wird. Namentlich Hofbauer hat angesichts des lebhaften Stoffwechsels, der sich innerhalb der Placenta vermittelt sichergestellter fermentativer Prozesse vollzieht, dem Gedanken Ausdruck gegeben, daß möglicherweise eine Überschwemmung des mütterlichen Organismus mit solchen, ihrer eigentlichen funktionellen Basis beraubten Fermenten als die Ursache der Eklampsie anzusprechen sei, ohne daß es jedoch ihm oder einem anderen Forscher bisher gelungen wäre, die hypothetischen Fermente experimentell zu erfassen und zu analysieren, wenn auch zweifellos der von Jochmann und Kantorowicz in mehreren Fällen von Eklampsie erbrachte Beweis einer Vermehrung des Antifermentgehaltes im Blute wohl gewissermaßen als Reaktion des Organismus auf eine vermehrte Zufuhr von Fermenten in die Blutbahn aufgefaßt werden kann.

Wenn man das Fazit aus der Unsumme von Arbeiten und Theorien über die Ätiologie der puerperalen Eklampsie zu ziehen versucht, so wird man unbedingt der Auffassung von Zunz beistimmen müssen, daß es nahezu unmöglich erscheint, aus den zahlreichen an Widersprüchen oft so reichen Arbeiten einen experimentell oder durch klinische Beobachtungen gut fundierten Kern herauszuschälen. Klinische Beobachtungen und experimentelle Studien unterstützen allerdings ganz erheblich die Auffassung, daß der Sitz bzw. die Quelle der Eklampsie mit großer Wahrscheinlichkeit in der Placenta zu suchen ist. Hinsichtlich der Pathogenese der Eklampsie steht aber, nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, nur so viel fest, daß es sich bei der genannten Erkrankung um ein schweres Vergiftungsbild handelt, dessen Entstehungsursache im übrigen auch dann noch dunkel bleibt, wenn wir die Placenta als die sichere Quelle der Intoxikation annehmen zu dürfen glauben. Ein sicherer Beweis mit artgleichem Material ist bis heute weder für die Syncytiotoxine Weichardts bzw. für die Plasmagifte

im Sinne von Gugisberg, Schenk u. a., noch für die Existenz echter Überempfindlichkeitsvorgänge erbracht worden. Für die Frage der Zugehörigkeit der Eklampsie zum Symptomenbild der Anaphylaxie muß dabei mit Nachdruck hervorgehoben werden, daß es auch heute noch nichts weniger als gesichert gelten kann, daß das arteigene Placentargewebe, auch wenn es in seinem immunisatorischen Effekt gegenüber artfremden Tierspezies eine ausgeprägte organspezifische Struktur erkennen läßt, geeignet erscheint, innerhalb des arteigenen Organismus die Entwicklung von Autoantikörpern anzuregen und daß demnach alle Bestrebungen, die auf den Versuch einer Serodiagnose der Gravidität vermittels solcher hypothetischer Autoantikörper hinauslaufen, oder aber eine Erklärung für den Entstehungsmechanismus der puerperalen Eklampsie auf gleicher Basis zu geben versuchen, eines tragfähigen Fundamentes zur Zeit noch entbehren und nach Lage der Verhältnisse a priori zum Scheitern verurteilt sein müssen, wie wir dies ja bei den mit so großen Hoffnungen in Angriff genommenen Studien über die Abwehrfermente leider zu Genüge erfahren haben.

Ich möchte im übrigen meine Ausführungen über die Biologie der weiblichen Keimzellen nicht schließen, ohne noch in Kürze auf das Corpus luteum einzugehen, das meines Erachtens auch hinsichtlich seiner biologischen Sonderstellung und namentlich im Hinblick auf seine antigene Funktion unbedingt eine größere Beachtung zu beanspruchen vermag, als ihm bisher in der fraglichen Richtung zuerkannt wurde. Dabei kann es natürlich nicht meine Aufgabe sein, auf die mannigfachen hormonalen Einflüsse, die dem Corpus luteum, als einer Drüse mit innerer Sekretion, im Hinblick auf Menstruation, Eieinbettung und Gravidität, oder selbst hinsichtlich der Pathogenese der Osteomalazie vindiziert werden, hier näher einzugehen, zumal die einschlägigen Angaben der verschiedenen Untersucher in dieser Hinsicht ganz erheblich schwanken und es angesichts dieses Widerspruchs in den Angaben der verschiedenen Forscher zur Zeit so gut wie unmöglich erscheint, eine Entscheidung in der einen oder anderen Richtung zu fällen.

Eindeutiger, wenn auch nicht vollkommen frei von Widersprüchen, erscheinen dagegen die an sich allerdings nur wenig zahlreichen experimentellen Studien über die antigenen Eigenschaften des Corpus luteum, wie sie von L. Fränkel, Lichtwitz, I. W. Miller und Skrobanski meist mit dem Endzweck angestellt wurden, vermittels eines gegen Corpus luteum gerichteten spezifischen Immuserums die funktionellen Fähigkeiten dieser Drüse innerhalb des tierischen Organismus zu schädigen und so, möglicherweise auf dem Umwege über die Ausfallserscheinungen, einen Einblick in die physiologische Funktion dieser Drüse zu gewinnen, oder aber die gewonnenen experimentellen Erfahrungen diagnostischen (Serumdiagnose der Schwangerschaft) bzw. therapeutischen Zwecken dienstbar zu machen.

Hinsichtlich der antigenen Funktion der Corpus-luteum-Substanzen lauten die Angaben ziemlich übereinstimmend dahin, daß es bei Versuchstieren, speziell beim Kaninchen, gelingt, durch parenterale Verimpfung von wässrigen Extrakten bzw. Emulsionen des Corpus luteum verschiedener Tierspezies spezifische Immusera von komplementbindendem, präcipitierendem und speziell von cytolytischem Charakter zu gewinnen, wobei allerdings von den verschiedenen Seiten die auch von mir in einer größeren Zahl eigener Experimente bestätigte

Tatsache hervorgehoben wird, daß die Gewinnung hochwertiger Immunsera sehr häufig erheblichen Schwierigkeiten begegnet. Meist bedarf es zur Gewinnung brauchbarer Immunsera einer länger dauernden Immunisierung der Versuchstiere, die sich aber gegenüber den Impfungen keineswegs indifferent verhalten, sondern die Vorbehandlung sehr häufig mit zunehmender Kachexie beantworten. Die künstlich gewonnenen Immunsera besitzen dabei vorwiegend komplementbindenden bzw. cytolytischen Charakter und lassen vielfach ein nennenswertes Präcipitationsvermögen vollkommen vermissen (I. W. Miller, Verf.). Dagegen gelingt es meist, eine mehr oder weniger ausgesprochene hämolytische Komponente der Corpus-luteum-Antisera gegenüber den artgleichen Erythrocyten nachzuweisen, eine Erscheinung, wie wir sie bereits für die verschiedensten Zell- bzw. Organantisera als nahezu gesetzmäßig kennengelernt haben. Auch hinsichtlich der hämolytischen Kraft der Corpus-luteum-Antisera tauchen in der Literatur wieder die Angaben einer unterschiedlichen Wirkung gegenüber den Erythrocyten der artgleichen männlichen und weiblichen Individuen (sog. Geschlechtsdifferenz) auf, ohne daß ein zwingender Beweis in dieser Hinsicht zur Zeit als erbracht gelten könnte. Was die Angaben über die hämolytischen Eigenschaften der Corpus-luteum-Antisera anlangt, so möchte ich die bisher in dieser Richtung vorliegenden Beobachtungen ergänzen und hervorheben, daß das Corpus luteum von Tieren, deren Organe das sog. heterogenetische Antigen für Hammelblut enthalten (Pferd, Hund usw.), ebenfalls die Eigenschaft besitzt, im Kaninchenorganismus die Entwicklung spezifisch eingestellter Hammelbluthämolytine anzuregen. Dabei möchte ich gleichzeitig bemerken, daß sich mir bei den einschlägigen Experimenten mit Corpus luteum des Pferdes vielfach das Hämolytinsbildungsvermögen der Corpus-luteum-Extrakte als einzige, mit Sicherheit nachweisbare antigene Funktion zu erkennen gab.

Soweit dann die Herstellung solcher, speziell auf die Eiweißkörper des jeweils zur Vorbehandlung verwendeten Corpus luteum abgestimmter Immunsera gelingt, ist ihre Einstellung eine ausgesprochene organspezifische, wobei allerdings gleichzeitig eine volle Wahrung des Artcharakters in Erscheinung tritt und in einem mehr oder weniger starken Übergreifen der biologischen Reaktion auf die Serumeiweißkörper bzw. auf die Eiweißkörper der verschiedenen artgleichen Organe ihren sichtbaren Ausdruck findet.

Bei der Gleichartigkeit der Funktion, welche dem Corpus luteum bei den verschiedenen Tierspezies wohl zuerkannt werden muß, lag der Gedanke an eine funktionsspezifische Struktur, wie wir sie in so ausgesprochenem Maße für den Dotter des Vogeleis kennengelernt haben, auch für das Corpus luteum denkbar nahe und es fehlt tatsächlich auch nicht an Angaben, wonach manche Untersucher eine Durchbrechung der Artspezifität im Sinne eines Übergreifens der Reaktion eines speziellen Corpus-luteum-Antiserums auch auf die homologen Organe anderer Tierspezies beobachtet haben wollen (L. Fränkel, Lichtwitz). Eine Bestätigung haben diese Angaben indessen bis heute nicht gefunden und ich möchte in Übereinstimmung mit I. W. Miller hervorheben, daß auch mir der Nachweis einer funktionsspezifischen Struktur des Corpus luteum auf experimentellem Wege bislang nicht gelungen ist.

Was die praktische Nutzenanwendung der künstlich gewonnenen Corpus-luteum-Antisera anlangt, so dürfte diese zunächst auf dem Gebiete des Nachweises jenes

hypothetischen Sekretionsproduktes des Corpus luteum, welches sich nach der Theorie von Fränkel und Bonn im Serum von Schwangeren befinden müßte, oder aber auf dem Gebiete einer künstlichen Sterilisierung des tierischen Organismus bzw. einer therapeutischen Beeinflussung der bekanntlich ovarigenen Osteomalacie zu suchen sein. Die experimentellen Untersuchungen haben jedoch auch nach dieser Richtung bislang vollkommen im Stiche gelassen und es ist nicht gelungen, den Nachweis des vermeintlichen Drüsensekrets innerhalb des tierischen oder menschlichen Serums auf experimentellem Wege zu führen. Man kann demnach I. W. Miller vollkommen beistimmen, daß die Diagnose der Schwangerschaft, die Konzeptionsverhinderung oder gar die Einleitung eines Abortes bzw. einer Frühgeburt auf biologischem Wege, und zwar speziell mit Hilfe eines Corpus-luteum-Antiserums, nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse wohl als noch in weitem Felde liegend gelten muß.

### 13. Kapitel.

Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse muß es im wesentlichen als gesetzmäßig gelten, daß die verschiedenen Eiweißantigene des tierischen Organismus, welche in einem genetischen Zusammenhange mit den Eiweißkörpern des Blutserums stehen und ihre Entstehung im Grunde genommen einem Filtrations- bzw. Exsudationsvorgang verdanken, auch hinsichtlich ihrer biologischen Reaktivität als identisch mit den homologen Serumeiweißkörpern gelten können. So sehen wir z. B. bei der biologischen Untersuchung von Transsudaten und Exsudaten praktisch keinerlei Möglichkeit, die genuinen Eiweißkörper dieser Flüssigkeiten mit Hilfe der bekannten Immunitätsreaktionen von den Serumeiweißkörpern der gleichen Spezies bzw. des gleichen Individuums, zu trennen, da auch die Eiweißantigene der genannten Flüssigkeiten so gut wie ausschließlich artspezifisch charakterisiert sind und zudem, in gleicher Weise wie die Serumeiweißkörper selbst, als Träger bestimmter immunbiologischer Qualitäten, wie Hämolysine, komplementbindende Stoffe, Fermente usw., zu fungieren vermögen. Auch zwischen Transsudaten und Exsudaten besteht dabei, sowohl bezüglich der Art der Eiweißantigene wie auch hinsichtlich ihrer biologischen Funktion, ein Unterschied in der Regel nur insofern, als sich die eiweißreicheren Exsudate durchweg durch einen größeren Gehalt an biologischen Energien (Hämolysine, Komplemente, diastatische Fermente usw.) auszeichnen als die meist eiweißärmeren Transsudate, und sich somit den biologischen Qualitäten des Serums ganz erheblich stärker annähern als diese letzteren.

Wesentlich anders liegen dagegen die Verhältnisse bei den sog. Drüsensekreten, die zwar auch in letzter Linie als Abkömmlinge des Blutserums zu betrachten sind, die aber doch nicht als reine Filtrate von Serumbestandteilen gelten können, da sie durch die Interferenz des funktionellen Drüsenparenchyms eine wesentliche Umlagerung ihrer Eiweißmoleküle erfahren haben und diese Veränderung ihrer chemischen Konstitution auch in einer veränderten biologischen Reaktivität unzweideutig zu erkennen geben.

Wir haben ein solches Sekret von ausgeprägter biologischer Sonderstellung bereits beim tierischen Sperma kennengelernt und finden ein weiteres Sekret von nahezu gleicher Sonderstellung bei einem zweiten, ebenfalls zur



sog. Sexualsphäre gehörigen Organ des tierischen Körpers, nämlich bei der Milchdrüse.

Wenn nun die feineren Vorgänge, wie sie sich bei der Bildung der Milch innerhalb der Milchdrüse abzuspielen pflegen, auch heute noch keine restlose Klärung gefunden haben, so kann es doch als ziemlich sicher gelten, daß die Milch als ein Produkt einer sekretorischen und exkretorischen Drüsenfunktion aufzufassen ist, und daß demnach gewisse Bestandteile der Milch, wie Molkenproteine, Harnstoff u. a., unverändert dem Blute entnommen und ausgeschieden werden (Bauer und Engel), wie denn auch gewisse morphologische und chemische Verwandtschaften zwischen der Milch und ihrem Ausgangsmaterial den Gedanken an eine weitgehende biologische Übereinstimmung als geradezu selbstverständlich erscheinen lassen. Es erschien demnach als eine dankbare und aussichtsreiche Aufgabe, die Beziehungen zwischen diesen beiden, in einem unverkennbaren genetischen Zusammenhange stehenden Flüssigkeiten zu klären und zugleich auch über die wechselseitigen Beziehungen zwischen den verschiedenen Eiweißkörpern der Milch selbst Aufschluß zu gewinnen. Ein solches Studium der biologischen Beziehungen zwischen Milch und Blutserum bzw. zwischen den Milcheiweißkörpern untereinander, erschien ja angesichts der zunehmenden Verfeinerung und Vervollkommnung der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden um so aussichtsreicher, als es bereits auf chemischem Wege gelungen war, eine Trennung der verschiedenen Milcheiweißkörper herbeizuführen und als zudem gleichzeitig der Nachweis erbracht worden war, daß auch die tierische Milch im artfremden Organismus eine ausgesprochene antigene Funktion auszuüben und die Ausbildung spezifischer Antikörper (sog. Lactosera) herbeizuführen vermag.

Die biologischen Beziehungen zwischen den genannten Flüssigkeiten, einschließlich der sog. Frühmilch (Colostrum), sind seitdem vielfach Gegenstand eingehender experimenteller Studien gewesen, welche mit Hilfe der modernen Eiweißdifferenzierungsmethoden von den verschiedensten Autoren (Bauer, Bauereisen, Engel, Graetz, Hamburger, Schlossmann und Moro, Uhlenhuth und Händel u. a.) mit mehr oder weniger Glück aufgenommen wurden, ohne daß jedoch bisher eine einheitliche Beantwortung der verschiedenen, experimentell bearbeiteten Fragen ermöglicht worden wäre.

Was die antigenen Eigenschaften der tierischen und auch der menschlichen Milch anlangt, so gelingt es, nach dem übereinstimmenden Urteil aller mit der Frage vertrauten Untersucher, mit Sicherheit eine solche antigene Eigenschaft der Vollmilch nachzuweisen und durch die parenterale Verimpfung Immunsera herzustellen, die im Prinzip als spezifisch gegenüber der Milch abgestimmt gelten können und bei geeigneter Versuchsanordnung, speziell bei Anwendung der gebräuchlichen Eiweißdifferenzierungsmethoden, wie Präcipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie, mit dem Antigen der Vorbehandlung in Reaktion zu treten vermögen. Was speziell das Überempfindlichkeitsphänomen anlangt, so ist dessen Auslösung selbstverständlich nicht an eine passive Übertragung vermittels des Serums eines vorbehandelten heterologen Tieres gebunden, es kann vielmehr auch durch aktive Sensibilisierung der Versuchstiere in gleicher Weise ausgelöst werden wie mit jedem beliebigen tierischen Eiweißkörper. Ich möchte indessen gleich an dieser Stelle, in Übereinstimmung mit Uhlenhuth

und Händel, hervorheben, daß der anaphylaktische Versuch unter den verschiedenen Eiweißdifferenzierungsmethoden aus Gründen, auf welche ich schon früher hingewiesen habe, bei weitem am wenigsten geeignet erscheint, um eine Lösung der noch strittigen Fragen herbeizuführen.

Es fehlt indessen auch nicht an Stimmen, welche die antigenen Eigenschaften der Vollmilch, auch wenn sie dieselbe im Prinzip nicht in Abrede zu stellen vermögen, verhältnismäßig gering einschätzen zu müssen glauben. Eine Allgemeingültigkeit vermag diese Anschauung indessen nicht zu beanspruchen, wenn ich auch im Hinblick auf meine eigenen experimentellen Erfahrungen betonen möchte, daß die Gewinnung eines wirklichen hochwertigen Lactoserums zuweilen erhebliche Schwierigkeiten zu verursachen vermag, die ihren Grund aber in der Regel in der unterschiedlichen individuellen Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Versuchstiere haben dürften.

Wesentliche Schwierigkeiten für eine experimentelle Bearbeitung der schwebenden Probleme dürften sich indessen aus den Hemmungen, wie sie bei der Gewinnung hochwertiger Lactosera zuweilen tatsächlich in Erscheinung treten, wohl kaum ergeben, zumal von den verschiedensten Autoren schon wiederholt die Anschauung zum Ausdruck gebracht wurde, daß die Anwendung allzu hochwertiger Immunsera geradezu kontraindiziert erscheint, wenn eine biologische Trennung naheverwandter Eiweißantigene in Frage kommt. Auch ich selbst habe mich hinsichtlich der Eiweißdifferenzierung schon mehrfach für die Verwendung von Immunseris mit geringem oder doch mäßigem Antikörpergehalt im Sinne von C. Bruck ausgesprochen, da mir die Verwendung von Seris, bei denen es nicht zur Entwicklung von allzuviel Partialquoten gekommen ist, zur Feststellung von Reaktionsunterschieden bei Eiweißkörpern wesentlich günstiger erscheint als die Verwendung allzu hochwertiger Antisera, bei denen eine kräftige Ausbildung des Hauptantikörpers in der Regel nur auf Kosten einer mehr oder weniger starken Entwicklung von störenden Partialantikörpern erzielt werden kann. Und dies tritt besonders dann in Erscheinung, wenn die Immunisierung der Versuchstiere, etwa wie in unserem Spezialfalle bei der Milch, nicht mit einem einzelnen Antigen, sondern mit einem Antigengemisch durchgeführt wird.

Leider gewinnt man ja bei dem Studium der bislang vorliegenden experimentellen Arbeiten über die Biologie der Milcheiweißkörper den Eindruck, daß die Einheitlichkeit in der technischen Durchführung der einschlägigen Versuche bei den verschiedenen Autoren ganz erheblich zu wünschen übrig läßt, und es darf deshalb an sich nicht verwunderlich erscheinen, wenn man bezüglich der Biologie der Milchantigene bei den verschiedenen Untersuchern auf erhebliche Widersprüche stößt, die aber im Grunde genommen ihre Ursache vielfach nicht in tatsächlichen Unterschieden haben, sondern mehr oder minder als ein Produkt der unterschiedlichen Versuchstechnik angesehen werden müssen.

Hinsichtlich der antigenen Funktion der Vollmilch darf also die von mir schon erwähnte Tatsache nicht außer acht gelassen werden, daß es sich auch bei dem normalen Sekret der Milchdrüse nicht um ein einheitliches Antigen, sondern um ein Antigengemisch handelt, bei dem allerdings das Casein quantitativ so erheblich im Vordergrund steht, daß es füglich als der Hauptträger der antigenen Eigenschaft angesprochen werden muß, wenn nicht unter beson-

deren Verhältnissen, wie etwa bei der Mastitis oder im Stadium der Frühmilchbildung, eine quantitative Verschiebung der verschiedenen Antigenkomponenten zugunsten der sog. Molkenproteine stattfindet. Unter normalen Verhältnissen überwiegt aber, wenigstens soweit die tierische Milch in Frage kommt, bei der fertigen Milch stets das Casein, und die mit Vollmilch hergestellten Immunsera tragen also im wesentlichen den Charakter von Caseinantiseris, wobei es bekannt und durch experimentelle Studien zur Genüge gestützt ist, daß solche Vollmilchantisera nicht nur mit dem Antigen der Vorbehandlung, d. h. mit der Vollmilch selbst, sondern auch mit reinen Caseinlösungen in Reaktion zu treten vermögen.

Praktisch kann ein solches Vollmilchantiserum (sog. Lactoserum), je nach der individuellen Reaktionsfähigkeit des Serumspenders (Kaninchen), bald als reines Caseinantiserum in Erscheinung treten und jegliches Übergreifen auf die Molkenproteine (Albumine und Globuline) vermessen lassen, bald aber auch eine ausgesprochene Teilreaktion gegenüber den Molkenproteinen erkennen lassen und dadurch Strukturgemeinschaften zwischen Casein und Molkenproteinen vortäuschen.

Eine solche Strukturgemeinschaft zwischen Molkenproteinen und Casein kann indessen bis heute nicht als erwiesen gelten, und wenn einzelne Autoren (Bauer und Engel) eine größere biologische Verwandtschaft zwischen dem Casein und den Globulinen der Molke annehmen zu müssen glauben als zwischen dem Casein und den Molkenalbuminen, so kann die von ihnen mitgeteilte objektive Beobachtung, wonach ein Caseinantiserum mit den Globulinen der Molke eine wesentlich stärkere Reaktion aufwies als mit den homologen Molkenalbuminen, wohl auch zwanglos in dem Sinne gedeutet werden, daß entweder das Casein der Vorbehandlung oder aber das zur biologischen Reaktion verwendete Globulin nicht als reine Antigene im biologischen Sinne gelten konnten, zumal es ja bekannt ist, daß eine absolute chemische Trennung der verschiedenen Eiweißantigene, auch bei der Milch, nicht oder doch nur unter wesentlicher Schädigung der antigenen Eigenschaften zu erzielen ist. Biologisch könnte es an sich ja nicht befremden, wenn zwei Eiweißantigene, die in so engem genetischen Zusammenhange stehen wie das Casein und die Molkenproteine der Milch, neben einer gewissen funktions- bzw. organspezifischen Struktur auch noch deutliche Merkmale ihrer Artspezifität erkennen ließen. Tatsächlich sind ja auch sowohl die Molkenproteine wie das Casein der Kuhmilch ausgesprochen artspezifisch strukturiert, insofern z. B. ein mit Kuhcasein hergestelltes Immunsrum so gut wie ausschließlich mit dem Antigen der Vorbehandlung in Reaktion tritt, während ein Übergreifen des mit Kuhcasein gewonnenen Antiserums auf das Casein anderer Säugetiere (Mensch, Pferd, Esel) bis heute nicht als eindeutig erwiesen gelten kann. Dagegen besteht auch für das Casein wieder eine ausgesprochene Verwandtschaftsreaktion, sofern es sich um naheverwandte Tiere wie Ziege und Schaf handelt, eine Erscheinung, die bei der nahen Verwandtschaft des von der Milchdrüse verarbeiteten Ausgangsmaterials (Serum) der fraglichen Tierspezies als nahezu selbstverständlich gelten kann.

Es ist ja seit langem bekannt, daß das Casein auch in physikalischer und chemischer Hinsicht wohlcharakterisiert und von den übrigen Eiweißkörpern des homologen Organismus deutlich differenziert ist, und es kann demnach nicht wunderlich erscheinen, wenn dieser Eiweißkörper, der sich ausschließlich bei den

Säugetieren vorfindet und dort eine „monopolisierte“ Leistung der Milchdrüse darstellt (Bauereisen), auch hinsichtlich seiner biologischen Reaktionsfähigkeit eine ausgesprochene Sonderstellung erkennen läßt, wie wir sie sonst nur bei vereinzelt anderen Körperzellen, speziell bei den Erythrocyten, zu beobachten vermögen. Diese Sonderstellung des Caseins äußert sich zunächst in seinem Verhalten gegenüber thermischen Einflüssen, wobei uns die eigenartige Erscheinung entgegentritt, daß die antigenen Eigenschaften des Caseins selbst durch längere Einwirkung der Kochtemperatur eine wesentliche Beeinträchtigung nicht erfahren, daß also das Milchcasein den bereits an anderer Stelle besprochenen Gesetzen der Zustandsspezifität nicht zu unterliegen erscheint. Praktisch kommt diese Sonderstellung des Caseins bekanntlich ja schon dadurch zum Ausdruck, daß das Milchcasein, im Gegensatz zu anderen tierischen Eiweißkörpern, beim Kochen nur dann koaguliert, wenn es zuvor eine stärkere künstliche oder natürliche Ansäuerung erfahren hat, wobei im übrigen gleichzeitig hervorgehoben werden muß, daß auch die Molkenproteine, die sich in der normalen Milch allerdings nur in einer schwachen Konzentration vorfinden, eine sichtbare Gerinnung nicht erleiden, daß sie aber, im Gegensatz zum Casein, eine wesentliche Beeinträchtigung ihrer biologischen Eigenschaften erfahren und zum mindesten wohl in eine Zustandsspezifität übergeführt werden.

Bekanntlich äußert sich ja das Gesetz der Zustandsspezifität in der Weise, daß ein mit nativen Eiweißkörpern hergestelltes Immuneserum, selbst wenn es mit dem Antigen der Vorbehandlung eine ausgesprochene Reaktion erkennen läßt, seine Reaktionsfähigkeit gegenüber dem homologen Antigen vollkommen einbüßt, wenn dieses Antigen für kürzere oder längere Zeit stärkeren thermischen Einflüssen, speziell der Kochtemperatur, ausgesetzt wird und dadurch eine gewisse Veränderung seiner physikalischen Struktur erleidet. Die Identifizierung eines solchen, in seinem physikalischen Zustand veränderten Antigens erscheint nach den Feststellungen von W. A. Schmidt u. a., auf die ich ja schon früher hingewiesen habe, nur dann möglich, wenn das Antigen der Vorbehandlung die gleiche physikalische Struktur aufweist wie die zur Identifizierung bestimmte Eiweißlösung.

Für das Casein der tierischen Milch gilt nach den bisher gemachten Erfahrungen dieses Gesetz der Zustandsspezifität offenbar nicht. Wir sehen vielmehr, daß ein Immuneserum, welches durch parenterale Einverleibung der ungekochten Vollmilch von Kaninchen gewonnen wird, nicht nur mit dem Antigen der Vorbehandlung, d. h. mit der nativen Vollmilch, reagiert, sondern auch mit der gekochten Milch mittels der bekannten Eiweißdifferenzierungsmethoden in Reaktion zu treten vermag, ohne daß im allgemeinen wesentliche Unterschiede in der Reaktionsstärke des Immuneserums gegenüber dem nativen bzw. dem gekochten Antigen in Erscheinung treten. Umgekehrt gelingt es aber, nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Autoren (Bauer, Uhlenthuth und Händel, Sachs und Kudicke, Versell u. a.), auch durch Immunisierung mit gekochter Milch beim Kaninchen Immunesera zu gewinnen (sog. Cocto-Lactosera), die sich im allgemeinen wohl als etwas weniger wirksam erweisen, mit deren Hilfe aber sowohl gekochte wie auch frische Milch ohne besondere Schwierigkeiten nach ihrer Herkunft identifiziert werden kann. Es läßt sich somit nicht in Abrede stellen, daß das Milchantigen durch den thermischen Ein-

fluß doch eine gewisse Beeinflussung seiner antigenen Eigenschaften insofern erfährt, als die mit gekochter Milch hergestellten Immunsera eben jene bereits erwähnte geringere Reaktionsstärke aufweisen, und es ist angesichts der Feststellungen der neueren Zeit, wonach gewisse Blutkörperchenarten sowohl thermolabile wie thermostabile Antigenbestandteile von ähnlicher biologischer Wirksamkeit enthalten, nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß vielleicht auch die Milch, und zwar speziell das Casein, thermolabile und thermostabile Antigene nebeneinander enthält, wenn auch bislang ein zwingender Beweis für diese Annahme nicht erbracht werden konnte.

Als Träger des thermostabilen Antigens kommt nach den übereinstimmenden Feststellungen der verschiedenen Untersucher unzweifelhaft nur das Casein in Frage, und es kann, nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, als sicher gelten, daß es sich bei den sog. „Cocto-Lactosera“ um reine Caseinantisera handelt, durch deren eng umschriebene Wirksamkeit die Sonderstellung des Caseins gegenüber den thermolabilen Molkenproteinen auch hier wieder scharf in Erscheinung tritt.

Ich habe schon weiter oben darauf hingewiesen, daß es bei den mit frischer Vollmilch hergestellten Immunsereis (Lactosera) zwar nicht regelmäßig, aber doch immerhin in einer beachtenswerten Zahl von Fällen gelingt, ein Übergreifen der Reaktion des Lactoserums auf die isolierten Molkenproteine festzustellen, sofern die individuelle Reaktionsfähigkeit der einzelnen Versuchstiere und, Hand in Hand damit, ein größerer Reichtum der Milch an Molkenproteinen eine kräftigere Entwicklung der gegen die Molkenproteine gerichteten Partialantikörper zu begünstigen vermochte. Im Gegensatz dazu sehen wir bei den mit gekochter Vollmilch gewonnenen Immunsereis ein solches Übergreifen der Reaktion auf die Molkenproteine der frischen Milch so gut wie niemals, und auch für ein Übergreifen der Reaktion auf die Molkenproteine der gekochten Milch liegt bislang ein zwingender Beweis nicht vor, wenn auch im letzteren Falle ein Übergreifen der Reaktion nach den Gesetzen der Zustandsspezifität theoretisch durchaus denkbar erschiene.

Ähnlich wie zu den Molkenproteinen gestaltet sich das Verhältnis der mit frischer bzw. mit gekochter Milch hergestellten Immunsera gegenüber dem Blute und speziell gegenüber den Serumproteinen der homologen Tierspezies. So ist es z. B. seit langem bekannt, daß die mit frischer Milch hergestellten Immunsera sehr häufig eine mehr oder weniger ausgeprägte hämolytische Komponente enthalten, die sich gegen die Erythrocyten der homologen Tierspezies wendet. Da die normale Milch erfahrungsgemäß keine geformten Blutelemente enthält, welche für das Entstehen des homologen Hämolysins verantwortlich gemacht werden könnten, können zweifellos nur die Bestandteile der Milch als solche als Träger dieses hämolyysinbildenden Antigens in Frage kommen, und man wird, nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, speziell nach den Feststellungen über die antigenen Funktionen der gekochten Milch und über die Wirksamkeit der sog. „Cocto-Lactosera“ wohl kaum mit der Annahme fehlgehen, daß nur die Molkenproteine, vielleicht auch gewisse lipoidartige Bestandteile der Molke, als die Träger der bewußten antigenen Funktion in Frage kommen können. Jedenfalls haben uns die Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit der „Cocto-Lactosera“ die Erkenntnis vermittelt, daß diese Immunsera, ebenso

wie die reinen Caseinantisera, stets die gegen die homologen Erythrocyten gerichtete hämolytische Komponente vermissen lassen, daß also die thermischen Einflüsse auch eine Schädigung des hämolytischen Antigens herbeizuführen vermögen.

Bei dieser thermischen Schädigung des hämolytischen Milchantigens kommt zunächst natürlich nur das gegen die homologen Erythrocyten gerichtete Hämolyisin in Frage, und es muß mangels experimenteller Belege bis auf weiteres dahingestellt bleiben, ob die Milch mancher Säugetiere, namentlich soweit es sich um die Repräsentanten der sog. Meerschweinchengruppe handelt, nicht doch noch hämolyisinbildende Antigene enthält, die dann allerdings ebenso wie gewisse Organantigene dieser Tierpezies heterophilen Charakter tragen und im heterologen Organismus, speziell im Organismus des Kaninchens, nur zur Ausbildung der sog. heterogenetischen Hammelbluthämolsine zu führen vermöchten.

Immerhin haben uns aber die Studien über die hämolyisinbildende Komponente der Milch und ihre Beziehungen zu den Molkenproteinen die Erkenntnis vermittelt, daß zwischen den antigenen Funktionen der verschiedenen Milchbestandteile erhebliche Unterschiede bestehen und dabei hinsichtlich der Molkenproteine gleichzeitig mehr und mehr die Auffassung ihres genetischen Zusammenhanges mit den Serumeiweißkörpern gestützt. Aus den Untersuchungen von A. Klein und anderen wissen wir ja, daß es auch vermittels bestimmter Serumbestandteile, und zwar ohne die Interferenz geformter Blutbestandteile, möglich erscheint, im heterologen tierischen Organismus Hämolsine gegen die homologen Erythrocyten zu erzeugen und daß diese hämolyisinbildende Eigenschaft des Serums eine ausgesprochene Thermolabilität erkennen läßt. Wir haben also auch hier einen ausgesprochenen Parallelismus zwischen der antigenen Wirkung der Molkenproteine und des homologen Serums, einen Parallelismus, der auch sonst in den biologischen Beziehungen zwischen Molkenproteinen und Serumeiweißkörpern deutlich zum Ausdruck kommt. Es kann trotz mancher Widersprüche in der einschlägigen Literatur im wesentlichen wohl als sicher gelten, daß manche Lactosera ein Übergreifen der Reaktion auf das homologe Blutserum erkennen lassen, wenn auch hier keine absolute Gesetzmäßigkeit besteht, sondern vielmehr ein ausgesprochenes individuelles Verhalten der einzelnen Antisera in Erscheinung tritt, welches seinen Grund in der schon mehrfach betonten individuellen Reaktionsfähigkeit der einzelnen Versuchstiere hat. Umgekehrt läßt sich aber auch vermittels der durch Vorbehandlung mit Serumeiweißkörpern gewonnenen Immunsera der Nachweis führen, daß zwischen den Serumbestandteilen und den homologen Molkenproteinen eine ausgesprochene Reaktionsgemeinschaft besteht, die häufig genug einer völligen Übereinstimmung der Reaktion gleichzukommen scheint, wenn ich auch, in Übereinstimmung mit Bauereisen, hervorheben möchte, daß gerade hinsichtlich der biologischen Beziehungen zwischen Molkenproteinen und Serumeiweißkörpern eine ungenügende Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse vielfach zu Trugschlüssen geführt hat.

Es kann im Prinzip wohl als sicher gelten, daß sowohl die Milch wie auch das Blutserum der verschiedenen Säugetierarten Eiweißkörper enthält, die nach ihrer chemischen Struktur wie nach ihrer biologischen Reaktionsfähigkeit als identisch angesehen werden müssen und gleichsam das Aushängeschild für den genetischen Zusammenhang von Molkenproteinen und Serumeiweißkörpern dar-

stellen. Dieser genetische Zusammenhang, der auch dann besteht, wenn er durch die Individualität eines Antiserums oder durch die besondere Art der technischen Versuchsanordnung verdeckt erscheint, tritt vor allem dann in Erscheinung, wenn sich das Studium auf Milchproben erstreckt, bei denen nach Lage der Verhältnisse eine wesentliche Verschiebung in den wechselseitigen quantitativen Beziehungen zwischen den verschiedenen Milcheiweißkörpern stattgefunden hat. So treten die engen Beziehungen, welche zwischen der tierischen Milch und dem homologen Serum bestehen, besonders dann in Erscheinung, wenn unter physiologischen oder pathologischen Vorbedingungen, wie etwa bei der Frühmilchbildung oder bei der Mastitis, eine wesentliche Verschiebung der Eiweißkörper zugunsten der Molkenproteine stattgefunden hat. Bei der Untersuchung solcher Milchproben, mittels der bekannten biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden, sehen wir durchweg ein starkes Übergreifen der Reaktion, sofern die fraglichen Untersuchungen mit Hilfe eines gegen das homologe Serumeiweiß gerichteten Immuserums durchgeführt werden. Wir sehen ein solches Übergreifen in der Regel aber auch dann, wenn die zur Eiweißdifferenzierung verwendeten Immusera ihre Entstehung einer Vorbehandlung der Versuchstiere mit Frühmilch (Colostrum) verdanken.

In der Frühmilch, dem sog. Colostrum, sind ja bekanntlich die quantitativen Verhältnisse der Eiweißkörper derart verschoben, daß die Milch im wesentlichen den Charakter einer Albuminmilch trägt, während die dominierende Stellung, welche das Casein speziell in der fertigen tierischen Milch einnimmt, beim Colostrum noch stark in den Hintergrund tritt. Der erheblich größere Anteil, der somit in der Frühmilch auf die Molkenbestandteile entfällt, bringt es dann auch ganz naturgemäß mit sich, daß sich der antigene Charakter des Colostrums ganz wesentlich von dem der fertigen Vollmilch unterscheidet, was im übrigen auch dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Colostrumantisera keineswegs ausschließlich das Gepräge der sog. Caseinantisera tragen, sondern meist eine mehr oder weniger ausgesprochene Abstimmung auf die Molkenproteine erkennen lassen und diese Abstimmung auf die Molkenproteine auch durch ein starkes Übergreifen der Reaktion auf die homologen Serumeiweißkörper dokumentieren. Daß auch bezüglich der Caseinantisera und ihres biologischen Verhaltens gegenüber den verschiedenen verwandten Antigenen des homologen tierischen Organismus kein absoluter Schematismus herrscht, habe ich an der Hand einschlägiger experimenteller Erfahrungen schon an anderer Stelle nachdrücklich betont.

Für die Antigene des Colostrums gelten indessen *mutatis mutandis* die gleichen Grundsätze wie für die Vollmilch, indem auch das Colostrum unter dem Einfluß thermischer Schädigungen eines Teils seiner antigenen Funktion insofern entkleidet wird, als auch die mit gekochter Frühmilch hergestellten Immusera den ausgesprochenen Charakter von Caseinantiseris erhalten und ein Übergreifen der Reaktion auf die nativen Molkenproteine bzw. auf das homologe Blutserum, vermissen lassen. Für die Reaktionsfähigkeit solcher Antisera gegenüber den durch gleichartige thermische Einflüsse denaturierten Molken- bzw. Serumproteinen gelten selbstverständlich auch die Gesetze der sog. Zustandsspezifität im Sinne von Obermeyer und Pick, W. A. Schmidt u. a.

Zusammenfassend läßt sich also hinsichtlich der biologischen Beziehungen der Milcheiweißkörper untereinander und zu den Eiweißkörpern des homologen

Serums feststellen, daß die fertige Vollmilch der Säugetiere im Casein einen Eiweißkörper *sui generis* enthält, der biologisch gegenüber den übrigen Eiweißkörpern des homologen Organismus so scharf charakterisiert ist, daß er als ausgesprochen organspezifisch gelten kann und ihm eine Sonderstellung unter den tierischen Eiweißkörpern zuerkant werden muß. Daneben zeigt aber das Casein eine ausgesprochene Artspezifität, als deren Ausdruck indessen nicht etwa ein Übergreifen eines mit Vollmilch gewonnenen Immunserrums auf die Serumeiweißkörper der homologen Tierspezies gelten darf, sondern lediglich die Tatsache, daß ein mit reinem Casein gewonnenes Immunserrum nur mit dem Antigen der Vorbehandlung oder höchstensfalls mit dem Casein zoologisch naheverwandter Tiere in Reaktion zu treten vermag. Das Casein entbehrt, nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, unzweifelhaft jeglicher Strukturgemeinschaft mit den homologen Serumeiweißkörpern, obgleich es letzten Endes als das Endprodukt der durch die Milchdrüse verarbeiteten Serumeiweißkörper angesehen werden muß. Demgegenüber haben die Molkeneiweißkörper, die ihre Existenz im wesentlichen ja wohl einem Exkretions- bzw. Filtrationsvorgang verdanken, in der Hauptsache ihren artspezifischen Charakter in der bekannten Form behalten, so daß einer Identifizierung der Molkenproteine und der Serumeiweißkörper, angesichts ihrer gleichartigen biologischen Reaktion, sowie in Anbetracht ihrer übereinstimmenden antigenen Funktion, kaum schwerer wiegende Bedenken entgegenstehen dürften.

Dabei treten die engen biologischen Beziehungen zwischen Serumeiweißkörpern und Molkenproteinen auch noch dadurch in Erscheinung, daß die Molkenproteine als die Träger gewisser biologischer Funktionen der Milch gelten müssen, wie wir sie sonst im wesentlichen nur beim tierischen Serum bzw. bei dessen Derivaten, nämlich bei Transsudaten und Exsudaten, zu beobachten pflegen. Ich habe weiter oben schon darauf hingewiesen, daß die Molkenproteine unzweifelhaft als die Träger des hämolytischen Antigens gegen die homologen Erythrocyten angesprochen werden müssen, und es kann ebensowenig einem Zweifel unterliegen, daß auch der an sich geringe Komplementgehalt der normalen Vollmilch zugunsten der Molkenproteine gebucht werden muß. Physiologische und pathologische Zustände in der Milchdrüse, wie die Colostrumbildung und die mastitischen Prozesse, liefern jedenfalls einen unzweideutigen Beweis für den innigen Zusammenhang zwischen den genannten biologischen Funktionen der Milch und des homologen Blutserums. Sehen wir doch bei den genannten beiden Prozessen, die einander als sehr wesensverwandt gelten können und bei denen es, dank einer gesteigerten exkretorischen Funktion der Milchdrüse, stets zu einer wesentlichen Steigerung der Molkenproteine zu kommen pflegt, auch dadurch eine wesentliche Steigerung der komplementären Energie in der Milch, die im Falle der Mastitis sogar eine pathognomonische, ja selbst eine diagnostische Bedeutung (Trommsdorf) gewonnen hat, eintreten. Wenn dann, bei Rückkehr normaler Verhältnisse, Molkenproteine und Casein wiederum in ihre wechselseitigen physiologischen Beziehungen treten, pflegt auch der Komplementgehalt der Milch wieder auf ein Mindestmaß zurückgeführt zu werden.

Die starke Anpassung, welche wir, soweit es sich um physiologische Bedingungen handelt, bei der Frühmilchbildung an die Verhältnisse des mütterlichen Serums zu erkennen vermögen, scheint doch keineswegs nur einer Laune



der Natur entsprungen zu sein, sondern ihren tieferen Grund in dem Bestreben des mütterlichen Organismus zu haben, für den Säugling einen möglichst reibungslosen Übergang von der intrauterinen, d. h. reinen Serumnahrung, zur extrauterinen Milchernährung zu schaffen. Jedenfalls haben Tierzüchter die Bedeutung der Frühmilchernährung für das neugeborene Tier schon längst erkannt, bevor sie für die Säuglingsernährung des Menschen richtig gewürdigt wurde (Bauereisen).

Erst in neuerer Zeit hat Bauereisen an der Hand einschlägiger Beobachtungen darauf aufmerksam gemacht, daß die bislang als physiologisch betrachtete Gewichtsabnahme, welche der neugeborene Säugling in seinen ersten Lebenstagen sehr häufig erfährt, keineswegs als physiologisch betrachtet werden kann, daß es sich hier vielmehr um die Folgen einer unzweckmäßigen Ernährung in den ersten Lebenstagen handelt, wodurch der Säugling gezwungen wird, einige Zeit auf Kosten seiner eigenen Körperbestandteile zu leben. Bauereisen ist deshalb auch der Ansicht<sup>4</sup>, daß der bekannte Gewichtsverlust der Säuglinge in den ersten fünf Lebenstagen durch eine zweckmäßige Ernährung durchaus vermieden werden kann, sieht aber als einzige Möglichkeit, welche den Säugling vor Verlust der eigenen Körperelemente bewahren kann, eine ausreichende Ernährung desselben mit der Frühmilch (Colostrum) der Mutter. Dabei stützt sich Bauereisen, dessen Vorschläge keineswegs einer rein hypothetischen Betrachtungsweise entspringen, mit Recht auf die modernen Ergebnisse über die Biologie der Milcheiweißkörper, speziell auf die weiter oben bereits erörterten Beziehungen zwischen dem Colostrum und dem Blutserum der Mutter. Das Colostrum erscheint nach seiner Auffassung für die Ernährung der Neugeborenen deshalb so bedeutungsvoll, weil die Eiweißkörper des Colostrums in der Hauptsache den Molkenproteinen zugehören, welche, dank ihren engen biologischen Beziehungen zu den Serumeiweißkörpern der Mutter und letzten Endes auch zu den Serumeiweißkörpern des Säuglings selbst, in der ersten Zeit nach der Geburt unverändert vom Darmkanal des Neugeborenen aufgenommen werden können (P. H. Römer, Ganghofer und Langer). Die Colostrumnahrung hat dabei den Vorzug, daß sie dem Neugeborenen neben dem reichlichen genuinen Eiweiß auch noch die im Colostrum bekanntlich reichlich enthaltenen Komplemente (Pfaundler und Moro) und unter bestimmten Voraussetzungen, speziell bei aktiv oder passiv immunisierten Müttern, auch bestimmte Immunkörper zuführt (Ehrlich, P. H. Römer, Polano, Salge) und somit das Blutserum des Säuglings mehr und mehr den biologischen Qualitäten des mütterlichen Serums anpaßt. Praktisch hat dieser Übergang von biologischen Qualitäten des mütterlichen Organismus vermittels der mütterlichen Milch in chemotherapeutischer Hinsicht bereits insofern Bedeutung gewonnen, als aus der ersten Zeit der Salvarsanära Fälle bekanntgeworden sind, wo bei kongenitalsyphilitischen Säuglingen die Krankheitserscheinungen prompt zurückgingen, wenn die Neugeborenen von ihren mit Salvarsan vorbehandelten Müttern gestillt wurden.

Die Zeit der colostralen Ernährung erstreckt sich nach Bauereisen etwa auf die Zeit von 7—8 Tagen nach der Geburt, um dann durch die Ernährung mit der gewöhnlichen Muttermilch abgelöst zu werden, sobald sich in der Zwischenzeit die Epithelien des kindlichen Darmes ihrer physiologischen Aufgabe, d. h. dem Verdauungsgeschäft, entsprechend angepaßt haben. Erleichtert wird diese Auf-

gabe des kindlichen Darms zweifellos auch noch dadurch, daß auch die fertige Muttermilch stets noch einen hohen Prozentsatz an Molkenproteinen enthält und hinsichtlich ihres Caseingehaltes niemals, weder relativ noch absolut, so hohe Werte erreicht wie etwa die Kuhmilch.

In dieser unterschiedlichen Zusammensetzung von Frauenmilch bzw. Kuhmilch liegt wohl auch der Hauptgrund für die größere Zuträglichkeit der natürlichen gegenüber der künstlichen Ernährung, da im ersteren Falle, wo es sich um arteigenes Eiweiß handelt, bereits fertige Bausteine für den kindlichen Organismus geliefert werden, die ohne wesentlichen Umbau in den Gesamtstoffwechsel eingesetzt werden können, während im letzteren Falle, d. h. bei der künstlichen Ernährung, erst durch eine wesentliche Mehrleistung des kindlichen Organismus die Assimilation der artfremden Eiweißstoffe erfolgen muß, ehe dieselben dem allgemeinen Stoffwechsel dienstbar gemacht werden können. Dazu kommt auch die Tatsache, daß im Falle einer durch krankhafte Prozesse bedingten Steigerung der Durchlässigkeit des Verdauungsschlauches ein Eindringen unveränderter arteigener Eiweißkörper in der Regel nicht zu größeren Allgemeinstörungen führt, während das Eindringen der genuinen artfremden Eiweißkörper meist zu schweren allgemeinen Ernährungsstörungen führen wird. Daß gelegentlich, und zwar speziell bei den Zuständen der Pädatrophie, mit einem solchen Eindringen genuiner artfremder Eiweißkörper gerechnet werden muß, haben die verschiedenen Fälle gelehrt, bei denen es mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden gelungen ist, Milchantigene im Blutserum der pädatrophischen Säuglinge nachzuweisen.

Wenn wir also zum Schluß noch einmal das Fazit aus den modernen Studien über die Biologie der Milchantigene ziehen wollen, so können wir zusammenfassend sagen, daß das Schwergewicht dieser Forschungsergebnisse nahezu ausschließlich auf dem Gebiete der modernen Säuglingsernährung zu suchen ist, wobei praktisch auch noch evtl. die Tatsache ins Gewicht fällt, daß es mit Hilfe der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden gelingt, Verfälschungen der Milch mit Sicherheit festzustellen und dadurch den Säugling vor schwereren Schädigungen zu bewahren. Im übrigen dürften aber die Ergebnisse der einschlägigen Forschungen zur Zeit kaum mehr als problematische Bedeutung beanspruchen können.

## 14. Kapitel.

Als eines der schwierigsten und zugleich reizvollsten Probleme aus dem Gebiete der Biologie der Zell- bzw. Organantigene muß zweifellos die Frage nach der biologischen Sonderstellung der benignen und malignen Geschwülste des menschlichen und tierischen Organismus gelten, namentlich soweit es sich um die Beziehungen dieser Tumorantigene zur Immunität im allgemeinen und zur Zellimmunität im besonderen handelt. Im Vordergrund des Interesses stehen dabei auch wieder die Beziehungen der zelligen Tumorantigene zu den cytotoxischen bzw. cytolytischen Funktionen des menschlichen und tierischen Organismus und das Bestreben, diese Funktionen des Organismus nach Möglichkeit der Diagnose und Therapie maligner Tumoren, insonderheit natürlich des menschlichen Carcinoms, dienstbar zu machen.

Es ist eine ebenso unerschütterliche wie erschütternde Wahrheit, daß auch die moderne Medizin, trotz unverkennbarer Fortschritte in der Erkenntnis des Wesens der Geschwulstbildungen, dem gefährlichsten Feinde des Menschengeschlechtes vielfach wehrlos gegenübersteht und resigniert die Worte Mephistos anerkennen muß: „Ihr durchstudiert die große und die kleine Welt, um's dann am Ende gehen zu lassen, wie's Gott gefällt“, wenn nicht, bei frühzeitiger Erkennung des Leidens, das Messer des Chirurgen eine restlose Entfernung des Übels ermöglicht und die Heilung des Erkrankten erhoffen läßt. Dabei steht und fällt die Möglichkeit einer erfolgreichen chirurgischen Behandlung des Carcinoms unbestreitbar mit einer sicheren und frühzeitigen Diagnose des Tumors, und „eine Carcinomreaktion, welche imstande wäre, mit absoluter Sicherheit und doch womöglich frühzeitig bösartige Tumorbildungen zu erkennen, würde“, wie R. Kraus mit Recht betont, „schon eine teilweise Lösung des Problems einer Carcinomtherapie bedeuten.“

Man wird R. Kraus nicht widersprechen können, wenn er in seinem großen Referat über „Carcinomzelle und Carcinomreaktion“ die Anschauung vertritt, daß weder die symptomatische Medizin noch die histologische Diagnostik in der Lage sind, dieses Postulat restlos zu erfüllen, daß es also erforderlich scheint, sich nach anderen Hilfsmitteln umzusehen, um die für eine erfolgreiche Carcinomtherapie unerläßliche Voraussetzung einer Frühdiagnose einer Verwirklichung näherzubringen.

Wenn man dabei, namentlich angesichts der erfolglosen Bemühungen, ein lebendes Agens als Ursache der Geschwulstbildungen, speziell des Carcinoms, zu ermitteln, auf die Carcinomzelle als solche und ihre Beziehungen zu dem Gesamtorganismus des Tumorträgers zurückgriff, so konnte man an eine Sonderstellung der Tumorzelle um so mehr denken, als auch andere Körperzellen bzw. Körperorgane, die keineswegs eine so weitgehende Autonomie innerhalb des Organismus aufzuweisen vermögen, wie die schrankenlos wuchernde Tumorzelle, hinsichtlich ihrer antigenen Struktur eine so weitgehende Differenzierung gegenüber dem übrigen Organismus erkennen ließen, daß eine organspezifische Struktur der biologisch wesentlich selbständigeren Carcinomzelle geradezu als selbstverständlich gelten mußte. Von dem Umfang dieser biologischen Differenzierung der Carcinomzelle gegenüber den übrigen Bestandteilen des Organismus der jeweils in Frage kommenden Tumorträger mußte es dann geradezu zwangsläufig abhängig werden, inwieweit die Hoffnungen auf eine immunbiologische Diagnose oder Therapie maligner Tumoren im allgemeinen und des Carcinoms im speziellen als erfüllbar gelten konnten.

Für die biologischen Beziehungen der Tumorzellen zu den übrigen Geweben eines Tumorträgers mußte es dabei von grundlegender Bedeutung sein, ob es sich bei den Tumorzellen tatsächlich um Abkömmlinge aus den Geweben des Tumorträgers, im Sinne v. Hansemanns u. a., handelte, welche nur unter dem Einfluß eines zunächst noch unbekanntes Agens eine einschneidende Veränderung ihrer ursprünglichen Zellqualitäten erfahren hatten, oder aber um artfremde, parasitäre Eindringlinge im Sinne Kellings und seiner Lehre.

Wenn wir die Tumorgenese auf Grund der Lehre von der Cellularpathologie betrachten, so kann es nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse über das Wesen der Tumoren als sicher gelten, daß die Neoplasmen des menschlichen

und tierischen Körpers, gleichgültig, ob es sich um solche epithelialen, endothelialen oder mesenchymatischen Ursprungs handelt, als authochthone Abkömmlinge der normalen Körperzellen bzw. Körpergewebe gelten müssen, wobei allerdings über der letzten Entstehungsursache der Tumorbildungen auch heute noch ein nahezu undurchdringliches Dunkel ausgebreitet liegt. Vom Gesichtspunkte unserer speziellen Fragestellungen mag es dabei als bedeutungslos gelten, ob es von außen eindringende Parasiten, ob es gewaltsame Trennungen embryonaler Zellverbände oder aber Störungen im biologischen Gleichgewicht der verschiedenen Gewebsarten sind, welche das schrankenlose, zur Tumorbildung führende Wachstum der Gewebelemente herbeiführen und die gewucherte Zelle zur Sarkom- bzw. Carcinomzelle stempeln, zumal es ja in dieser Abhandlung nicht unsere Absicht ist, die Frage der Carcinom- oder Sarkom-ätiologie aufzurollen, da diese Frage in der umfangreichen Carcinomliteratur bereits so eifrig und trotzdem mit so wenig einheitlichem Erfolg diskutiert worden ist, daß ihre erneute Aufrollung ohne wesentlich neue experimentelle Grundlagen geradezu als müßig erscheinen müßte.

Es kann zweifellos nicht in Abrede gestellt werden, daß die Tumoren, und zwar speziell die malignen Geschwülste, einen parasitären Charakter zeigen, insofern sie sich auf Kosten des gesamten Organismus eines Tumorträgers die erforderlichen Existenzbedingungen schaffen, wobei sie gleichzeitig in der Lage sind, durch Verschleppung von kleinsten Geschwulstpartikelchen Tochter-tumoren in den verschiedensten Organen zu erzeugen, wie wir es sonst bei den durch echte Parasiten hervorgerufenen Granulationsgeschwülsten zu beobachten pflegen. Es kann aber ebenso sicher als erwiesen gelten, daß es sich bei den Neoplasmen des menschlichen und tierischen Organismus nicht um echte Parasiten im Sinne Kellings, d. h. um Gewebsbildungen handelt, die ihre Entstehung einem durch die Nahrungsaufnahme bedingten Eindringen von artfremden tierischen Embryonalzellen verdanken, da uns anatomische und klinische Beobachtungen Hand in Hand mit der experimentellen Geschwulstforschung und im Verein mit den modernen immunitätswissenschaftlichen Studien mit Sicherheit gezeigt haben, daß die Bausteine der menschlichen und tierischen Neoplasmen stets in engsten biologischen Beziehungen zu den normalen Körpergeweben der Tumorträger stehen.

Histologisch ist die parasitäre Theorie Kellings, welche sich unzweifelhaft bis zu einem gewissen Grade an die embryonalen Theorien Cohnheims und Ribberts anlehnt, bekanntlich von namhaften Geschwulstforschern, wie v. Hansemann u. a., bereits zur Genüge widerlegt worden, ohne daß die Einwände Kellings gegen die angebliche Unzulänglichkeit der histologischen Untersuchungsmethoden den allseits anerkannten Standpunkt v. Hansemanns und seiner Anhänger zu erschüttern vermocht hätten. Auch physiologisch erscheint ein Parasitismus im Sinne Kellings angesichts der erfolglosen Transplantationsversuche mit artfremden Geweben so gut wie unmöglich, und es dürfte unter der Voraussetzung eines genetischen Zusammenhangs zwischen menschlichen Neoplasmen und artfremden embryonalen Gewebeelementen kaum denkbar erscheinen, daß dann eine vollkommen carcinomatös degenerierte Drüse (z. B. das Pankreas) auch nur für einige Zeit die funktionelle Aufgabe des Organs in solchem Umfange zu übernehmen ver-

möchte, wie dies bei carcinomatöser Entartung drüsiger Organe gelegentlich immer wieder beobachtet werden kann.

Welche unerläßliche Voraussetzung die Arteigenheit von Geweben für ihre Existenzmöglichkeit in einem zweiten Organismus bedeutet, das haben die zahlreichen Transplantationsversuche mit artfremden bzw. artgleichen Geweben, auf die ich ja oben schon hingewiesen habe, zur Genüge erhärtet und zudem haben uns die tierexperimentellen Studien, namentlich hinsichtlich der Biologie der Geschwülste, immer und immer wieder gezeigt, daß eine erfolgreiche Überpflanzung von Tumorgewebe auf tumorfremde Individuen stets die Verwendung gleicher Tierspezies zur unerläßlichen Voraussetzung hat. Es ist aus den umfangreichen Studien von Basford, Ehrlich, Apolant u. a., auf die ich natürlich nicht im einzelnen hier eingehen kann, zur Genüge bekannt, daß der Erfolg einer Überpflanzung der tierischen Spontan- und Impftumoren nicht nur an der Verwendung artfremder wenn auch verwandter Tierspezies, wie z. B. Ratte und Maus, sondern selbst an der Verwendung einer anderen Rasse der gleichen Spezies scheitern kann. Dabei mag es dahingestellt bleiben, ob diese natürliche Immunität der Tierspezies, der Rasse oder des Individuums, wie sie nach den Beobachtungen von Jensen und anderen bei den künstlichen Übertragungsversuchen von tierischen Tumoren häufig in Erscheinung zu treten pflegt, ihren Grund darin hat, daß der von Tier zu Tier überpflanzte Tumor im Organismus der nach Art oder Rasse fremden Spezies die für seine weitere Entwicklung erforderlichen Nährstoffe nicht vorfindet (sog. atreptische Immunität Ehrlichs), oder ob er im Organismus des Impftieres auf natürliche humorale und celluläre Abwehrkräfte stößt, welche seiner Entwicklung ein unüberwindliches Hindernis entgegenstellen.

Es ist eine alte, in der einschlägigen Literatur auch heute noch keineswegs einheitlich beantwortete Frage, ob die tierischen und menschlichen Tumoren tatsächlich den Artcharakter der Spezies bzw. des Individuums tragen, dem sie a priori entstammten, oder ob es sich vielmehr um körperfremde Gebilde handelt, deren differente Struktur auch mit Hilfe der modernen biologischen Untersuchungsmethoden erwiesen werden kann. Besonders lehrreich erscheint in dieser Hinsicht das durch v. Dungern mitgeteilte Beispiel der sog. „Hasensarkome, die im Kaninchen wachsen“. Bei den einschlägigen Überimpfungsversuchen ergab sich nämlich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Arteigenheit dieser Impftumoren so ausgesprochen war, daß die mit den Hasensarkomen erfolgreich geimpften Kaninchen gegen ihre eigenen Tumoren (Hasensarkome) immunisiert werden konnten und demgemäß in ihrem Serum ausgesprochene Agglutinine gegen das Blut der ursprünglichen Tumorträger, nämlich der Hasen, auszubilden vermochten. Diese Erhaltung des Artcharakters der Hasensarkome innerhalb des rassenfremden Kaninchenorganismus geht also so weit, daß die fraglichen Tumorzellen sogar die Eigenschaft beibehalten, im artfremden Organismus die Hämolysebildung gegen die homologen Erythrocyten zu stimulieren. Im übrigen bildet diese interessante Beobachtung v. Dungenrs, wonach die fraglichen Hasentumoren selbst innerhalb des nahe verwandten Kaninchenorganismus ihren Artcharakter vollkommen beibehalten, eine wertvolle Illustration zur vielfach diskutierten und je nach dem Standpunkt des einzelnen Autors verschieden beantworteten Frage, ob die Tumoren aus sich herauswachsen oder

unter Einbeziehung der benachbarten gleichartigen Gewebelemente ihre Volumenzunahme erfahren. Hinsichtlich der im Kaninchen wachsenden Hasentumoren dürften die einschlägigen Beobachtungen wohl mit Recht als Beweis für die Annahme gelten, daß diese Tumoren aus sich herauszuwachsen vermögen und die Anschauung, daß es sich hier um eine spezielle Erscheinungsform eines allgemeingültigen Gesetzes handelt, findet in der Beobachtung v. Dungenrns zweifellos eine wertvolle Stütze. Dabei muß es allerdings zunächst dahingestellt bleiben, ob die Wachstumsgesetze, wie sie bei der Überpflanzung der tierischen Neoplasmen in einen heterologen, wenn auch naheverwandten Organismus, in Erscheinung treten, auch für das Wachstum innerhalb des homologen Organismus Geltung behalten und ob das von den tierischen Tumoren Gesagte mutatis mutandis auch auf die Geschwülste des Menschen Anwendung finden kann. Die Verhältnisse liegen ja für den Menschen bekanntlich insofern ganz wesentlich anders, als hier eine Übertragung von Mensch zu Mensch praktisch nicht in Frage kommt, und weil außerdem sämtliche Versuche, die menschlichen Tumoren künstlich auf Tiere zu übertragen, bislang vollkommen erfolglos geblieben sind. Die Wachstumsgesetze innerhalb eines heterologen oder auch naheverwandten Organismus kommen also für den Menschen weder unter den Bedingungen des Experimentes noch unter natürlichen Verhältnissen in Betracht. Aber bei Übertragungen innerhalb des gleichen Körpers, wie sie bei operativen Entfernungen von primären Tumoren oder von Rezidiven gelegentlich beobachtet werden können, vollzieht sich wohl auch beim Menschen die Entwicklung solcher Impftumoren im Rahmen der Wachstumsgesetze der primären tierischen Neoplasmen, wobei im wesentlichen wohl der Grundsatz gilt, daß die Tumoren vollkommen aus sich heraus zu wachsen vermögen, daß aber für die normalen homologen Gewebelemente aus der unmittelbaren Umgebung des Tumors eine Einbeziehung in den Geschwulstbereich histogenetisch durchaus als möglich gelten muß.

Was die Frage nach der Arteigenheit der Tumoren, und zwar speziell hinsichtlich der wechselseitigen biologischen Beziehungen zwischen den eiweißartigen Tumorantigenen und den übrigen Antigenen des homologen Organismus anlangt, so haben uns die Untersuchungen mit Hilfe der modernen biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden zwar eine Reihe interessanter und wertvoller Aufschlüsse über die biochemische Struktur der tierischen und menschlichen Tumoren zu vermitteln vermocht, ohne daß jedoch die Frage nach dem Artcharakter der Tumorantigene dadurch als im einheitlichen Sinne gelöst gelten könnte.

Wenn man die einschlägigen tierexperimentellen und immunitätswissenschaftlichen Studien, soweit sie sich mit dem Problem der biochemischen Struktur der eiweißartigen Tumorantigene befassen, einer kritischen Durchmusterung unterzieht, so gewinnt man angesichts der Ergebnisse dieser Studien ohne Zweifel den Eindruck, daß es zunächst dahingestellt bleiben muß, ob es mit Hilfe der uns zur Zeit verfügbaren Untersuchungsmethoden überhaupt möglich erscheint, in den fraglichen Tumoren ein spezifisches Carcinom- bzw. Sarkomantigen nachzuweisen, welches etwa mit den organspezifischen Antigenen der Linse, des Spermas usw. in Parallele gesetzt werden könnte. Im positiven Sinn können in dieser Richtung scheinbar nur die Versuche Maraglianos gebucht werden,

welche darauf hinzielen, im Magensaft von Kranken, welche nachweislich mit einem Carcinom des Magen behaftet sind, den Nachweis eines spezifischen Carcinom antigens zu führen. Die Versuche Maraglianos harren indessen auch heute noch einer eindeutigen Bestätigung, um so mehr, als sämtliche übrigen Versuche des gleichen Autors, sofern sie auf die Herstellung eines spezifischen Carcinom-präcipitins abzielten, auch bei Heranziehung der Absättigungsmethode nach Kister und Weichardt nicht zu dem erhofften Ziele führten und demnach praktisch als gescheitert gelten müssen. Dieses Schicksal teilt Maragliano im übrigen mit zahlreichen anderen Forschern, wie Fleischmann, Ranzi u. a., denen es trotz zahlreicher Versuchsserien mit Hilfe der gebräuchlichen Eiweißdifferenzierungsmethoden ebenfalls nicht gelang, durch Verimpfung von Tumorgewebe Sera zu gewinnen, welche spezifische Präcipitine oder komplementbindende Stoffe gegen die Tumorantigene enthielten. Stets trat bei diesen Seris die artspezifische Komponente der Antikörper so stark in den Vordergrund, daß der Nachweis einer für das Tumorgewebe charakteristischen organspezifischen Struktur nicht geführt werden konnte. Die vorliegenden Versuchsergebnisse dürfen indessen wohl keineswegs in dem Sinne gedeutet werden, als ob die Existenz einer organspezifischen Struktur der Tumorantigene theoretisch überhaupt als unmöglich zu gelten hätte, da es durchaus denkbar scheint, daß zweckentsprechende Modifikationen bei der Immunisierung der Versuchstiere, oder aber entsprechende Verbesserung der Technik, zu dem erhofften Ziele, ein spezifisches Tumorantigen nachzuweisen, führen könnten. So hat es z. B. Lippmann versucht, durch Verimpfung getrockneten Tumormaterials Sera herzustellen, welche den Anforderungen einer spezifischen Einstellung auf das hypothetische Tumorantigen entsprechen sollten und nach seiner Auffassung auch entsprachen. Eine Bestätigung der Befunde Lippmanns liegt indessen nicht vor, und man wird zunächst guttun, den Angaben Lippmanns angesichts der erfolglosen Bemühungen zahlreicher anderer Autoren mit der nötigen Skepsis zu begegnen. Man braucht dabei ja keineswegs so weit zu gehen wie manche amerikanische Autoren (Coca und Dorrance) und jede Möglichkeit einer aktiven Immunisierung mit Tumormaterial von vornherein in Abrede zu stellen, zumal eine solche Immunisierung, nach den Feststellungen von Halpern, durchaus in dem Bereich der Möglichkeit zu liegen scheint, wenn auch für die Immunisierung mit Zellantigenen die Voraussetzungen wesentlich ungünstiger zu liegen scheinen als bei den gebräuchlichen Immunisierungen mit gelösten Antigenen. Es muß ja zudem noch dahingestellt bleiben, ob wir mit unseren Bemühungen, ein eiweißartiges Tumorantigen zu ermitteln, den richtigen und allein gangbaren Weg eingeschlagen haben, da uns doch gerade in neuerer Zeit, speziell seit der Entdeckung der Wassermannschen Reaktion, auch in den Lipoiden sehr beachtenswerte Helfer im Kampfe um die letzten Erkenntnisse biologischen Geschehens erstanden sind.

In dieser Richtung haben vor allem die Versuche v. Dungenrs und seiner Schüler, mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion gegenüber von Lipoid-extrakten, speziell gegenüber von Lipoiden aus Paralytikererythrocyten, eine Serumdiagnose des menschlichen Carcinoms zu sichern, die Aussicht auf einen gangbaren Weg eröffnet und demgemäß eine weitgehende Zustimmung von seiten der verschiedensten Autoren (R. Kraus u. a.) erfahren, ohne daß der

Gedanke an ein spezifisches eiweißartiges Tumorantigen dadurch jedoch vollkommen ad absurdum geführt worden wäre. Die indirekte Heranziehung des heterologen tierischen Organismus (Kaninchenorganismus) in Form der genannten Reagensglasmethode (Präzipitation und Komplementbindung) hat sich zur Entscheidung dieser Frage ja zweifellos als ungeeignet erwiesen, da die mit menschlichen Tumorgewebe vorbehandelten Versuchstiere stets Sera lieferten, welche für die Eiweißkörper der Gattung Mensch an sich spezifisch waren, ohne daß gleichzeitig der Nachweis einer organspezifischen Eiweißkomponente möglich gewesen wäre. Immerhin handelt es sich bei der Tatsache, daß das Tumorgewebe eine ausgesprochene artspezifische Struktur erkennen läßt, daß also die fraglichen Tumoren den Artcharakter der Spezies bzw. des Individuums tragen, dem sie a priori entstammen, um eine Feststellung von höchster prinzipieller Bedeutung, da gerade diese Feststellung den zwingenden Beweis dafür enthält, daß Kellings Auffassung über die Genese der menschlichen und tierischen Neoplasmen auch in biologischer Hinsicht einer tatsächlichen Grundlage entbehrt.

Ich habe bereits an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß Kelling auf Grund einschlägiger experimenteller Studien die Genese der Tumorzellen aus den Körperzellen des Tumorträgers bestreitet und zugleich die Behauptung aufstellt, daß es durch fraktionierte Präzipitation gelinge, im Tumorgewebe einen Eiweißrest nachzuweisen, der einen anderen Artcharakter zeigt als der Träger des Tumors. Kelling geht ja dabei bekanntlich von der Auffassung aus, daß speziell die menschlichen Neoplasmen ihre Entstehung dem Eindringen tierischer Embryonen verdanken, die ihren Weg mittels der Nahrung in den Körper des späteren Tumorträgers finden sollen. Als ätiologisch kämen dabei nach Kelling die verschiedensten Tierspezies, wie Schwein, Rind oder Huhn usw. in Frage und je nach der ätiologischen Bedeutung der einen oder der anderen Tierspezies soll in den fraglichen Tumoren mit Hilfe präzipitierender Sera bald die eine, bald die andere Eiweißart nachweisbar sein. Ja Kelling geht sogar soweit, den Zellantigenen der fraglichen Neoplasmen die Eigenschaft zu vindizieren, im Organismus des Tumorträgers die Entstehung von Hämolytinen bewerkstelligen zu können, die sich gegen die Erythrocyten der Tierspezies wenden, welcher im einzelnen Falle die zur Tumorbildung führenden Embryonalzellen entstammen sollen.

Die Befunde Kellings entbehren indessen bis heute noch vollkommen der Bestätigung durch eine einwandfreie experimentelle Forschung und haben durch namhafte Carcinomforscher, wie v. Dungern, eine schroffe Ablehnung erfahren, ohne daß es Kelling gelungen wäre, durch seine umfangreiche Polemik die Ausführungen v. Dungeners zu entkräften oder seine eigenen Befunde in ausreichendem Maße zu stützen. Andererseits darf aber zweifellos nicht außer acht gelassen werden, daß ein erfahrener Pathologe, wie Rössle, die objektive Richtigkeit der Befunde Kellings, wenigstens soweit sie die Hämolytine betreffen, anzuerkennen bereit ist, wenn er auch Kelling hinsichtlich der Deutung seiner Befunde und namentlich hinsichtlich der Bewertung artfremder Embryonen für die Tumorgenese nicht zu folgen vermag.

Was zunächst den Nachweis artfremder Eiweißkörper in den verschiedenen Tumoren anlangt, so erscheint es, unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Beobachtung an sich, mehr als wahrscheinlich, daß Kelling das Opfer



einer Täuschung, infolge der von ihm nicht genügend berücksichtigten „Mamalian Reaktion“ (Nuttall) geworden ist, und diese Wahrscheinlichkeit verdichtet sich nahezu zur Sicherheit, wenn man, angesichts der neueren Forschungen über die sog. heterophilen Antigene und namentlich angesichts der Feststellungen Friedbergers und seiner Schüler über das Übergreifen von Antieißeris auf die verschiedensten heterologen Eiweißarten, bedenkt, in wie großem Umfang zuweilen ein Übergreifen der Präcipitinreaktion selbst auf die Eiweißantigene der zoologisch fernstehendsten Tierspezies stattfinden kann. Im Rahmen der Lehre von den heterophilen Antigenen und Antikörpern kann es also heute nichts Befremdendes mehr haben, wenn es vermittels unserer biologischen Methoden gelingt, in menschlichen Tumoren einerseits und in gewissen tierischen Embryonen andererseits gemeinsame Antigenkomponenten nachzuweisen. Ein Beweis für die Identität der Tumorantigene bzw. der Tumorzellen mit den jeweils in Frage kommenden tierischen Embryonen kann aber aus der Gemeinsamkeit gewisser Antigenkomponenten keinesfalls abgeleitet werden.

Auch den verschiedenen von Kelling bei Carcinomatösen nachgewiesenen Hämolytinen kann eine Beweiskraft im Sinne Kellings unter keinen Umständen beigemessen werden. Dabei soll in Übereinstimmung mit Rössle die objektive Richtigkeit der Beobachtungen Kellings durchaus anerkannt und Kelling zugegeben werden, daß im Serum von Carcinomatösen in der Mehrzahl der Fälle eine, in der Regel sogar recht beträchtliche Vermehrung von Hämolytinen gegen verschiedene tierische Erythrocyten nachgewiesen werden kann, ohne daß diesen Hämolytinen jedoch eine pathognomonische Bedeutung hinsichtlich der Tumorgenese oder gar ein überragender Wert für die biologische Diagnose okkulten Tumoren beigemessen werden könnte. Es ist eine alte und immer wieder aufs neue bestätigte Tatsache, daß es unter dem Einfluß schwerer Erkrankungen, namentlich soweit dieselben von starken Gewebeseinschmelzungen und gesteigerten Stoffwechselfvorgängen begleitet sind, im menschlichen Serum sehr häufig zu einer beträchtlichen Vermehrung von Hämolytinen kommt, wobei ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit bald eine Steigerung der Isolytine, bald mehr eine solche der Heterolytine in Erscheinung tritt. Es muß aber in Übereinstimmung mit Landsteiner, v. Dungern u. a. mit Nachdruck betont werden, daß es sich bei dieser Vermehrung der Hämolytine keineswegs um einen für das Carcinom spezifischen Vorgang von diagnostischer oder prognostischer Bedeutung handelt, sondern um eine Erscheinung, die mehr oder minder alle zur Kachexie führenden Erkrankungen des Organismus charakterisiert, ohne daß es bisher möglich gewesen wäre, spezifische Einzelwirkungen bestimmter Erkrankungen mit Sicherheit abzutrennen. Es wäre theoretisch an sich ja durchaus denkbar, daß auch beim Zerfall von Tumorgewebe innerhalb des menschlichen Organismus Stoffe zur Resorption gelangen, welche in der Lage sind, entweder eine Stimulation der bereits normalerweise vorhandenen Iso- bzw. Heterohämolytine zu bewirken, oder aber die Neubildung solcher hämolytischer Stoffe und ihre Abgabe an das Serum anzuregen. Ein experimenteller Beweis für die Existenz solcher hämolytischbildender Antigene in den tierischen und menschlichen Neoplasmen ist bislang als allgemeingültiges Gesetz allerdings noch nicht erbracht worden, wohl aber ist es Morgenroth und seinen Mitarbeitern gelungen, in den bekannten, zur Carcinomgruppe gehörigen Neoplasmen der Mäuse den Nach-

weis eines solchen hämolytischen Antigens zu führen und zugleich seinen heterophilen Charakter festzustellen. Auch die Extrakte bzw. Zellemulsionen der Mäusecarcinome besitzen nämlich die Fähigkeit, im heterologen tierischen Organismus (Kaninchen) die Entwicklung von Hämolysinen gegen die Erythrocyten des Hammels anzuregen, eine Eigenschaft, wie wir sie an anderer Stelle auch für die Normalorgane der Maus bereits kennengelernt haben. Die Tumorzellen des Mäusecarcinoms zeigen also auch in dieser biologischen Funktion eine weitere Übereinstimmung mit den Gewebszellen des Tumorträgers, von denen sie histogenetisch und auf Grund der oben besprochenen Wachstumsgesetze abgeleitet werden müssen.

Soweit die menschlichen Neoplasmen in Frage kommen, liegen hinsichtlich der hämolysinbildenden Antigene der Tumorgewebe nur die, bislang allerdings noch unbestätigten, Angaben Kellings vor, wonach auch den menschlichen Carcinom- und Sarkomzellen die Eigenschaft zukommen soll, im heterologen Organismus die Ausbildung von Hämolysinen, und zwar speziell von heterophilen Hämolysinen, anzuregen. Kelling denkt dabei, entsprechend seiner Auffassung über die ätiologische Bedeutung der verschiedensten embryonalen Gewebe, wohl auch an eine Vielheit der hämolytischen Receptoren innerhalb der verschiedenen Tumoren, wenn er davon spricht, daß sich die immunisatorisch mit Tumorgewebe gewonnenen Hämolysine gegen die Erythrocyten derjenigen Tierpezies zu richten pflegten, deren embryonale Gewebe jeweils zur Entstehung des Tumors geführt hätten. Die Befunde Kellings bedürfen indessen, wie schon oben erwähnt, noch dringend der Bestätigung, ehe sie auf die Anerkennung, die ihnen durch v. Dungern u. a. zunächst noch versagt werden mußte, Anspruch erheben können. Theoretisch wäre es ja durchaus denkbar, daß auch die menschlichen Organgewebe, insonderheit auch die Gewebe der malignen Neoplasmen, Antigenkomponenten enthielten, welche im heterologen tierischen Organismus die Ausbildung von heterogenetischen Hämolysinen anzuregen vermöchten. Bis heute ist es der experimentellen Forschung allerdings noch nicht gelungen, in den Organgeweben des menschlichen Körpers ein Antigen nachzuweisen, wie wir es bislang in dem sog. hammelhämolytischen Lipoid der verschiedensten Tierspezies (Meerschweinchengruppe) kennengelernt haben. Im übrigen wäre auch mit dem Nachweis einer derartigen antigenen Funktion innerhalb des heterologen tierischen Organismus noch keineswegs der Beweis geliefert, daß die Resorption von Tumorgewebe auch innerhalb des Organismus des Tumorträgers selbst zur Entstehung solcher diagnostisch verwertbarer Hämolysinbildungen und zur Entwicklung einer Autoimmunisierung des Tumorkranken zu führen vermöchte.

Auch bei der entschiedenen Ablehnung der Hypothesen Kellings und bei Anerkennung eines genetischen Zusammenhangs zwischen Tumorgewebe und Organgewebe der Tumorkranken wäre die Möglichkeit einer Autoimmunisierung des erkrankten Organismus und die diagnostische Verwertung einer Autoimmunität durchaus denkbar, wenn die fraglichen Neoplasmen, in Übereinstimmung mit ihrer sonst zutage tretenden biologischen Selbständigkeit, auch hinsichtlich ihrer antigenen Struktur eine so weitgehende Differenzierung gegenüber dem Organismus des Kranken aufwiesen, daß eine serologisch in Erscheinung tretende Autoimmunisierung des Organismus etwa in der Art möglich wäre, wie wir sie

bei anderen Organantigenen, speziell bei den tierischen Spermatozoen, kennengelernt haben.

An der Hand der tierexperimentellen Studien und unter Zuhilfenahme der Reagensglasmethoden sind wir allerdings zu der Erkenntnis gekommen, daß eine organspezifische Differenzierung der Tumorgewebe im genannten Sinne offenbar nicht besteht, oder aber mit Hilfe der genannten Methoden nicht einwandfrei festgestellt werden kann. Wir stoßen deshalb in der Literatur wiederholt auf Versuche, das Problem entweder durch unmittelbare Heranziehung des tierischen Organismus (Anaphylaxie), oder aber durch Verwertung der vermeintlichen Autoimmunität des menschlichen Organismus selbst, einer endgültigen Lösung zuzuführen. Es wäre ja durchaus denkbar, daß das Gewebe der menschlichen Neoplasmen, auch wenn es im Rahmen unserer gebräuchlichen Reagensglasmethoden nur ausgesprochen artspezifisch strukturiert erscheint, biochemisch ausreichend differenziert wäre, um innerhalb des wesentlich empfindlicheren tierischen und menschlichen Organismus „als artfremd empfunden zu werden“ und somit als Antigen wirken zu können.

Angesichts der Beobachtungen von Abderhalden, Bergel und Wolf, Blumenthal, Neuberg, Maragliano u. a. kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß das Tumorgewebe im allgemeinen und ganz speziell das Gewebe des Carcinoms hinsichtlich seiner biochemischen Struktur von den Geweben des übrigen Organismus insofern deutlich abweicht, als z. B. das gegenseitige Verhältnis von Albuminen und Globulinen innerhalb des Carcinomgewebes eine wesentliche Verschiebung gegenüber den übrigen Geweben des Organismus erfahren hat und als zudem innerhalb des Tumorgewebes auch das Vorhandensein von Eiweißkörpern festgestellt werden konnte, für deren Existenz sich bislang in den normalen Zellen des übrigen Organismus ein Beweis nicht hat erbringen lassen (Abderhalden). Zu dieser Differenzierung in der biochemischen Struktur der Tumoreiweißkörper kommt, nach den Feststellungen von Blumenthal bzw. v. d. Velden, außerdem noch eine wesentlich gesteigerte Affinität der Tumorzellen, besonders der Carcinomzellen, zu Arsen und Jod und ferner eine bedeutend erhöhte Absorptionsfähigkeit des Carcinomgewebes für Zucker, Lecithin, Nuclein usw. Die Verschiedenheit der Tumorzellen tritt also nicht nur in der biologisch-chemischen Struktur der beiden Zellformen, sondern auch in der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit gegenüber physikalischen und chemischen Reizen in Erscheinung (R. Kraus) und diese Unterschiede rücken auch die Möglichkeit einer Autoimmunisierung des Organismus durch das art-eigene Tumorgewebe ganz bedeutend in den Bereich der Wahrscheinlichkeit.

Hinsichtlich der antigenen Eigenschaften des Tumorgewebes dürfen wir dabei die experimentell erhärtete Tatsache nicht außer acht lassen, daß das Tumorgewebe nachgewiesenermaßen den Boden für die verschiedensten fermentativen Vorgänge abgibt, und daß unter dem Einfluß dieser Fermentwirkungen wohl mit einer mehr oder minder starken Modifikation der antigenen Eigenschaften des Tumorgewebes im Sinne der Zustandsspezifität von Obermeyer und Pick gerechnet werden darf, ja, daß vielfach sogar damit gerechnet werden muß. Die Immunisierungsversuche mit dem Magensaft Carcinomatöser, welche Maragliano und in Übereinstimmung mit ihm auch Serafini und Tietz, angeblich mit so gutem Erfolge, beim Kaninchen durchführen konnten, würden

dann auch ohne weiteres einer ausreichenden Erklärung zugänglich sein, zumal der Beweis für die Existenz von Eiweißkörpern und ebenso für das Auftreten von peptidspaltenden Fermenten im Magensaft der Carcinomkranken als erbracht gelten kann. Die Entstehung der spezifischen Carcinomantigene im Magensaft der betreffenden Kranken hätte man sich dabei in der Weise vorzustellen, daß die normalerweise vorhandenen Eiweißkörper auf fermentativem Wege in modifizierte Eiweißantigene übergeführt und vor allem ihres artspezifischen Charakters entkleidet würden. Es würde demnach zur Entwicklung der sog. „Metantigene“ kommen, wie sie vor allem für das Lebergewebe bei Distomatose (Centanni) und bei Phosphorvergiftung (v. Bergmann) beschrieben und zur Diagnose der fraglichen Erkrankungen, angeblich mit gutem Erfolge, verwendet worden sind.

Indessen haben auch die tierexperimentellen Studien, welche mit Hilfe des Überempfindlichkeitsphänomens den Nachweis eines spezifischen Tumorantigens, etwa im Sinne der erwähnten „Metantigene“ erstrebten, keine besseren Erfolge gezeitigt, als sie mit Hilfe der Reagensglasmethode erzielt werden konnten. Die umfassendsten Versuche in dieser Richtung verdanken wir ohne Zweifel wiederum Ranzi, dem allerdings auch mit Hilfe der Anaphylaxie der Nachweis eines spezifischen Tumorantigens nicht gelang.

Nach den Angaben Ranzis gelingt zwar die Sensibilisierung der Versuchstiere mit Tumorextrakten ohne Schwierigkeiten und führt auch zu einem anaphylaktischen Zustand. Doch kann dieser anaphylaktische Zustand nicht als zellspezifisch gelten, da bei den Versuchstieren neben der Überempfindlichkeit gegen Tumorextrakte auch eine solche gegen Normalextrakte besteht, und weil sich der anaphylaktische Zustand der mit Tumorextrakten sensibilisierten Tiere auch auf das homologe Serum erstreckt. Angesichts dieser Sachlage kann man von einer Anaphylaxie gegen Organ- bzw. Tumorextrakte eigentlich nicht mit allzu großer Berechtigung sprechen, da lediglich der Beweis einer Serum-anaphylaxie gegen die in den Normalorgan- bzw. Tumorextrakten enthaltenen Serumbestandteile als erbracht gelten kann. Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse muß es theoretisch allerdings durchaus als möglich gelten, mit Organzellen, namentlich sofern dieselben aus dem Organverbande losgelöst sind (Spermatozoen, Erythrocyten, Leukocyten usw.), eine Sensibilisierung des tierischen Organismus herbeizuführen, und Pfeiffer und Hertle halten, in Anbetracht ihrer Erfahrungen über das Sensibilisierungsvermögen artgleicher Spermatozoen, auch generell an der Möglichkeit einer Sensibilisierung durch Organewebe fest, wenn es ihnen bekanntlich auch nicht gelang, eine Spezifität im Sensibilisierungsvermögen der verschiedenen Organextrakte mit Deutlichkeit nachzuweisen. Pfeiffer und Hertle befinden sich mit diesen Feststellungen aber nicht nur in Widerspruch mit den obenerwähnten Angaben Ranzis, sondern auch mit den Beobachtungen Ohkubos, welcher bekanntlich eine Überempfindlichkeit gegen die sorgfältig blutfrei gewaschenen Organ- bzw. Tumorextrakte vollkommen in Abrede stellt und das Sensibilisierungsvermögen der Organextrakte lediglich auf ihren Gehalt an Serumbestandteilen zurückgeführt wissen will.

In Anbetracht der praktischen Versuchsergebnisse von Ohkubo und Ranzi kann es also wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch die Versuche, auf tierexperimentellem Wege, speziell mit Hilfe der aktiven Anaphylaxie, den Nachweis

eines spezifischen Tumorantigens zu führen, als gescheitert gelten müssen. Dieses Ergebnis kann, angesichts der erfolglosen Bemühungen vermittels der bekannten Reagensglasmethode (Präcipitation und Komplementbindung), aber um so weniger befremden, als in der einschlägigen Literatur immer wieder mit Nachdruck betont wurde, daß das Überempfindlichkeitsphänomen für das Studium der Wechselbeziehungen zwischen Eiweißantigenen verschiedener Herkunft als die bei weitem am wenigsten zuverlässige Eiweißdifferenzierungsmethode zu gelten hat und bei der Beurteilung ihrer Ergebnisse die denkbar größte Vorsicht verlangt.

Und diese Mahnung zur Vorsicht gilt nicht nur für die aktive Anaphylaxie, sondern im gleichen Umfang auch für die passive Überempfindlichkeit, wie sie von H. Pfeiffer und seinen Mitarbeitern zum Nachweis anaphylaktischer Reaktionskörper im Serum von Tumorkranken vorgeschlagen und, mit angeblich gutem Erfolge, durchgeführt wurde. Tatsächlich hätte ja auch der Nachweis eines spezifischen Tumorantigens und seiner Reaktionsfähigkeit innerhalb des heterologen tierischen Organismus noch keineswegs als Beweis dafür gelten können, daß das spezifisch strukturierte Tumorantigen auch innerhalb des Organismus seines eigenen Trägers sensibilisierend und anaphylaktisierend zu wirken vermöchte.

Die ergebnislosen Bemühungen, auf experimentellem Wege die spezifischen Antikörper gegen Tumorzellen nachzuweisen, machten es allerdings, wie R. Kraus mit Recht hervorhebt, a priori unwahrscheinlich, daß bei der natürlichen Erkrankung im Serum der Geschwulstträger Antikörper bekannter Art, wie Präcipitine, Cytolysine oder anaphylaktische Reaktionskörper, in nachweisbarer Menge anzutreffen seien, zumal ja bekanntlich die Vorbedingungen für eine Autoimmunisierung durchweg wesentlich ungünstiger liegen, als für die Auslösung einer Immunität im heterologen tierischen Organismus.

Soweit der menschliche Organismus als Träger der genannten immunbiologischen Eigenschaften in Frage kommt, lauten die Angaben der verschiedenen Forscher allerdings zum Teil recht widersprechend. Das gilt namentlich für die anaphylaktischen Reaktionskörper, während hinsichtlich der Präcipitine und komplementbindenden Antikörper eine größere Einheitlichkeit insofern zu bestehen scheint, daß ihre Existenz von den meisten Autoren wenigstens insoweit strikte in Abrede gestellt wird, als eiweißartige Antigene dafür in Frage kommen. Eine gewisse Einschränkung erfährt die Ablehnung nur dort, wo es sich um Komplementbindung gegen Lipoidextrakte (R. Kraus, v. Dungern), oder um physikalische Methoden, wie die Meiostragminreaktion (Askoli) usw., handelt.

Ranzi nimmt diesen ablehnenden Standpunkt allerdings auch hinsichtlich der anaphylaktischen Reaktionskörper ein und bestreitet die Möglichkeit, bei Carcinomkranken mit Hilfe von Tumorextrakten eine Ophthalmoreaktion auslösen zu können, ebenso wie die von H. Pfeiffer und Finsterer behauptete passive Übertragbarkeit eines anaphylaktischen Reaktionskörpers vermittels des Serums eines Tumorträgers. Ranzi hat sich dabei streng an die experimentelle Beweisführung von Pfeiffer und Finsterer gehalten und auch den von den genannten Autoren als Kriterium empfohlenen anaphylaktischen Temperatursturz des Versuchstieres herangezogen, ohne daß es ihm jedoch einwandfrei

gelingen wäre, den Nachweis für die Existenz eines passiv übertragbaren anaphylaktischen Reaktionskörpers im Serum von Carcinomkranken zu führen. Im Gegensatz zu Pfeiffer und Finsterer hält allerdings Ranzi den Temperatursturz, den er an sich als durchaus zum Symptomenbild der Anaphylaxie gehörig betrachtet, nicht für ausreichend, um damit den Nachweis des anaphylaktischen Reaktionskörpers im Serum eines Carcinomkranken zu führen.

H. Pfeiffer betrachtet indessen seine Auffassung über die Brauchbarkeit des anaphylaktischen Temperatursturzes durch die Angaben von Ranzi keineswegs als widerlegt und hält in Übereinstimmung mit seinen früheren Angaben und auf Grund seiner gemeinsamen experimentellen Studien mit Finsterer daran fest, daß im Serum von Tumorkranken doch ein anaphylaktischer Reaktionskörper existiert, und daß sich das Serum von Carcinomkranken, eben durch diesen Gehalt an freien, gegen den malignen Tumor gerichteten, anaphylaktischen Antikörpern, prinzipiell vom Normalserum unterscheidet. Dabei soll sich dieser anaphylaktische Reaktionskörper nicht nur gegen den homologen Tumor, sondern gegen Carcinomgewebe überhaupt richten.

Was die Natur des anaphylaktisierenden Tumorantigens anlangt, so halten es Pfeiffer und Finsterer angesichts der Versuchsergebnisse von Ranzi allerdings nicht für wahrscheinlich, daß das Carcinomgewebe immer wie fremdes Eiweiß gegenüber dem homologen Organismus wirkt, erörtern aber immerhin die Frage, ob sich das Carcinomgewebe in seinen Zellelementen möglicherweise aus Eiweißkörpern zusammensetzt, welche ihre Artzugehörigkeit eingebüßt und sich unter dem Einfluß von Stoffwechselfvorgängen (Fermentwirkungen) innerhalb der Tumoren derartig verändert haben, daß sie unter bestimmten Voraussetzungen doch wie artfremdes Eiweiß — etwa in Analogie zur Linse und anderen ektodermalen Gebilden — zu wirken vermögen.

Es würde zu weit führen, auf die komplizierten Deduktionen einzugehen, welche Pfeiffer und Finsterer an ihre, zunächst doch noch recht problematischen Anschauungen über die Natur des Tumorantigens knüpfen zu können glauben, da diese Deduktionen zunächst noch jeder positiven Grundlage entbehren und auch die objektiven Feststellungen der genannten Autoren einer umfassenden Bestätigung von anderer Seite noch dringend bedürfen.

Nur Kelling glaubt sich auf Grund seiner eigenen Experimente und unter Anerkennung der symptomatischen Bedeutung des Temperatursturzes der Auffassung von Pfeiffer und Finsterer anschließen zu können, behauptet aber, in Übereinstimmung mit seiner bekannten Auffassung über die Genese der menschlichen Tumoren, auch hier wieder die hypothetische Überempfindlichkeit im Serum der Carcinomkranken nicht nur gegenüber den artgleichen Geschwulstzellen, sondern auch gegenüber den Embryonalzellen von Huhn, Schwein usw., mit anderen Worten also gegenüber von Normalzellen überhaupt, beobachtet zu haben.

Im Hinblick auf diese letzten Feststellungen Kellings muß die Forderung nach einer einwandfreien Nachprüfung der mitgeteilten Befunde wohl um so dringender erhoben werden, als die experimentelle Forschung der parasitären Theorie Kellings für das Carcinom zunächst jede positive Grundlage entzogen hat. Für die Frage der Überempfindlichkeit von Tumorträgern gegenüber den artgleichen oder aber gegenüber den homologen Tumoren scheint es dabei doch

immerhin von prinzipieller Bedeutung zu sein, daß ein mit der experimentellen Tumorforschung so vertrauter Autor wie Apolant eine Überempfindlichkeit von tumortragenden Krebsmäusen gegen ihre eigenen Tumoren in Abrede stellt, wenn diese Anschauung Apolants, angesichts der positiven experimentellen Ergebnisse v. Dungerns, die allerdings ebenfalls noch einer eingehenden Bestätigung am klinischen Material bedürftig zu sein scheinen (C. Lewin), heute vielleicht nicht mehr in vollem Umfange aufrecht erhalten werden kann. Immerhin berichtet v. Dungern über erfolgreiche Bemühungen, bei Tumorkranken eine lokale Überempfindlichkeitsreaktion gegen ihren eigenen Tumor auszulösen und befindet sich hier in Übereinstimmung mit Engel, der zwar ebenfalls eine starke Überempfindlichkeit der Kranken gegen ihr eigenes Tumormaterial feststellen konnte, der aber den Eintritt dieser Überempfindlichkeit an die Verwendung des homologen Tumormaterials gebunden sah. Nach Engels eigenen Angaben gelang die Auslösung des Überempfindlichkeitsphänomens nämlich niemals bei Verwendung fremder Tumoren und Engel hält es angesichts seiner Ergebnisse für durchaus möglich, daß in dieser starken Spezifität der Tumorzellen möglicherweise die Ursachen dafür zu suchen seien, wenn bislang alle Bemühungen, im Serum Carcinomatöser den Nachweis von Präcipitinen usw. zu führen, zur Erfolglosigkeit verdammt schienen. Ja, Engel hält es für durchaus denkbar, daß einschlägige Versuche in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht von besserem Erfolg gekrönt sein könnten, wenn homologe Tumormassen, sei es zu diagnostischen Zwecken, sei es zur Herstellung therapeutischer Sera, Verwendung finden könnten. Soweit die serologische Diagnose von Primärtumoren in Frage kommt, wird sich dieses Postulat Engels wohl kaum jemals in die Praxis umsetzen lassen, da in diesen Fällen ja gerade durch die serologische Methode erst der biologische Nachweis eines klinisch vermuteten Tumors geführt werden soll, und der Nachweis serologischer Beziehungen zwischen dem Serum des Tumorträgers und dem operativ entfernten Tumor nach der Operation zweifellos nur mehr höchst problematische Bedeutung zu beanspruchen vermöchte. Immerhin wäre es für die serologische Feststellung später auftretender Rezidive nicht belanglos, wenn sich der Nachweis immunbiologischer Beziehungen zwischen dem Serum des Tumorträgers und dem homologen Tumorgewebe tatsächlich in zweifelsfreier Weise erbringen lassen sollte. An sich wäre eine streng spezifische Einstellung der humoralen Abwehrkräfte des Organismus auf das homologe Tumorgewebe ja keineswegs ohne Analogie in der Immunitätswissenschaft, da es sich bei einschlägigen Versuchen an Infektionskrankheiten nahezu täglich nachweisen läßt, daß in manchen Stadien der Infektion die spezifischen Immunitätsstoffe des Serums nur mit Hilfe des homologen infektiösen Agens festgestellt werden können, während eine Reaktivität gegenüber den artgleichen Erregern anderer Herkunft noch keineswegs besteht. Für die Tumorzellen bedarf es indessen des Nachweises derartiger, auf das homologe Tumorgewebe eingestellter humoraler Abwehrkräfte auch heute noch und es muß dahingestellt bleiben, ob es der künftigen Forschung gelingen wird, zwischen den Geweben der tierischen und menschlichen Neoplasmen und dem Organismus der Tumorträger biologische Wechselwirkungen spezifischen Charakters festzustellen, mit deren Hilfe es, nach Art der bekannten Immunitätsreaktionen, möglich erschiene, eine serologische Frühdiagnose des Carcinoms zu stellen.

Mögen sich nun auch die Hoffnungen, eine Serumdiagnose der Tumoren im landläufigen Sinne, d. h. mit Hilfe der bekannten Immunitätsreaktionen zu ermöglichen, zunächst als trügerisch erwiesen haben, so kann es doch keinem Zweifel unterliegen, daß die Existenz eines Tumors innerhalb des tierischen und menschlichen Organismus Bedingungen schafft, welche eine Umstellung des Gesamtstoffwechsels und Hand in Hand damit eine wesentliche Veränderung der biologischen Serumqualitäten nach sich ziehen. Es ist bereits bei der Besprechung der Versuche Kellings darauf hingewiesen worden, daß es tatsächlich im Körper von Tumorträgern zur Entwicklung von Iso- und Heterolysinen kommt, und daß dieser unverkennbar gesteigerten lytischen Kraft des Serums eine gewisse pathognomonische Bedeutung nicht abgesprochen werden darf, wenn auch von einer differentialdiagnostischen Verwertbarkeit dieses Phänomens keine Rede sein kann, da es sich um eine allgemeine Erscheinung handelt, welche bei kachektischen Zuständen, wie Carcinom, Tuberkulose, perniciöse Anämie usw., so gut wie regelmäßig angetroffen wird (Fischl), ohne daß sich dadurch jedoch eine Abgrenzung der einzelnen Prozesse gegeneinander ermöglichen läßt.

Ich möchte indessen gleich hier darauf hinweisen, daß die Hämolysine, wie sie in Übereinstimmung mit den Angaben Kellings in den Seris Carcinomatöser tatsächlich nachgewiesen werden können, nicht etwa mit jenen hämolytischen Substanzen identifiziert werden dürfen, wie sie von R. Weil in den Extrakten von Tumoren, und zwar speziell von nekrotischen Tumoren, nachgewiesen werden konnten, da es sich im ersteren Falle um sog. komplexe Hämolyse im landläufigen Sinne handelt, während bei den zuletzt genannten Extraktbestandteilen doch im wesentlichen Produkte des Gewebszerfalls, speziell der Autolyse in Frage kommen.

Auch diesen Gewebshämolyssinen dürfte indessen eine gewisse pathognomonische Bedeutung wohl kaum abgesprochen werden, und Weil selbst hält es ja für durchaus wahrscheinlich, daß diesen hämolytischen Substanzen eine ursächliche Bedeutung für die bei malignen Tumoren so häufig beobachteten schweren Anämien zuerkannt werden muß. Zweifellos kommt es ja innerhalb der Tumoren fast regelmäßig zu einem mehr oder minder ausgedehnten Gewebszerfall und Hand in Hand damit zu einer Abgabe von Zerfallsprodukten an den Organismus, und es wäre durchaus denkbar, daß die von Kelling nachgewiesene und auch von anderen Autoren bestätigte Steigerung des hämolytischen Vermögens der Carcinomsera zum Teil auf der Wirkung unspezifischer hämolytischer Substanzen beruht, die ihre Entstehung möglicherweise einem Übertritt der von Weil beschriebenen hämolytischen Substanzen verdanken. Es gibt im übrigen, wie Rössle mit Recht hervorhebt, mancherlei Hinweise dafür, daß durch Einschmelzung eigenen Körperweißes (z. B. im Hungerzustand) eine Anreicherung auch an scheinbar spezifischen Hämolysinen und selbst die Entwicklung von Antikörpern gegen ganz heterogene Eiweißsubstanzen (Ovalbumin) stattfindet, so daß die Angabe durchaus gerechtfertigt erscheint, „daß die an sich richtigen Kellingschen Befunde von hämolytischen und präzipitierenden Antikörpern im Serum von Krebskranken ein Nebenprodukt des autogenen Eweißzerfalles sind und nichts mit einer Invasion artfremder Zellen und mit einer Heteroimmunisierung zu tun haben“ (Rössle).



Außer mit den Hämolytinen ist die erwähnte Einschwemmung von Zerfallsprodukten der Neoplasmen auch noch mit anderen schweren Stoffwechselstörungen im Organismus der Tumorträger in Beziehung gebracht worden und es ist von den verschiedensten Autoren (Blumenthal, C. Neuberg, Jakoby, Wolff u. a.) auch die Frage angeschnitten worden, ob der in den Tumoren nachweislich vor sich gehende Gewebszerfall möglicherweise mit der bekanntesten Begleiterscheinung der Tumorentwicklung, nämlich der Kachexie, in ursächlichen Zusammenhang zu bringen wäre. Man ist sich indessen, zumal der Nachweis eines starken und in großer Verdünnung wirksamen Giftes nicht gelang, noch keineswegs im Klaren darüber, ob es sich bei den fraglichen Vorgängen nur um eine Wirkung von Stoffwechselprodukten, oder aber um eine direkte Wirkung der in den Tumoren enthaltenen Fermente handelt. Die Versuche amerikanischer Forscher (Coca und Dorrance) sprechen allerdings dafür, daß eine spezielle Wirkung toxischer Produkte des in Autolyse begriffenen Tumorgewebes für die Entstehung der Krebskachexie kaum in Frage kommen kann, da es sonst nicht verständlich wäre, daß unter dem Einfluß einer Behandlung des Tumorkranken mit größeren Mengen von Tumorextrakten nicht nur keine Zunahme der Kachexie erfolgt, sondern im Gegenteil ein schnelles Schwinden der Kachexie als Folge der Injektionen zu beobachten ist.

Als sichtbares Zeichen der gesteigerten Stoffwechselfvorgänge kann möglicherweise die von Brieger und Trebing, Salomon, v. Bergmann u. a. beobachtete Tatsache gelten, daß es im Serum vieler Krebskranker zur Entwicklung eines ausgeprägten antitryptischen Titers kommt. Die Erhöhung des Hemmungskörpers weist dabei auf einen mehr oder weniger hohen Grad von Kachexie hin, wobei nach den einschlägigen Beobachtungen in der Regel einer zunehmenden Kachexie auch eine Erhöhung des antitryptischen Titers parallel geht, ohne daß das Phänomen selbst bei schweren Carcinomfällen als konstant gelten könnte. In diagnostischer Hinsicht kann die Erhöhung des antitryptischen Titers indessen ebensowenig Verwendung finden, wie die Steigerung der hämolytischen Serumkomponente, da es sich lediglich wieder um ein Anzeichen allgemein gesteigerter Stoffwechselfvorgänge, aber nicht um ein für Tumorbildung, speziell für Carcinomentwicklung, charakteristisches Phänomen handelt.

Im Grunde genommen handelt es sich bei den beschriebenen Vorgängen auch keineswegs um direkte Wechselbeziehungen zwischen Tumorzellen und dem Serum des Tumorträgers und die Aussicht auf den Nachweis solcher Wechselbeziehungen erscheint angesichts der Mißerfolge, welche die Anwendung der gebräuchlichsten biologischen Methoden mit sich gebracht hat, unzweifelhaft denkbar gering. Und dennoch wird man Hirschfeld beistimmen müssen, daß es angesichts neuerer Beobachtungen nicht mehr gerechtfertigt erscheint, die Existenz solcher auf die Tumorantigene spezifisch eingestellter Antistoffe im tierischen und menschlichen Organismus absolut in Abrede zu stellen. Hirschfeld hebt allerdings mit Recht hervor, daß in dieser Hinsicht den oben beschriebenen Erscheinungen und auch den physikalischen Phänomenen, wie Meiotagminreaktion usw., weniger Bedeutung zugemessen werden müßte, als z. B. den Beobachtungen von Carell und Burrow, wonach Tumorzellen im Blutplasma des Tumorträgers wesentlich besser wachsen sollen, als im Blutplasma normaler Tiere.

Hirschfeld konnte jedenfalls an der Hand eigener tierexperimenteller Studien den Nachweis führen, daß bei einer Mischung von Impftumoren mit Normalserum eine erhebliche, und in geringerer Impfausbeute zutage tretende Schädigung der Vitalität der Impftumoren durch das Normalserum herbeigeführt wird, während das Serum von Tumorträgern unter gleichen Versuchsbedingungen eine schädigende Eigenschaft nicht zu entwickeln vermag.

In den vorliegenden Versuchen von Hirschfeld liegt zugleich eine indirekte Bestätigung der Beobachtungen von Freund und Kaminer, Kraus und Ischikawa, C. Neuberg u. a. und nicht zuletzt auch eine Bestätigung der Angaben von Carell und Burrow selbst.

Am bekanntesten und wohl am besten fundiert erscheinen in dieser Hinsicht zunächst wohl die Versuche von Freund und Kaminer bzw. von C. Neuberg, obgleich es auch diesen Versuchen bislang nicht beschieden war, das Bedürfnis nach einer diagnostisch verwertbaren biologischen Carcinomreaktion vollauf zu befriedigen. Der Anspruch der Priorität gebührt hier unzweifelhaft Freund und Kaminer, denen es an der Hand eifriger experimenteller Studien gelang, die zelllösende Kraft des Normalserums gegenüber Carcinomzellen und zugleich das Fehlen des lytischen Phänomens im Serum Carcinomatöser einwandfrei nachzuweisen und zu einer im Prinzip anerkannten diagnostischen Methode auszuarbeiten. Nach den einschlägigen Studien der genannten Autoren zerstört also das Serum carcinomfreier Individuen die Carcinomzellen, läßt aber sowohl die normalen Organzellen Carcinomkranker, wie auch die Organzellen carcinomfreier Individuen völlig unverändert. Das Serum von Carcinomkranken zerstört demgegenüber die Carcinomzellen nicht, läßt aber auch die normalen Organzellen carcinomfreier und carcinomkranker Individuen in gleicher Weise unbehelligt. Im wesentlichen handelt es sich also um eine elektive Wirkung des Normalserums gegenüber den menschlichen Carcinomzellen, als deren Träger eine von den genannten Autoren isolierte und chemisch weitgehend analysierte Substanz in Frage kommt, die nach ihrem Charakter wohl den Lipoiden am nächsten stehen dürfte.

Die Beobachtungen über die Wechselbeziehungen zwischen den Carcinomzellen und dem Serum normaler bzw. carcinomkranker Menschen beschränken sich im übrigen keineswegs nur auf die Zellen des menschlichen Carcinoms. Die Beobachtungen gelten vielmehr *mutatis mutandis* auch für tierische Tumorzellen und speziell wieder für die Zellen des Mäusecarcinoms. Auch die Mäusecarcinomzellen werden nämlich vom menschlichen Normalserum aufgelöst, nicht aber vom Serum Carcinomkranker, so daß praktisch also die Möglichkeit besteht, im diagnostischen Versuch menschliche Carcinomzellen durch tierisches Material zu ersetzen (Kraus und Ischiwara).

Gegenüber tierischen Sarkomzellen besteht dagegen erfahrungsgemäß kein Unterschied im Verhalten des Carcinom- bzw. Normalserums. Die tierischen Sarkomzellen, speziell die Sarkomzellen der Ratte, werden also vom Carcinomserum in gleicher Weise gelöst, wie vom Normalserum, und auch das Serum von Sarkomkranken zeigt hinsichtlich des Lösungseffektes gegenüber Carcinomzellen durchaus das gleiche Verhalten wie menschliches Normalserum. Wohl aber bestehen zwischen Sarkomzellen und dem Serum von Sarkomkranken ähnliche wechselseitige Beziehungen wie zwischen Carcinomserum und Carcinom-

zellen, indem die Sarkomzellen vom Serum der Sarkomkranken nicht oder doch wesentlich schwächer gelöst werden als durch das Serum normaler Menschen (Kraus und Ischiwara).

Während also die Sarkomzellen im wesentlichen ein abweichendes Verhalten gegenüber dem Serum des Normalen bzw. Carcinomkranken erkennen lassen, besteht eine weitgehende Übereinstimmung im biologischen Verhalten von Carcinomzellen und normalen menschlichen Embryonalzellen. Jedenfalls vermag das Serum von normalen erwachsenen Menschen sowohl Carcinomzellen wie Embryonalzellen aufzulösen, während dem menschlichen Fötalserum, im Gegensatz zum mütterlichen Serum, allerdings die Fähigkeit fehlt, die homologen Embryonalzellen aufzulösen. Zwischen den Carcinomzellen und den Embryonalzellen besteht außerdem noch ein sehr wesentlicher prinzipieller Unterschied insofern, als Embryonalzellen vom Serum der Carcinomkranken fast ebenso stark gelöst werden, wie vom Normalserum. Andererseits besteht aber wieder eine gewisse Annäherung im Wesen der Embryonalzellen an das biologische Verhalten der Carcinomzellen und zugleich ein wesentlicher Unterschied gegenüber den Organzellen erwachsener Menschen insofern, als die Embryonalzellen vom normalen menschlichen Serum stärker gelöst werden, als die menschlichen Organzellen. Im übrigen besteht eine weitere Übereinstimmung zwischen Embryonalzellen und Carcinomzellen auch noch darin, daß beide Zellformen wohl vom mütterlichen, nicht aber vom fötalen Serum gelöst werden, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß die Embryonalzellen im Gegensatz zu den Carcinomzellen auch vom Carcinomserum aufgelöst zu werden pflegen.

Was das in mancher Hinsicht unterschiedliche biologische Verhalten von Embryonalzellen bzw. Carcinomzellen anlangt, so denken Kraus und Ischiwara an die Möglichkeit, daß zwei besondere lösende Körper für beide Eigenschaften in Frage kommen, halten es aber in Übereinstimmung mit Paltauf für denkbar, daß dem Embryonalserum die lösende Substanz überhaupt fehlt, während im Carcinomserum eine spezifisch hemmende Substanz wohl die Lösung der Carcinomzellen, nicht aber die Zerstörung der Embryonalzellen zu hindern vermag. Dabei wäre es nach Ansicht der genannten Forscher wohl denkbar, daß Ab-sättigungsversuche vermittels der verschiedenen Zellformen weiteren Aufschluß über das wechselseitige Verhalten der in Frage kommenden lytischen Körper zu geben vermöchten.

Leider haben ja die einschlägigen Versuche der genannten Autoren, welche in neuester Zeit gegenüber aktuelleren Problemen etwas aus dem Brennpunkt des Interesses gerückt worden sind, weder die Frage nach der Natur dieser lytischen Körper zu lösen, noch auch das diagnostische Bedürfnis vollauf zu befriedigen vermocht. Und doch will es angesichts der in technischer Hinsicht zwar abweichenden, im Prinzip aber gleichartigen Versuche von C. Neuberg wahrscheinlich dünken, als ob hier ein geeigneter, wenn auch noch des weiteren Ausbaues bedürftiger Weg zu einer biologischen Diagnose des Carcinoms beschritten worden sei.

Auch Neuberg konnte ja in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Freund und Kaminer, Kraus und Ischikawa u. a. feststellen, daß normales Serum vom Menschen oder vom Rind in entsprechenden Versuchen öfter eine weitgehende oder fast völlige Auflösung von Tumorzellen herbeiführt. Im

Gegensatz dazu fanden sich die Carcinomzellen bei den mit dem Serum Carcinomatöser behandelten Proben zusammengeklebt am Boden, wobei statt der Erscheinung der Cytolyse lediglich eine Agglutination erkennbar war und Carcinomzellen fast typisch agglutiniert erschienen. Eine Spontanagglutination der Carcinomzellen trat dabei nicht in Erscheinung und ebenso wurde eine Agglutination im Serum carcinomfreier Individuen nicht festgestellt. Neuberg hat allerdings seine Versuche zunächst nur am Leichenmaterial angestellt, und es wären, wie Neuberg selbst betont, zunächst wohl noch weitere, soviel mir bekannt ist, bisher aber noch nicht unternommene Untersuchungen am Lebenden erforderlich, um festzustellen, ob eine genügende Spezifität und Konstanz der Erscheinungen besteht und ob möglicherweise eine diagnostische Verwertung des Agglutinationsphänomens denkbar erscheint.

Was das Phänomen der Zellauflösung durch Normalserum und das Ausbleiben der lytischen Wirkung vom Carcinomserum anlangt, so wäre nach Neuberg daran zu denken, daß der Organismus des Krebskranken gegen die Tumorenzyme, die ja beim Zerfall der Geschwulstmasse leicht in die Zirkulation geraten können, Antifermente bildet, und daß diese Antifermente im Blute die Auflösung der Carcinomzellen zu verhindern vermöchten, etwa so, wie das normale Serum sonst die tryptischen Wirkungen normaler Organe oder deren Sekrete zu hemmen vermag. Nach Neuberg würde eine solche Wirkung des Serums nichts Befremdendes haben, da sich das Blut schon gar oft als der Sitz antiproteolytischer Kräfte gezeigt hat. Was endlich das tiefere Wesen des zur Zellauflösung führenden Vorganges anlangt, so hat man versucht, durch Bestimmung der Menge des nicht koagulierbaren Stickstoffes in Gemischen von Carcinomzellen einerseits und Normalserum bzw. Carcinomserum andererseits, den feineren Mechanismus der Zellauflösung zu ergründen. Es ist indessen bei entsprechender Versuchsanordnung nicht gelungen, wesentliche Unterschiede in dieser Hinsicht festzustellen (C. Neuberg), und so muß es zunächst unentschieden bleiben, ob es sich einfach um Erscheinungen der Autolyse handelt, oder ob echte Immunitätsreaktionen, wie etwa die Cytolyse, dabei im Spiele sind. Soweit das Hemmungsphänomen im Carcinomserum in Frage kommt, handelt es sich sicher nicht um eine autolysehemmende Wirkung des Serums an sich, da diese Wirkung unzweifelhaft eine gewisse Spezifität erkennen läßt und nur beim Carcinomserum beobachtet wird.

Was die diagnostische Verwertbarkeit der von Neuberg beschriebenen Zellreaktion anbetrifft, so fehlt es für diese Reaktion, wie Neuberg ja selbst hervorhebt, zunächst noch an einer ausreichenden Bestätigung an klinischem Material. Und gerade hinsichtlich der klinischen Bewertung dürfte sowohl für die Reaktion nach Neuberg, wie auch für das Phänomen von Freund und Kaminer eine ganz erhebliche Einschränkung der diagnostischen Zuverlässigkeit insofern in Frage kommen, als eine weitgehende Übereinstimmung im Verhalten des Serums von Tumorkranken und von normalen Schwangeren beobachtet werden kann.

Die Versuche von Freund und Kaminer, Neuberg u. a. sind im übrigen in neuester Zeit zugunsten der Abderhaldenschen Reaktion erheblich aus dem Brennpunkt des Interesses gerückt worden, wenn sie auch in der Abderhaldenschen Reaktion bis zu einem gewissen Grade eine Auferstehung

gefeiert haben. Die Rollen der lytischen und der hemmenden Wirkung haben allerdings bei der Abderhaldenschen Reaktion eine Vertauschung insofern erfahren, als bei der genannten Reaktion gerade das Serum des Kranken als der Träger der lytischen, im Spezialfall also der fermentativen Eigenschaften in Erscheinung treten soll, während das Normalserum das hypothetische Spaltungsvermögen gegenüber Tumoreiweißkörpern gerade vermissen läßt. Es kann an sich wohl nicht bestritten werden, daß im Blute von Krebskranken oftmals Eigenschaften vorhanden sind, die im normalen Serum fehlen, und es fehlt auch zweifellos nicht an Beobachtungen, daß das Serum von Carcinomkranken dann und wann durch einen Gehalt von proteolytischen Fermenten ausgezeichnet ist (Abderhalden) und daß die Abgabe solcher atypischer Fermente wohl auch für mancherlei Erscheinungen bei Tumorträgern, im Sinne von Abderhalden und seinen Mitarbeitern, verantwortlich zu machen ist. Leider scheinen aber diese Voraussetzungen nicht ausreichend zu sein, um die von Abderhalden und seinen Schülern erhoffte Serodiagnose des Carcinoms in die Tat umsetzen zu können. Es unterliegt heute doch wohl keinem Zweifel, daß die Abderhaldensche Reaktion, nach scheinbaren anfänglichen Erfolgen, eine Enttäuschung größten Stils geworden ist, wobei es dahingestellt sein mag, ob die unzulängliche Methodik an sich oder aber die mangelnde Kritik übereifriger Bewunderer der Methode mehr dazu beigetragen haben, eine Idee in Mißkredit zu bringen, welche an sich keineswegs positiver Grundlagen zu entbehren schien.

Wenn wir somit das Fazit aus den Versuchen zur Gewinnung einer zuverlässigen serodiagnostischen Methode der malignen Geschwülste zu ziehen versuchen, so müssen wir mit C. Lewin leider der Erkenntnis Raum geben, daß es bisher, soweit wenigstens die sog. spezifischen Reaktionen in Frage kommen, nicht möglich ist, auch nur eine derselben als so gesichert und eindeutig anzusehen, daß auf eine solche Reaktion hin allein die Diagnose der malignen Geschwulst gestellt und die Indikation zu einem operativen Eingriff gerechtfertigt werden könnte. Immerhin könnten die fraglichen Reaktionen zur Differenzialdiagnose herangezogen werden, und wenn es den unermüdlichen klinischen und experimentellen Forschungen zunächst auch nicht gelungen ist, das Problem einer biologischen Diagnose des Carcinoms in vollem Umfang zu lösen, so läßt es sich doch auch bei schärfster kritischer Stellungnahme zu den bis heute vorliegenden Befunden nicht in Abrede stellen, daß, trotz aller Mißerfolge, dennoch schon verheißungsvolle Anfänge einer spezifischen Krebsdiagnostik gemacht sind.

Im engsten Zusammenhang mit den Fragen einer immunisatorischen Umstimmung des Organismus von Tumorträgern durch die in ihrer Natur zunächst noch unerforschten Tumorantigene stehen selbstverständlich die Bestrebungen einer immuno-therapeutischen Beeinflussung maligner Tumoren. Entsprechend den beiden Formen der aktiven bzw. passiven Immunität stoßen wir auch hier auf zwei therapeutische Richtungen, die durch das Bestreben gekennzeichnet werden, den therapeutischen Effekt entweder durch eine echte Serumtherapie nach Art der Immunisierung gegen Diphtherie, oder aber durch eine aktive Vaccination im Sinne Wrights und seiner Schule zu erzielen. Die Initiative zu den serotherapeutischen Versuchen ergibt sich dabei aus der hypothetisch angenommenen zelllösenden Eigenschaft solcher Sera und aus dem Bestreben, mit den künstlich gewonnenen Seris „im Übermaß gewucherte Zellen und Organe

des menschlichen Organismus, wie Carcinome, Sarkome oder leukämische Tumoren, therapeutisch anzugreifen.“

Es war zunächst wieder die französische Schule, welche den Versuch unternahm, mit Immunseris gegen Sarkom eine Heilung durch direkte Injektion in die Geschwülste zu bewerkstelligen, ohne daß es jedoch in eindeutiger Weise gelungen wäre, einen praktischen Erfolg in dieser Richtung zu erzielen. Die Angaben, welche die französische Literatur hinsichtlich dieser Versuche enthält, sind denkbar widerspruchsvoll, und die Absicht, mit dem Serum von Carcinomträgern eine serotherapeutische Beeinflussung bösartiger Tumoren herbeizuführen, muß angesichts der Tatsache, daß sich das Serum Carcinomatöser in seinem Immunisierungseffekt nicht nachweislich vom Normalserum unterscheidet, zunächst als gescheitert gelten. Auch den therapeutischen Versuchen mit künstlich gewonnenen carcinolytischen Seris, wie sie von deutschen und französischen Autoren (Löffler, Vidal u. a.) unternommen wurden, waren keine besseren Erfolge beschieden, da sich hier schon sehr frühzeitig während der Behandlung die Entstehung eines antilytischen Körpers dem therapeutischen Effekt hindernd in den Weg stellte. Immerhin läßt es sich aber angesichts der Angaben amerikanischer Autoren (Coca u. a.) kaum in Abrede stellen, daß es gelegentlich gelingt, im Plasma aktiv mit Tumormaterial immunisierter Tiere fremder Art eine cytotoxische Wirkung nachzuweisen, die dem Plasma unbehandelter Tiere fehlt. Als Produktionsstelle der gegen die Krebszellen gebildeten anticellulären (cytolytischen) Antikörper hätte dabei wohl die Milz zu gelten, da wenigstens die Milzextrakte solcher mit arteigenen Tumoren vorbehandelter Tiere eine ausgesprochene therapeutische Wirkung zeigten, ohne daß allerdings in den ersten Tagen nach der Injektion auch im Serum der betreffenden Tiere eine gleiche Wirkung nachweisbar gewesen wäre (Braunstein, C. Lewin).

Die geschilderten Beobachtungen können allerdings zunächst nur für tierische Tumoren Geltung beanspruchen, da sich alle Versuche, auch beim Menschen eine therapeutische Beeinflussung maligner Tumoren, vermittelt heterologen anticellulären Serums, zu erzielen, bislang als erfolglos erwiesen haben. Bessere Erfolge scheinen demgegenüber beim Menschen die Versuche einer Auto-serotherapie zu versprechen, falls die Angaben von Lewin, wonach ihm die günstige Beeinflussung von Carcinometastasen durch arteigenen Ascites gelungen sein soll, auch von anderer Seite eine vollinhaltliche Bestätigung fänden.

Auch hinsichtlich der aktiven Immunisierung beim Carcinom haben im wesentlichen die tierexperimentellen Arbeiten, und namentlich die Arbeiten auf dem Gebiete des Mäusecarcinoms, fördernd gewirkt und uns gezeigt, daß speziell für einige Krebsarten mit großer Wahrscheinlichkeit die Aussicht besteht, eine aktive Immunität zu erzeugen. Die experimentelle Voraussetzung für eine Immunisierung gegen Tumorgewebe liegt dabei in der durch v. Dungern erkannten Möglichkeit, eine Immunisierung gegen Epithel überhaupt zu erzielen. Bei der Immunisierung gegen Carcinom tritt dabei die auffallende Tatsache in Erscheinung, daß die Immunität wohl kaum als spezifisch gelten kann und zum mindesten nicht unbedingt an die Vorbehandlung mit homologem Tumorgewebe gebunden zu sein scheint. Ja, es erscheint nicht einmal erforderlich, daß zur Immunisierung spezifisch carcinomatös verändertes Epithel verwendet wird, da offenbar auch normale Gewebe in der Lage sind, einen Schutz gegen nach-

folgende Carcinomimpfungen zu verleihen. Es ist bekanntlich von seiten der verschiedensten Autoren immer wieder betont worden, daß eine Immunisierung gegen Mäusecarcinom mit den verschiedensten Gewebsarten, wie Blutkörperchen (Ehrlich und Bashford), embryonalem Gewebe (Lewin) und selbst mit artfremden Tumoren möglich erscheint. Dabei muß es allerdings zunächst dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesem Schutze durch normales Gewebe um eine echte Immunität, oder nur um eine erhöhte Resistenz im Sinne von Uhlenth handelt. Immerhin beweisen die mitgeteilten Beobachtungen mit großer Wahrscheinlichkeit, daß auch in den Geweben der normalen Organe Stoffe vorhanden sind, welche das Wachstum der Krebszellen innerhalb des vorbehandelten Organismus zu hindern bzw. sie zur Auflösung zu bringen vermögen.

Unter den zur Vorbehandlung verwendeten normalen Zellen scheinen die Embryonalzellen in immunisatorischer Hinsicht besonders wirksam zu sein, namentlich, wenn dieselben vorher einer kürzeren oder längeren Autolyse ausgesetzt werden. Die Grundidee für eine therapeutische Verwendung gerade der embryonalen Zellen liegt dabei in der Auffassung, daß die Krebszellen als Abkömmling von unreifen embryonalen Geweben zu betrachten seien. Und die einschlägigen Versuche von Freund und Kammerer, Neuberg u. a. haben ja auch tatsächlich gezeigt, daß ein weitgehender biologischer Parallelismus zwischen Carcinomzellen und Embryonalzellen besteht und es kann demnach keineswegs als unglaublich gelten, wenn Fischera angibt, die embryonale Therapie selbst mit gutem Erfolge durchgeführt zu haben.

Hinsichtlich des Erfolges einer aktiven Immunisierung gegen Tumoren sei indessen hervorgehoben, daß eine Immunität der Versuchstiere gegen nachfolgende Tumorimpfungen meist nur dann erzielt werden konnte, wenn artgleiches Material verimpft wurde, während artfremdes Material in der Regel keinen nennenswerten Schutz zu erzielen vermochte.

Die Umstimmung, die der Organismus bei einer Vorbehandlung mit artfremden Tumoren erfährt, bewegt sich dabei allerdings keineswegs immer in der gleichen Richtung (Lewin). So kommt es vor, daß durch Vorbehandlung mit artfremdem Material einerseits eine mehr oder weniger deutliche Immunität gegen eine nachfolgende Impfung mit artgleichem Tumormaterial erzielt werden kann, daß aber andererseits unter dem Einfluß der Vorbehandlung auch eine direkte Wachstumsförderung der artgleichen Tumoren in Erscheinung treten kann. Die Unterschiede in der Wirksamkeit beruhen dabei zum Teil auf der Länge des Intervalls zwischen Vorbehandlung und Impfung, müssen ihren Grund aber wohl noch mehr in den biologischen Unterschieden der verschiedenen Impftumoren haben (Lewin). Besonders auffallend erscheint dabei die Beobachtung, daß bei der Vorbehandlung mit artfremdem Tumormaterial zuweilen sogar eine Anaphylaxie gegen den artgleichen Tumor auftritt, daß also auch mit artfremden Tumoren Immunitätsreaktionen gegen artgleiche Geschwülste ausgelöst werden können.

Lewin hält es jedenfalls für erwiesen, daß eine Immunisierung mit Tumorzellen prinzipiell möglich ist, wobei er aber die Artgleichheit der verwendeten Tumorzellen für die Erzielung eines Immunisierungseffektes keineswegs für unbedingt notwendig erachtet, da ja gewissermaßen eine Organspezifität der Tumorantigene bei der Immunisierung und speziell bei der Bildung der Anti-

körper zu bestehen scheine. Lewin denkt dabei offenbar an eine Zustandsspezifität der Tumoreiweißkörper im Sinne von Paltauf, wahrscheinlich auf Grund chemischer Veränderungen der Tumorzellen, etwa in der Art, wie wir sie bei den künstlichen Antigenvariationen von Oermyer und Pick kennengelernt haben.

Für die Aussichten einer solchen Vaccinetherapie mit Tumormaterial erscheint es dabei immerhin von Bedeutung, daß experimentell die Möglichkeit als erwiesen gelten kann, bei einem Hunde, der an einem histologisch einwandfreien Carcinom (Spontan tumor) erkrankt war, mit analogem bzw. mit eigenem Tumorbrei eine völlige Heilung herbeizuführen (Blumenthal). Auch scheint der Erfolg der Behandlung doch wesentlich mehr von der Verwendung einer Autovaccine abhängig zu sein, als man nach den Angaben von Lewin annehmen sollte und letzten Endes auch durch die Art der Geschwulst ganz wesentlich mitbestimmt zu werden. Blumenthal berichtet wenigstens speziell über Behandlungserfolge bei Sarkomen (Rattensarkome) und hebt dabei, neben dem besonders günstigen Einfluß der Autovaccine, namentlich auch die schon weiter oben angeführte, wesentlich größere Empfindlichkeit der Sarkome im Verhältnis zur relativen Unempfindlichkeit der Carcinome, mit großem Nachdruck hervor.

Als störende Nebenwirkung bei der aktiven Vaccinetherapie hat sich indessen die primäre Toxizität der Gewebsextrakte (Uhlenhuth und Händel) geltend gemacht, die vor allem bei subcutaner Impfung eine kachexierende Wirkung auszuüben vermögen (sog. proteinogene Kachexie). Am besten eignen sich nach den Angaben von Lewin anscheinend 1—3 Tage alte Autolysate von Tumorgewebe, welche eine Verkleinerung der Rattensarkome und vielfach sogar eine Heilung großer Tumoren zu bewirken vermögen. Dabei wurden natürlich auch hier wieder die besten Heilerfolge durch die Verwendung von Autolysaten der homologen Tumoren erzielt, ohne daß eine längere Autolyse des Tumorgewebes die Wirkung wesentlich zu beeinflussen vermochte, da sich auch noch ältere, und selbst bis zu 6 Wochen alte Autolysate als wirksam erwiesen.

Leider handelt es sich bei den erfolgreichen therapeutischen Versuchen aber fast durchweg um tierische Tumoren, während beim Menschen, wenigstens soweit das Carcinom in Frage kommt, bisher keine nennenswerten Erfolge erzielt werden konnten. Sarkome scheinen allerdings auch beim Menschen als wesentlich leichter angreifbar gelten zu können (A. Pinkus), obgleich durchschlagende therapeutische Erfolge offenbar auch hier zunächst mehr ein frommer Wunsch geblieben sind.

Trotz des Mangels offenkundiger Erfolge wird man aber doch Lewin beistimmen können, daß diese Versuche „als eine experimentelle Stütze für therapeutische Verwendung des Autolysates zur Verhütung von Rezidiven und zur Vernichtung etwa zurückgebliebener metastatischer Tumoren“ gelten können.

Was den feineren Mechanismus dieser Heilungsvorgänge anlangt, so handelt es sich nach der Auffassung von Lewin offenbar überhaupt nicht um eine echte Immunisierung in des Wortes strengster Bedeutung, sondern höchstwahrscheinlich nur um Wirkungen von Fermenten des autolytischen Tumors, da auch bei erfolgreicher therapeutischer Beeinflussung des Spontan tumors eine Immunisierung gegen spätere Impfung mittelst der Autolysate jedenfalls nicht gelungen ist. Auch für die Spontanheilung tierischer Tumoren, die für eine Anzahl



von Fällen über jeden Zweifel erhaben ist, kann im übrigen der Beweis, daß dabei immunisatorische Prozesse im Spiele sind, nicht als erbracht gelten, wenn auch die Führung des Gegenbeweises bis jetzt als mißlungen betrachtet werden muß.

Ob es überhaupt gelingen wird, ein Tier mit und gegen seinen eigenen Tumor zu immunisieren, muß dahingestellt bleiben, und es fehlt nicht an Stimmen (v. Dungern), die eine solche Immunisierung praktisch für unmöglich erachten. Wohl aber kann eine sehr wesentliche Begleiterscheinung der Tumorentwicklung, nämlich die Kachexie, durch Injektion von Tumorextrakten eine sehr wesentliche Beeinflussung erfahren (Gorowitz), wenn auch die Natur des Einflusses und seine Beziehungen zu immunisatorischen Vorgängen noch keineswegs als sichergestellt gelten können.

Coca und Gilmann wollen die Kachexie allerdings als eine echte anaphylaktische Reaktion aufgefaßt wissen, wobei die dauernde Resorption spezifischer epithelialer Bestandteile aus dem malignen Tumor zur Entstehung der Überempfindlichkeit gegen solche Substanzen führen soll und die Wirkung der Tumorextrakte dann logischerweise als eine Art Antianaphylaxie aufgefaßt werden müßte. Auch v. Dungern faßt ja bekanntlich die Immunität gegen bösartige Tumoren als eine Folge von Überempfindlichkeitserscheinungen auf, da er bei Immuntieren viel stärkere Gewebsreaktion gegen den zweiten eingepflanzten Tumor beobachten konnte, und will demnach, in Übereinstimmung mit Uhlenhuth, Händel und Steffenhagen, Lewin u. a., die Immunität bei Tumoren als eine echte Antikörperimmunität aufgefaßt wissen.

Auf Grund experimenteller Studien scheint es ja auch sehr wahrscheinlich, daß die Resorption von Tumorzellen eine biologische Veränderung des Serums auszulösen vermag, wenn auch der direkte Nachweis von Antikörpern im Blute von Tumortieren keineswegs generell als erbracht gelten kann. Es fehlt ja allerdings in der einschlägigen Literatur auch nicht an gegenteiligen Angaben, und namentlich amerikanische Autoren (Lambert und Hanes) glauben, auf Grund ihrer experimentellen Studien, über den erfolgreichen Nachweis von cytotoxischen Stoffen im Serum von aktiv mit Tumormaterial immunisierten Tieren berichten zu können, ohne daß jedoch zur Zeit auch von anderer Seite eine einwandfreie Bestätigung der einschlägigen Versuche vorläge.

Als Beweis dafür, daß es sich bei der Immunität gegen Tumoren um eine echte Antikörperimmunität handelt, wird einerseits die heilende Wirkung des Serums von Immuntieren (sog. Nullerratten) auf Tumoren (C. Lewin), andererseits aber auch die Tatsache angeführt, daß bei Parabiosetieren ein Übergang der Immunität von vorbehandelten Tieren auf das normale Tier beobachtet wurde, ein Vorgang, welcher wohl der durch v. Dungern u. a. behaupteten passiven Übertragbarkeit der Immunität gleichgesetzt werden dürfte.

Alles in allem dürfte wohl die Auffassung zu Recht bestehen, daß die Immunität bei den Tumoren keineswegs nur eine lokale sein kann, sondern eine allgemeine konstitutionelle Ursache haben muß, da es nur so verständlich erscheint, daß auch bei subcutaner Vorbehandlung eine Organimmunität (Kraus, Ranzi, Ehrlich) zu entstehen vermag. Gar oft wird diese allgemeine Immunität allerdings durch die spontane Heilung einer örtlich begrenzten Geschwulst eingeleitet. Dabei bedingt die maligne Geschwulst selbst in der Regel eine Zeitlang

nur eine sog. Zonenimmunität (A. Sticker), d. h. außerhalb der Geschwulst erweist sich das übrige Körpergebiet als immun, wobei die Zonenimmunität dann bei der Spontanheilung in eine allgemeine Immunität überzugehen oder aber beim progressiven Verlauf der Tumorbildung völlig zu verschwinden vermag. Ein Spontantumor braucht einem Tier jedoch keine Immunität gegen einen transplantablen Tumor zu verleihen und umgekehrt kann ein gegen einen verimpfbaren Tumor immunisiertes Tier, nach einschlägigen Beobachtungen, trotzdem an einem Spontantumor erkranken. Hinsichtlich der sog. Impftumoren erscheint es dabei von prinzipieller Wichtigkeit, daß auch durch einmalige Impfung mit einem transplantablen Tumor die Möglichkeit besteht, einem Tier eine Panimmunität gegen transplantable Tumoren zu verleihen und daß die weitere Injektion eines verimpfbaren Tumors die Heilung eines schon bestehenden Tumors zur Folge zu haben scheint (Coca).

Für den Menschen gilt leider auch hier wieder die Erfahrung, daß die Vorbehandlung Carcinomatöser mit ihrem eigenen Tumorextrakt, wenigstens bei einmaliger Injektion mit der Vaccine, keinerlei Stimulation nachweisbarer Antikörper zur Folge hat (Coca), wenn es auch angesichts neuerer Versuche von Halpern durchaus denkbar erscheint, daß wiederholte Injektionen vielleicht bessere Erfolge zu gewährleisten vermöchten.

Wenn wir somit die Fülle des Tatsachenmaterials, welches uns die experimentell biologische Tumorforschung der letzten beiden Dezennien zu vermitteln vermochte, noch einmal, im Hinblick auf seine praktische Nutzenanwendung, zu überblicken versuchen, so müssen wir leider auch hier wieder, nicht ohne eine gewisse Beschämung, gestehen, daß das Problem einer experimentellen Carcinomtherapie auch heute noch im wesentlichen als ungelöst betrachtet werden und es nach wie vor dem Messer des Chirurgen überlassen werden muß, mit mehr oder weniger großem Erfolge den Kampf gegen die größte Geißel des leidenden Menschengeschlechts zur Durchführung zu bringen.

## 15. Kapitel.

Die Hoffnungen, welche die experimentelle Forschung aus einer Übertragung der cytolytischen Arbeitsmethoden auf das Geschwulstproblem für eine befriedigende Lösung dieser brennendsten aller Fragen schöpfen zu können glaubte, haben sich ja leider als völlig trügerisch erwiesen, wenn auch die tierexperimentelle Forschung einige verheißungsvolle Anfänge nicht vermissen läßt. Soweit der Mensch in Frage kommt, scheinen allerdings im biochemischen Aufbau des Geschwulstgewebes weder für eine serotherapeutische Beeinflussung der Tumoren, noch auch für eine biologische Frühdiagnose der Geschwülste die entsprechenden Voraussetzungen vorhanden zu sein. Dabei kann es aber doch keinem Zweifel unterliegen, daß gerade das Tumorgewebe sich einer so weitgehenden Differenzierung und biologischen Selbständigkeit erfreut, wie sie von keinem anderen Organgewebe auch nur annähernd erreicht wird, so daß auch eine antigene Selbständigkeit innerhalb des homologen Organismus geradezu als selbstverständlich erscheinen sollte.

Und doch kann es nach dem fast übereinstimmenden Urteil der meisten Forscher als feststehend gelten, daß auch das Geschwulstgewebe, ebenso wie das

Organgewebe, dem es letzten Endes entstammt, in erster Linie den Artcharakter des Tumorträgers aufweist und zu wenig im Sinne einer strikten Organspezifität differenziert erscheint, als daß ihm ohne weiteres die Fähigkeit einer antigenen Wirkung innerhalb des homologen Organismus zuerkannt werden könnte. Dabei soll es zunächst natürlich dahingestellt bleiben, ob es einer weiteren Ausgestaltung der biologischen Arbeitsmethoden, speziell unter Zuhilfenahme der neuerdings so erfolgreich begonnenen Lipoidforschung, nicht doch noch in absehbarer Zeit gelingen wird, das Problem der Organspezifität mit besserem Erfolg in Angriff zu nehmen, als dies bisher infolge der allzu einseitigen Betonung und Berücksichtigung der eiweißartigen Gewebsantigene möglich gewesen war.

Der Reichtum an Widersprüchen und die Unsicherheit in den Ergebnissen, wie sie uns bei vielen Fragen der Cytotoxinforschung immer und immer wieder entgegentritt, hat ja letzten Endes ihren Grund auch wohl darin, daß es methodisch zur Zeit geradezu unmöglich erscheint, die Eiweißantigene tierischer Gewebe einzeln und frei von Beimischungen verwandter, wenn auch unzweifelhaft anders strukturierter, Antigene zu gewinnen. Das gilt für alle Zellen des tierischen und menschlichen Organismus, mag es sich nun um leicht isolierbare Zellen, wie Blutkörperchen, Spermatozoen usw., oder um Gewebsverbände handeln, nahezu in gleicher Weise, wenn auch nicht in Abrede gestellt werden kann, daß die Ergebnisse der Cytotoxinforschung besonders dort einen Mangel an Einheitlichkeit aufweisen, wo nach Art und Beschaffenheit der Materie von vornherein mit einer Vielheit der Antigenwirkungen gerechnet werden muß, wie etwa bei den parenchymatösen Organen, wo wir es unzweifelhaft stets mit Antigenemischen und demgemäß auch mit einer Vielheit von Immunisierungseffekten zu tun haben.

Im Gegensatz zu unseren Kenntnissen über die Hämolsine, die Spermotoxine usw., deren Wirkung sich ja bekanntlich an gut isolierbaren Einzelzellen bzw. Zellemulsionen einwandfrei studieren läßt, sind unsere Kenntnisse über Wesen und Wirksamkeit der gegen Organzellen gerichteten Toxine zumeist noch recht unklar und problematisch, soweit es sich wenigstens, wie etwa bei den Zellen der Leber, der Niere oder des Zentralnervensystems, um Gewebs-elemente handelt, die sich in einem geschlossenen Organverband befinden und einer geeigneten biologischen Beobachtung nicht ohne weiteres so zugänglich sind, wie die obengenannten Zellformen. Die Schwierigkeit liegt, wie von den verschiedensten Forschern mit Recht betont wird, zunächst darin, daß wir eigentlich keine geeignete Methode besitzen, einen Antikörper gegen Organzellen so eindeutig in seiner Wirkung zur Anschauung zu bringen, wie wir es von dem Phänomen der Hämolsine her gewohnt worden sind. Mit Recht hat Rössle darauf hingewiesen, daß zwischen der Immunitätsforschung und der cellulären Betrachtungsweise des pathologischen Anatomen bedauerlicherweise recht wenig Berührungspunkte bestehen, und daß wir es vor allem der humoralen Betrachtungsweise der Immunitätsforschung und ihrer einseitigen Betonung kausaler Zusammenhänge zwischen Immunität und Leukocytenwirkung zu danken haben, wenn die Rolle der Gewebszellen bei der Immunität auch heute noch vielfach in völliges Dunkel gehüllt ist. Daneben darf aber auch die Tatsache nicht verkannt werden, daß sich einer cellulären Betrachtung der Immunitätsvorgänge, wie sie sich neuerdings für manche Fragen, wie Anaphylaxie usw., eingebürgert

hat, vielfach doch recht erhebliche Schwierigkeiten entgegenstellen, da sich auch die histologischen Methoden für solche Studien insofern als völlig unzulänglich erweisen, als sie nur eine einzelne Phase eines Vergiftungszustandes zur Anschauung bringen, wobei außerdem nicht außer acht gelassen werden darf, daß es sich gerade bei den zur Frage stehenden Cytotoxinwirkungen vielfach um Zellschädigungen handelt, die mehr das funktionelle Gefüge der Organgewebe, als die feinere histologische Struktur treffen und somit vielfach dem Nachweis vermittels unserer gebräuchlichen histologischen Methoden gar nicht zugänglich erscheinen.

Als aussichtsreicher können in dieser Hinsicht unzweifelhaft jene Versuche gelten, welche durch Feststellung veränderter Organfunktionen den Einfluß der Cytotoxinwirkung auf bestimmte Organgewebe ermitteln wollen. Nach Rössle wäre hierzu allerdings eine auf spezifischer Grundlage aufgebaute Methode, etwa im Sinne der von Bayer ausgedachten Methode erforderlich, welche die funktionellen Störungen, d. h. die Veränderung der Organleistung unter dem Einfluß der spezifischen Toxine, zu prüfen hätte. Leider fehlt ja eine derartige Methode heute noch vollkommen. Aber auch unter der Voraussetzung ihrer Existenz müßte es mehr als zweifelhaft erscheinen, ob diese Methode allgemein anwendbar erschiene, da die Wirkung der cytotoxischen Sera nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Forscher gegenüber dem homologen Organ vielfach gar nicht präzise genug ist und zudem häufig auch noch durch die sog. sekundären Organschädigungen und ihre Folgen bedeutend an Eindeutigkeit verliert.

Es liegt an sich ja schon in der Eigenart der Organantigene, die bekanntlich nicht Einzelantigene, sondern meist sogar kompliziert gebaute Antigengemische darstellen, begründet, daß es bis heute nicht gelungen ist, cytotoxische Sera zu gewinnen, die eine elektive und ausschließliche Wirkung auf das zur Serumgewinnung verwendete Organ auszuüben vermögen. Nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse kann es ja auch als sicher gelten, daß die verschiedenen Zellen des Körpers, auch wenn sie morphologisch und physiologisch noch so ungleich sind, in biochemischer Hinsicht eine unverkennbare Verwandtschaft ihrer Antigene, speziell ihrer Eiweißantigene, aufweisen, daß sie also, wie Grund mit Recht betont, mit einem Eiweißschatz arbeiten, der sowohl auf Grund chemischer Untersuchungen wie auch nach dem Ausfall der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden zum weitaus größten Teil als identisch angesprochen werden muß. Andererseits kann es aber, angesichts mancher, ebenfalls mit Hilfe der biologischen Methoden gewonnener Ergebnisse, nicht zweifelhaft erscheinen, daß die Organzellen des tierischen Körpers neben jenen, den verschiedenen Organen gemeinsamen Antigengruppen auch noch Antigenkomponenten enthalten, welche ausschließlich für ein bestimmtes Organ, wie Leber oder Niere, als charakteristisch zu gelten haben. Und endlich fehlt es innerhalb der Zellen selbstverständlich auch nicht an solchen Eiweißgruppen, welche chemisch und biologisch die artspezifischen Merkmale der Serumeiweißkörper erkennen lassen und mit diesen letzteren wohl auch praktisch identifiziert werden müssen. Es ist schon mehrfach an anderer Stelle hervorgehoben worden, daß es sich bei diesen letztgenannten Antigengruppen nicht etwa um akzessorische Bestandteile der Organzellen handelt, die ihre Herkunft der physiologischen Durchblutung des Organs ver-

danken, sondern um integrierende Bestandteile des Zellprotoplasmas, die auch in den blutfrei gespülten Organen so gut wie regelmäßig nachgewiesen werden können. Immerhin scheint es dabei von besonderem Interesse, daß ein Teil der Eiweißkörper des Blutes offenbar nicht oder doch nur im geringen Maße in den Organen vorhanden ist, eine Tatsache, die auch mit den neueren Ergebnissen der physiologischen Chemie (Hammarsten) völlig im Einklang stünde.

Trotzdem reichen aber auch diese, an sich wohl geringen Antigenkomponenten aus, um durch ihren immunisatorischen Effekt bei der künstlichen Gewinnung von cytotoxischen Seris recht störend in Erscheinung zu treten. Jedenfalls gewinnt man bei dem Studium der Literatur über die Organcytotoxine den Eindruck, daß die hämolytische Komponente der organtoxischen Sera vielfach so in den Vordergrund tritt, daß ihre Wirkung oft ausschließlich das Symptombild beherrscht und die Wirkungsweise des speziellen Organtoxins vollkommen zu verdecken vermag. Das gilt in gleicher Weise und ohne wesentliche Einschränkung für alle Cytotoxine, mag es sich nun um Hepatotoxine, Neuro- und Nephrotoxine oder um beliebige andere cytolytische Gewebsgifte handeln. Besonders auffallend erscheint in dieser Hinsicht unzweifelhaft die hämolsinbildende Fähigkeit der Organantigene bestimmter Tierspezies, wie wir sie als heterogenetische Antikörperbildung bereits bei der Besprechung der spezifischen Hämolyse eingehender kennengelernt haben. Die Erfahrung, daß es sich bei jener heterogenetischen Hämolsinbildung vorwiegend um die Wirkung von Lipoiden bzw. von Lipoideiweißkuppelungen handelt, läßt auch bei der Entstehung der homologen Hämolsine, wie wir sie bei der Verimpfung von Organzellmaterial, sei es in Form von Preßsäften oder auch von Zellemlusionen, auftreten sehen, die Interferenz von Lipoiden bzw. von Lipoideiweißverbindungen recht wahrscheinlich erscheinen.

Es fehlt im übrigen in der einschlägigen Literatur auch nicht an Stimmen, welche das Hämolsinbildungsvermögen als den einzigen immunisatorischen Effekt bei der Verimpfung von Zellantigenen anerkennen wollen, und es ist auch nicht von der Hand zu weisen, daß man bei Immunisierungsversuchen mit blutfrei gewaschenen Organemulsionen vielfach geradezu zwangsläufig zu dieser Auffassung gedrängt wird, da es oftmals selbst bei monatelanger Vorbehandlung der Versuchstiere nicht gelingt, mit Hilfe der gebräuchlichen biologischen Methoden den Nachweis von Serumveränderungen zu erbringen, welche im Sinne einer spezifischen immunisatorischen Umstimmung gegenüber dem Zellantigene der Vorbehandlung gedeutet werden könnten. Ich befinde mich in dieser Hinsicht auf Grund eigener experimenteller Studien in völliger Übereinstimmung mit Schütze, welcher den immunisatorischen Effekt zelliger Antigene ebenfalls in Abrede stellt und vor allem auch die störende Nebenwirkung der bekannten Receptorengemeinschaft zwischen Blutkörperchen und Organzellen sowie die kachexierende Wirkung mancher Organantigene hervorhebt. Dabei scheint es gleichgültig zu sein, mit welcher der bekannten Eiweißdifferenzierungsmethoden der Nachweis einer immunisatorischen Umstimmung des Serums vorbehandelter Tiere versucht wird, da Präcipitation und Komplementbindung stets in gleicher Weise zu versagen pflegen. Bei manchen Tieren, z. B. beim Hund, mag eine länger dauernde Vorbehandlung mit Organantigenen gelegentlich wohl zu einem schwachen Erfolg und speziell zur Entstehung von komplementbindenden Anti-

stoffen (Schütze) führen, ohne daß solche Reaktionen jedoch den Anspruch auf absolute Spezifität gegenüber dem Organ der Vorbehandlung erheben könnten. In der Regel gelingt es jedenfalls mit solchen Immunsereis nicht, eine Differenzierung der verschiedenen Organzellen der gleichen Tierspezies mit eindeutigen Erfolge durchzuführen, da sich die Reaktion der fraglichen Sera in der Regel gegen die allen Organen gemeinsamen Antigene oder aber sogar ausschließlich gegen die artspezifische Antigenkomponente richtet.

Nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedensten Forscher scheint demgegenüber eine biologische Differenzierung zwischen den Eiweißkörpern des Blutes und den eiweißartigen Organantigenen auf weit geringere Schwierigkeiten zu stoßen, zumal wenn man, in Übereinstimmung mit Grund, Immunsereis verwendet, welche durch Absorption mancher Reaktionskomponenten in ihrem Wirkungsmechanismus eingeengt und dadurch spezifischer gestaltet sind. Für eine Differenzierung der verschiedenen Organantigene untereinander wird aber auch die Methode der elektiven Absorption der zur Differenzierung verwendeten Antisereis keineswegs immer zu dem erhofften Ziele führen, da zwischen den Eiweißkörpern der verschiedensten Organsysteme nur in den seltensten Fällen so weitgehende, auch chemisch bereits erkennbare Differenzen bestehen, daß diese Differenzen, wie etwa zwischen Muskeleiweiß und dem Eiweiß der drüsigen Organe, schon a priori auch eine biologische Differenzierbarkeit wahrscheinlich machen.

Die Schwierigkeit einer solchen Differenzierung liegt eben in dem schon mehrfach erwähnten Umstand, daß es bis jetzt noch nicht gelungen ist, jene hypothetischen Antigene, welche als die Träger des spezifischen Zellcharakters angesehen werden müssen, in reiner Form darzustellen und zur Gewinnung der Immunsereis zu verwenden. Noch steht es ja überhaupt nicht mit Sicherheit fest, welche Teile der tierischen Zelle als die Träger des spezifischen Präzipitinogens der einzelnen Organe anzusprechen sind. Bekanntlich sind es die Nucleoproteide, durch deren Vorhandensein sich die Organextrakte wesentlich vom Blut unterscheiden, und es lag demgemäß denkbar nahe, gerade unter den Nucleoproteiden diejenigen Eiweißkörper zu suchen, welche die spezifischen Reaktionen im tierischen Organismus auszulösen vermögen. Aus den einschlägigen experimentellen Untersuchungen der verschiedensten Forscher (Pearce, Marassini, Grund u. a.) ergab sich jedoch, daß die Nucleoproteide nicht diejenigen Eiweißkörper sein können, welche die spezifische Reaktion gegen die Organpreßsäfte in vitro und gegen die Organzellen in vivo hervorzurufen vermögen. Wenn es zunächst vielleicht auch noch dahingestellt bleiben muß, ob die Nucleoproteide überhaupt die Fähigkeit besitzen, Präcipitine zu bilden (Grund), so kann es aber doch wohl als feststehend gelten, daß die Herstellung spezifischer cytolytischer Sera durch die Verimpfung von Nucleoproteiden bisher nicht gelungen ist (Pearce, Marassini). Immerhin scheint aber die Verimpfung von Nucleoproteiden dem Serum der vorbehandelten Tiere eine gewisse Toxizität zu verleihen, wobei allerdings, trotz des mehr allgemeinen Charakters der an sich geringen Toxizität, auch eine gewisse Vorliebe der Giftwirkung zum Hauptausscheidungsorgan, nämlich zur Niere, nicht in Abrede gestellt werden kann.

Angesichts der prinzipiellen Schwierigkeiten, welche sich der Herstellung spezifischer Cytotoxine besonders dann entgegenstellen, wenn es sich um die

Vorbehandlung mit Organen handelt, deren Zellen sich in streng geschlossenen Verbänden befinden und einer sicheren Isolierung nur bedingt zugänglich sind, kann es eigentlich nur wenig befremden, wenn wir in der Literatur über die spezifischen Organcytotoxine, speziell über die Hepatotoxine, Nephrotoxine usw., auf ein Gebiet stoßen, welches ebenso reich an Widersprüchen wie arm an positiven Ergebnissen ist. Und doch erscheint gerade die Herstellung von Cytolysinen, deren Wirkung sich in der Herabsetzung der Vitalität oder gar in der Auflösung bestimmter Organe äußert, von größter praktischer Bedeutung für die physiologische und pathologische Chemie, da gerade die experimentelle Verwendung der Cytotoxine die Möglichkeit in sich schloß, durch solche vitale Gifte bestimmte Zellen des Organismus, ohne anderweitige und speziell ohne traumatische Schädigung, auszuschalten und den Erfolg ihrer Schädigung in physiologischer und pathologischer Hinsicht einwandfrei zu beobachten. Es braucht nicht sonderlich betont zu werden, welche zahlreiche Perspektiven sich der normalen und pathologischen Physiologie und speziell dem Studium mancher Krankheiten zu eröffnen vermöchten, wenn sich eine elektive Schädigung bestimmter Zellgruppen mittels der Cytotoxine als möglich erweisen sollte. Vielleicht wäre dann auch so manche Erkrankung, über deren Ätiologie sich noch ein unauslöschliches Dunkel breitet, einer erfolgreichen Klärung ihrer Entstehungsursache zuzuführen.

Im Gegensatz zur Jetztzeit, wo ein erhebliches Abflauen des Interesses an der reinen Cytotoxinforschung, die nach Rössles anerkanntem Urteil noch immer ein überaus lebensvolles problem- und resultatreiches Forschungsgebiet darstellt, eingetreten ist, stand lange Zeit das Studium der Organcytotoxine im Brennpunkt des wissenschaftlichen Interesses, und es gibt kaum ein Organ des tierischen und menschlichen Organismus, vielleicht mit Ausnahme der Nabelschnur (Rössle), dem sich die Cytotoxinforschung nicht mit mehr oder weniger großem Eifer und wechselndem Erfolge zugewandt hätte.

Vor allem sind es die mit dem intermediären Stoffwechsel in Verbindung stehenden großen parenchymatösen Organe, wie Leber, Niere und Pankreas, ferner das Zentralnervensystem und endlich die mit innersekretorischen Funktionen ausgestatteten Organe, wie Schilddrüse, Ovarium, Corpus luteum usw., auf welche sich das Interesse der Forschung konzentriert hatte.

Beginnen wir zunächst mit den gegen das Lebergewebe gerichteten Cytotoxinen, den sog. Hepatotoxinen.

Wie bei allen Cytotoxinen macht sich auch beim Studium der Hepatotoxine in der einschlägigen Literatur vorwiegend das Bestreben geltend, das Problem in der Weise in Angriff zu nehmen, daß man bei Tieren die Krankheitserscheinung beobachtete, die nach der Injektion solcher Sera auftraten, und die histologischen Veränderungen der homologen Organe festzustellen trachtete (Landsteiner), ohne daß man sich im wesentlichen Rechenschaft darüber ablegte, welchen Einfluß z. B. eine Vorbehandlung von Versuchstieren mit den Antigenen der Leber auf den tierischen Organismus auszuüben vermochte und welche immunisatorische Umstimmung des Organismus und speziell des Serums im Gefolge der Vorbehandlung möglicherweise in Erscheinung treten könnten. Ich habe schon weiter oben darauf hingewiesen, daß von einer Reihe Autoren (Schütze u. a.) auf Grund ihrer experimentellen Studien die Anschauung vertreten wird, daß den Organantigenen entweder überhaupt jeder immunisatorische Effekt ab-

gesprochen werden müsse, oder aber, daß das Hämolysinbildungsvermögen dieser Antigene als die einzige sicher erkennbare biologische Wirkung aufgefaßt werden dürfe, ein Auffassung, die auch in meinen eigenen, oben bereits erwähnten experimentellen Studien durchaus eine Stütze zu finden vermöchte. Ich möchte indessen hervorheben, daß ich die eigenen Mißerfolge, trotzdem sie zugleich eine Bestätigung anderer Angaben enthalten, keineswegs für genügend erachte, um mich der Anschauung von Schütze und anderen rückhaltlos anschließen zu können, zumal doch auch aus den Beobachtungen mancher Autoren mit Sicherheit hervorzugehen scheint, daß eine Immunisierung mit Lebergewebe keineswegs unter allen Umständen als prinzipiell absolut unmöglich gelten kann. Jedenfalls geht aus den früheren Angaben von Joa nowicz, auf die ich schon in einem früheren Kapitel hingewiesen habe, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit hervor, daß es durch genügende Ausdauer bei der Immunisierung gelingen kann, durch Vorbehandlung mit blutfrei gewaschenem Lebergewebe ein Serum zu gewinnen, welches, angesichts der von Joa nowicz mitgeteilten Befunde, als spezifisch hepatotoxisch angesprochen werden müßte. Auch Joa nowicz hat sich allerdings der obenerwähnten Methoden für die Prüfung seines Serums bedient und als Kriterium für dessen Wirkung ausschließlich, oder doch vorwiegend, die schweren cirrhotischen Veränderungen herangezogen, welche er in der Leber eines mit dem Serum vergifteten, dem Antigen spender rassig homologen Versuchstieres nachzuweisen vermochte. Für diesen Spezialfall, wo nach den authentischen Angaben des Autors eine gleichzeitige Wirkung der hämotoxischen Komponente offenbar mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, mag die Auffassung einer spezifischen hepatotoxischen Wirkung des Serums wohl zu Recht bestehen. Im allgemeinen darf indessen bei der Beurteilung solcher Befunde niemals die bekannte Erfahrung außer acht gelassen werden, daß auch hepatotoxische Sera, ebenso wie die meisten anderen cytotoxischen Sera, so gut wie regelmäßig eine mehr oder weniger stark ausgebildete hämotoxische Komponente enthalten, und daß demgemäß auch derartige unzweifelhaft schwerste Veränderungen des Organs, wie sie im Falle von Joa nowicz beschrieben werden, keineswegs unbedingt als Zeichen einer spezifischen hepatotoxischen Wirkung aufgefaßt werden dürfen.

Die hämotoxische Nebenwirkung der mit Leberemulsionen oder mit Preßsäften des Organs hergestellten cytotoxischen Sera scheint allerdings im wesentlichen nur dann in Frage zu kommen, wenn die fraglichen Sera mit Galle, Blutkörperchen oder mit bluthaltigen Organen hergestellt sind (Pearce). Mit solchen Seris gelingt es dann allerdings, vorausgesetzt, daß gleichzeitig eine stark hämagglutinierende Wirkung der fraglichen Sera besteht, ebenfalls schwere Leberveränderungen, und zwar speziell Lebernekrosen, hervorzurufen. Stets geht dabei die nekrotisierende Wirkung der Sera der agglutinatorischen Wirkung parallel, so daß es sich bei der Entstehung der Lebernekrosen im Prinzip wohl nicht um eine direkte Einwirkung des Cytotoxins auf das Leberparenchym handelt, sondern vielmehr um eine Thrombenbildung mit nachfolgender hyaliner Degeneration des Lebergewebes. Wie Pearce selbst hervorhebt, sind die Nekrosen die Folgen einer mechanischen Zirkulationsbehinderung, und zwar in erster Linie die Folgen einer Verstopfung der kleineren Venen. Demgemäß lokalisieren sich die Nekrosen auch meist in den peripheren Partien der Leber-



lobuli, wo sich die Agglutination, als wesentlichster Faktor bei der Nekrosenbildung, am stärksten auszuwirken vermag. Handelt es sich bei der Nekrosenbildung somit auch in erster Linie um die Folge einer mechanischen Zirkulationsbehinderung, so ist es doch immerhin auffallend, daß die Nekrosen ausschließlich in der Leber auftreten und es mag dahingestellt bleiben, ob die von Pearce betonte langsame Zirkulation innerhalb des Leberkreislaufes eine ausreichende Erklärung für die ausschließliche Lokalisation der Nekrosen in der Leber zu geben vermag. Dabei erscheint es zugleich von höchster problematischer Bedeutung, daß es auch mit Hilfe wiederholter Injektionen solcher hämagglutinierender Sera nicht gelingt, Lebercirrhose oder akute gelbe Leberatrophie zu erzeugen, und daß auch die Entwicklung der Lebernekrosen nur nach der Verimpfung massiver Serumdosen beobachtet werden kann.

Bezüglich der menschlichen Pathologie hält es Pearce, angesichts seiner experimentellen Beobachtungen, ebenfalls für wahrscheinlich, daß die Agglutinine auch für manche Formen der Lebernekrosen des Menschen eine bedeutsame Rolle spielen. Pearce erkennt dabei zwar an, daß es sich in den meisten Fällen, namentlich soweit Infektionen in Frage kommen, wohl mehr um eine toxische Ätiologie handeln wird, denkt dabei aber immerhin an die Möglichkeit, daß es auch im Verlauf von Infektionen und Vergiftungen zur Entstehung von Autoagglutininen und im Anschluß daran zur Bildung hyaliner Thromben und endlich zur Entstehung von Nekrosen kommen könnte. Jedenfalls wird man Pearce nicht ohne weiteres widersprechen können, wenn er darauf hinweist, daß es im Verlauf der verschiedensten Infektionen und Intoxikationen besonders zur Entwicklung hyaliner Thromben kommt, daß also die Vorbedingungen für solche Nekrosebildungen durchaus gegeben erscheinen. Nur muß auch Pearce gegenüber wieder mit Nachdruck hervorgehoben werden, daß auch für die Entstehung von Autoagglutininen der strikte Beweis bis heute noch nicht als erbracht gelten kann.

Wenden wir uns nach dieser kurzen Abschweifung auf das Gebiet der Hämotoxine und ihrer Beziehungen zu gewissen organischen Leberschädigungen wieder zu den eigentlichen Hepatotoxinen zurück, so können wir uns, angesichts der einschlägigen Literaturangaben, leider nicht der Erkenntnis verschließen, daß hinsichtlich der Hepatotoxine im ganzen nur wenig gesicherte Ergebnisse vorliegen.

An sich wird ja wohl von den meisten Autoren übereinstimmend hervorgehoben, daß es durch Verimpfung von Leberemulsion, Leberextrakten oder Leberpreßsäften gelingt, bei den gebräuchlichen Laboratoriumsversuchstieren Sera zu erzeugen, welche in ihrer biologischen Wirkung, den übrigen Cytotoxinen durchaus gleichgestellt werden können. Aber schon hinsichtlich der Toleranz der Versuchstiere gegenüber den verschiedenen Leberantigenen weichen die Angaben der einzelnen Forscher ganz erheblich voneinander ab, indem z. B. Michaelis und Fleischmann eine verhältnismäßig geringe Giftigkeit des Lebergewebes feststellen konnten, während andere Autoren auch den Leberemulsionen eine erhebliche Toxizität zuerkennen. Namentlich Marrassini weist darauf hin, daß er bei Kaninchen und Meerschweinchen im Anschluß an eine Vorbehandlung mit Leberemulsionen schwere degenerative Prozesse an den parenchymatösen Organen feststellen konnte, die sich allerdings, bei relativ geringer

Beteiligung der Leber, im wesentlichen auf die Niere erstreckten. Diese Veränderungen unterschieden sich zudem in nichts von den degenerativen Prozessen, welche durch die Injektion des Serums der vorbehandelten Kaninchen in neue Kaninchen erzielt werden konnten.

Es kann angesichts solcher Beobachtungen sicherlich nicht verwunderlich erscheinen, wenn Marrassini an der Spezifität der Cytotoxine zu zweifeln begann und selbst die Existenz eines eigentlichen Hepatotoxins bestreitet. Marrassini stellt dabei nicht in Abrede, daß das Serum bestimmter Versuchstiere durch die Vorbehandlung mit Lebergewebe eine erhöhte Toxizität gewinnt, läßt aber nur ein Gift allgemeineren Charakters gelten, welches dem Zerfall des Lebergewebes seine Entstehung verdankt und dann auf Leber- und Nierengewebe toxisch wirkt, wobei die stärkere Schädigung der Niere in ihrer Eigenschaft als Hauptausscheidungsorgan eine ausreichende Erklärung findet. Im Gegensatz zu anderen Autoren ist Marrassini zudem der Anschauung, daß auch die Nucleoproteide der Leber bei den homologen und heterologen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen) wiederum schwere Veränderungen an Leber und Niere auszulösen vermögen, und daß ein mit Nucleoproteiden hergestelltes Immuserum in gleicher Weise zu wirken vermag wie die Nucleoproteide selbst, wobei allerdings die Veränderungen, welche durch die Immusera hervorgerufen werden, als wesentlich hochgradiger gelten müssen. Auch diese Veränderungen, welche eine weitgehende Übereinstimmung mit den durch die Leberemulsionen bedingten degenerativen Prozessen aufweisen, hält Marrassini nicht für spezifisch im Sinne der Cytotoxinlehre, sondern glaubt vielmehr an eine Wirkung der Cytotoxine nur insofern, als sie aus der Emulsion der Organe die hochgiftigen Nucleoproteide freizumachen vermögen. Weder den Cytotoxinen noch den Nucleoproteiden glaubt Marrassini aber eine spezifische Affinität zu bestimmten Organen zuerkennen zu dürfen. Er betrachtet sie nur als Gifte von allgemeiner Wirkung, deren schädigender Einfluß sich mit Vorliebe an den Ausscheidungsorganen, und zwar hauptsächlich an der Niere zu entfalten vermag.

Entgegen den Angaben Marrassinis fehlt es andererseits aber auch nicht an Beobachtungen, welche kaum anders als im Sinne einer spezifischen Hepatotoxinwirkung gedeutet werden können, wenn auch die von manchen Mitgliedern der französischen Schule, speziell von Delezenne, behauptete strenge Spezifität der Hepatotoxine zur Zeit noch nicht als erwiesen gelten kann. Immerhin beschreibt Deutsch ein antihepatisches Serum von ziemlich elektiver Wirkung, welches er durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Leberaufschwemmung des Meerschweinchens hatte gewinnen können. Das fragliche Serum besaß die Eigenschaft, *in vitro* Leberzellen zu agglutinieren und vermochte außerdem bei wiederholter intraperitonealer Injektion kleiner Dosen eine typische Lebercirrhose zu erzeugen, während die Verimpfung großer Dosen zur Entstehung von Lebernekrosen Anlaß gab. Nach den Angaben von Deutsch war indessen auch gleichzeitig eine gewisse Einwirkung des fraglichen Serums auf Emulsionen von Kaninchenleber festzustellen gewesen, so daß die Spezifität offenbar nicht so streng gewahrt war wie bei den Seris, welche Delezenne für seine Versuche zur Verfügung gehabt hatte.

Im übrigen konnten auch Fleischmann und Davidson bei ihren experimentellen Studien mit Hepatotoxinen die Beobachtung machen, daß sich die

Affinität der künstlich gewonnenen Hepatotoxine keineswegs nur auf die Zellen des homologen Organismus erstreckt, daß vielmehr ein Übergreifen auf die Organe von Tierspezies beobachtet werden kann, die scheinbar in keinem zoologischen Verwandtschaftsverhältnis zu dem Antigenspender stehen. So berichten die genannten Forscher über die zunächst wohl auffallende Tatsache, daß ein von ihnen durch Verimpfung von Meerschweinchenleberzellen gewonnenes Immunsérum von Kaninchen, außer zu den homologen Leberextrakten, auch eine ausgesprochene Affinität zu Mäuseleberzellen erkennen ließ, während es doch mit dem Serum des Antigenspenders und auch mit den übrigen Organantigenen der Maus keinerlei biologische Beziehungen zu erkennen gab. Umgekehrt zeigte außerdem ein Immunsérum gegen Mäuseleber eine ausgesprochene Affinität zu den homologen Leberemulsionen wie auch zu den Leberzellen des Meerschweinchens, ohne aber wiederum mit den Seris der genannten Tierspezies in Reaktion zu treten.

Die Richtigkeit der Beobachtung von Michaelis und Davidson vorausgesetzt, würde es sich also hier um einen Fall von ausgesprochener Organspezifität handeln, wobei dann, ähnlich wie bei der tierischen Krystallinse, die Tatsache in Erscheinung tritt, daß funktionell gleichartige Organe auch bei Tieren, die zoologisch keineswegs als nahestehend gelten können, unter Umständen über einen gemeinsamen Receptorenschatz von beträchtlicher Stärke verfügen können. Nach den neueren Feststellungen über die sog. heterogenetischen Antigene könnte eine solche Receptorengemeinschaft zwischen den Leberzellen der Maus und des Meerschweinchens ja zudem kaum mehr etwas Befremdendes haben, zumal die beiden Tierspezies auf Grund der einschlägigen Studien, wenigstens soweit die lipoidartigen Antigene in Frage kommen, als zur selben Gruppe (Meerschweinchen-gruppe) gehörig gelten müssen.

Bemerkenswert erscheint außerdem noch die Beobachtung der beiden Autoren, wonach das fragliche Hepatotoxin, welches weder mit dem Serum noch mit Gehirn und Milz der homologen Tierspezies in Reaktion zu treten vermochte, zu der Niere wiederum eine ausgesprochene Affinität erkennen ließ, wobei sich die Schwere der Nierenschädigung kaum wesentlich von der entsprechenden Leberschädigung unterschied. Diese Beobachtungen decken sich zugleich im Prinzip mit den Angaben von Grund, wonach man eine Differenzierung der Organantigene gegenüber dem Serum verhältnismäßig leicht bewerkstelligen kann, während eine Differenzierung der einzelnen Organantigene untereinander meist auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt.

Weder die biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden noch die histologischen Methoden in ihrer zur Zeit gebräuchlichen Form scheinen also offenbar geeignet zu sein, die alte Streitfrage nach der Spezifität der eiweißartigen Leberantigene in eindeutiger Weise zu lösen. Für die letzteren Methoden besteht die Schwierigkeit einer spezifischen Abgrenzung namentlich insofern, als die Injektion von Hepatotoxinen in der Leber zwar so gut wie regelmäßig zur Entstehung schwerer albuminöser bzw. fettiger Degenerationen, sowie außerdem zur Entwicklung von Nekrosen und mitunter auch von entzündlichen Infiltrationen zu führen vermag (C. Demel und Sotti), ohne daß die fraglichen Veränderungen aber ausschließlich auf die Leber beschränkt blieben. Dabei läßt sich vielfach kaum entscheiden, ob die Giftwirkung in der Leber oder in

der meist mitbetroffenen Niere stärkere Grade erreicht hat, und wenn auch das Hepatotoxin in der Leber gleichzeitig multiple Zellneubildungen bewirkt, welche als der Ausdruck eines funktionellen reparatorischen Reizes anzusprechen sind, so vermag doch auch diese Erscheinung keineswegs unbedingt als Kriterium einer Hepatotoxinwirkung gewertet zu werden.

Ob demgegenüber der Vorschlag von Cafiero, die spezifische Wirkungsweise der Hepatotoxine auf funktionellem Wege, d. h. speziell an der Hand ihres Einflusses auf den Zuckerstoffwechsel zu prüfen, geeignet erscheint, die alte Streitfrage nach der Spezifität der Cytotoxine in eindeutiger Weise zu lösen, muß der experimentellen Forschung der Zukunft vorbehalten werden. Immerhin fehlt es nicht an Beobachtungen, wonach die Injektion solcher Organgifte geeignet erscheint, gewisse Störungen in der Funktion der geschädigten Organe hervorzurufen. Als bemerkenswert seien in dieser Hinsicht die schon mehrfach angedeuteten Befunde von Delezenne hervorgehoben, dem die Herstellung eines hepatotoxischen Serums gelang, unter dessen Einwirkung sich ein wesentlich früheres Auftreten einer alimentären Glykosurie feststellen ließ als unter normalen Verhältnissen, während gleichzeitig eine Verminderung der Harnausscheidung und endlich das Auftreten von Tyrosin und Leucin im Harn beobachtet werden konnte. Jedenfalls scheinen also doch ganz erhebliche Stoffwechselstörungen unter dem Einfluß eines Hepatotoxins in Erscheinung treten zu können, da wenigstens Bierry und Meyer, in Ergänzung der Befunde von Delezenne, die Beobachtung machen konnten, daß es unter dem Einfluß des gleichen Giftes zu einer Ausscheidung von Glucose, Lävulose und Saccharose durch den Harn kommen kann, auch wenn Saccharose allein in den betreffenden tierischen Organismus eingeführt worden war.

Leider haben diese experimentellen Studien der französischen Schule späterhin keine weitere Beachtung und demgemäß auch keine weitere Bestätigung gefunden, so daß es zunächst dahingestellt bleiben muß, ob es sich hier um gesetzmäßige Folgen der Hepatotoxinwirkung oder nur um gelegentliche Zufallsbeobachtungen handelt.

Was nun gar die Beziehungen der Lehre von den Hepatotoxinen zu den Problemen der menschlichen Pathologie, und zwar speziell zur Pathologie der Lebererkrankungen anlangt, so besteht, angesichts der widersprechenden Angaben der experimentellen Forschung, zunächst kaum eine Möglichkeit, die Ergebnisse der experimentellen Forschung den einschlägigen Problemen der menschlichen Pathologie dienstbar zu machen. Immerhin wäre es, im Hinblick auf die Beobachtungen von Bergmanns und seines Mitarbeiters Savini, denkbar, daß es unter dem Einfluß bestimmter, mit ausgedehnter Leberschädigung einhergehender Erkrankungen, wie Phosphorvergiftung usw., zur Entstehung modifizierter Antigene im Sinne von Obermeyer und Pick und, Hand in Hand damit, zu einer biologisch nachweisbaren Umstimmung des Organismus kommen könnte, wenn auch die bisher erzielten Erfolge keineswegs als sonderlich ermutigend gelten können. Vielleicht erscheint auch hier die von Sachs und Georgi inaugurierte Methode der sog. Lipoidausflockung berufen, das Dunkel zu lüften, welches zur Zeit noch über den mannigfachsten Problemen der tierischen und menschlichen Pathologie ausgebreitet liegt.

## 16. Kapitel.

Die engen Beziehungen, wie sie zwischen den Antigenen der Leber und der Niere, namentlich im Rahmen der biologischen Versuche mit Hilfe cytotoxischer Sera, vielfach in Erscheinung treten, ergeben meines Erachtens nahezu zwangsläufig die Notwendigkeit, die Frage der Nephrolysine im unmittelbaren Anschluß an das Gebiet der Hepatotoxine zu besprechen.

Bei dem Studium der antigenen Funktionen des Nierenparenchyms treten in der einschlägigen Literatur im wesentlichen zwei Arbeitsrichtungen in Erscheinung, von denen sich die eine mit der experimentellen Erzeugung von Nephrolysinen und mit der Erprobung ihrer Wirkung im Tierversuch befaßt, während die zweite Arbeitsrichtung vor allem eine Differenzierung der eiweißartigen Nierenantigene gegenüber den übrigen Organantigenen bzw. gegenüber dem Blutserum der homologen Tierspezies, mit Hilfe der modernen Eiweißdifferenzierungsmethoden, erstrebt, ohne daß es jedoch bislang einer der beiden Arbeitsrichtungen gelungen wäre, das eine oder andere der schwebenden Probleme einer endgültigen und eindeutigen Lösung zuzuführen.

Bei den spezifischen Differenzierungsversuchen der Nierenantigene spielt vor allem auch die Frage nach der Herkunft der Harneiweißkörper und die Möglichkeit einer differentialdiagnostischen Verwertung dieser Erkenntnisse, zwecks Unterscheidungen der verschiedenen Nierenerkrankungen, eine bedeutsame Rolle.

Was die Natur der Harneiweißkörper anlangt, so ist von Uhlenhuth und Schütze, Mertens u. a., auf Grund einschlägiger Untersuchungen mit Hilfe der Präcipitationsmethode, bereits darauf hingewiesen worden, daß Nephritikerharn mit Blutimmunseris zu reagieren und außerdem, bei Verimpfung auf die gebräuchlichen Versuchstiere, selbst Immunsera zu erzeugen vermögen, die mit den Serum- bzw. Bluteiweißkörpern des Harnspenders in Reaktion treten. Man hat dann aus solchen Befunden mit Recht den Schluß gezogen, daß zum mindesten ein Teil der Eiweißkörper, wie sie im Harn von nierenkranken Individuen angetroffen werden, zu den Serumeiweißkörpern in engen biologischen Beziehungen stehe, wenn auch von anderer Seite (Zülzer und Moreschi) mit Recht darauf hingewiesen werden konnte, daß eine Reaktion des Nephritikerharns mit Blutimmunseris keineswegs das Vorhandensein besonderer Eiweißkörper im Harn ausschließe, daß man also keineswegs berechtigt sei, aus den genannten Befunden den Schluß zu ziehen, daß Harneiweiß unter allen Umständen mit Blutserumeiweiß identifiziert werden dürfe.

Die Frage nach der Herkunft der Harneiweißkörper ist in neuerer Zeit namentlich von E. Küster und seiner Schülerin Eva Moritz ziemlich erfolgreich wiederaufgenommen worden. Entgegen den Gepflogenheiten anderer Untersucher haben sich Küster und Moritz bei ihren Studien mit Hilfe der gebräuchlichen biologischen Eiweißdifferenzierungsmethoden im wesentlichen auf den Nachweis der arteigenen Eiweißkomponente des Nephritikerharns beschränkt, nachdem ihnen einschlägige Untersuchungen am Menschen gezeigt hatten, daß bei intaktem Magendarmkanal recht erhebliche Mengen an unkoagulierte, artfremdem Eiweiß (bis zu 28 rohe Eier pro Tag!) verfüttert werden können, ohne daß ein Übertritt der artfremden Eiweißkörper in den Harn der betreffenden Personen nachgewiesen werden kann.

Im Rahmen ihrer einschlägigen Experimente konnten Küster und Moritz des weiteren den Beweis dafür erbringen, daß im Harn von nierenkranken Patienten außer den Serumeiweißkörpern, wie sie bereits durch die Untersuchungen von Uhlenhuth und Schütze, Mertens u. a. als sichergestellt gelten können, noch ein spezifisches Harneiweiß vorhanden ist, welches sowohl vom Serumeiweiß wie auch vom speziellen Nierenorganeiweiß biologisch differenziert werden kann. Im übrigen scheint das Auftreten dieses Harneiweißes keineswegs an schwerere Prozesse innerhalb der Niere gebunden zu sein, da es nach den Angaben der beiden Autoren auch bei leichteren funktionellen Störungen der Niere, wie sie ehemals als orthostatische Albuminurie oder als Stauungsharn bezeichnet wurden, nachgewiesen werden kann. Demgegenüber wird Serumeiweiß, wenn es überhaupt als solches zur Ausscheidung kommt, nur mit Harneiweiß vermischt ausgeschieden, wobei die Verschiedenheit der Harneiweißkörper von den Eiweißkörpern des Blutserums biologisch als sicher angesehen werden muß. Auch Niereneiweiß und Serumeiweiß müssen aber auf Grund der einschlägigen Studien als zweifellos verschieden angesehen werden, während sich eine sichere Differenzierung der Harneiweißkörper gegenüber dem Niereneiweiß nicht erzielen ließ. Im Gegensatz zu Grund u. a. konnten Küster und Moritz auch eine absolute Differenzierung von Niereneiweiß und Blutserumeiweiß keineswegs in allen Fällen durchführen, da mehrfach eine unzweideutige Reaktionsgemeinschaft zwischen den genannten Eiweißkörpern in Erscheinung trat. Küster und Moritz sind der Anschauung, daß bei diesen Ergebnissen die Individualität der jeweils zur Differenzierung verwendeten Immunsera eine wesentliche Rolle spiele, eine Auffassung, der ich, an der Hand eigener experimenteller Erfahrungen, durchaus beistimmen kann. Namentlich bei Verwendung hochwertiger Blutimmunsera wird die Differenzierung zwischen Blutserumeiweiß und den Eiweißantigenen der Niere zuweilen auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen, zumal ja die bei den Differenzierungsversuchen verwendeten Organpreßsäfte bzw. wässerigen Organextrakte durchweg Antigengemische darstellen, welche erfahrungsgemäß auch Antigenkomponenten enthalten, deren biochemische Struktur mit gewissen Bestandteilen des Serumantigens übereinstimmt. Dabei kann es sich einerseits um Serumbestandteile selbst handeln, welche bei der Extraktbereitung aus dem nur ungenügend vom Blut befreiten Organ in den Extrakt übergegangen sind, während andererseits auch Antigengruppen in Betracht kommen können, welche an dem biochemischen Aufbau des funktionellen Parenchyms der Niere selbst beteiligt sind und als die Repräsentanten der artspezifischen Struktur angesprochen werden müssen. Im allgemeinen scheinen diese artspezifisch-strukturierten Moleküle in den Organantigenen allerdings in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden zu sein, so daß ihre Anwesenheit bei den Differenzierungsversuchen in der Regel nicht weiter störend wirkt. Das gilt namentlich dann, wenn die zur Differenzierung verwendeten Immunsera mit Organextrakten selbst hergestellt werden, da bei dieser Art der Immunisierung die Wirkung der Partialantigene meist zugunsten des Hauptantigens stark in den Hintergrund tritt.

Ich möchte indessen auf Grund eigener Erfahrungen mit Nachdruck betonen, daß die Versuche, gut wirksame und für eine exakte Differenzierung der eiweißartigen Antigene brauchbare Immunsera zu gewinnen, gar häufig nicht

von dem gewünschten Erfolg begleitet sind, daß vielmehr gerade bei der Herstellung von Nierenantiseris vielfach die Beobachtung gemacht werden kann, daß die zur Immunisierung benutzten Versuchstiere entweder überhaupt ein für Präzipitation oder Komplementbindung brauchbares Serum nicht liefern, oder aber, falls die Immunisierung von Erfolg begleitet ist, ein Serum geben, bei dem ausschließlich die gegen gewisse Partialantigene gerichteten Immunkörper dominieren, während die Wirksamkeit gegen das Hauptantigen als vollkommen bedeutungslos in den Hintergrund tritt.

Aus diesen Verhältnissen heraus scheint es sich auch mehr oder minder zu erklären, daß es den verschiedensten Autoren (Grund, Küster und Moritz u. a.) bisher nicht gelungen ist, im Harn von Nephritikern Nierenbestandteile auf biologischem Wege nachzuweisen, obgleich doch, angesichts der morphologischen Zusammensetzung des Harnsedimentes bei schweren Nierenerkrankungen, die Vorstellung gerechtfertigt erscheint, daß bei hochgradigen degenerativen Prozessen in der Niere, vor allem also bei der sog. parenchymatösen Nephritis (Nephrose, Fahrs) größere Teile der schwer veränderten Nierenepithelien in gelöster Form in den Harn übergehen und dort eine antigene Funktion entwickeln können. Dabei wird allerdings die Auffassung von Küster und Moritz, daß sich die fraglichen Nierenbestandteile dem biologischen Nachweis vor allem deswegen entzögen, weil sie sich, im Verhältnis zu den sonst vorhandenen Eiweißantigenen, in so geringen Mengen vorfinden, nicht ganz von der Hand zu weisen sein. Immerhin aber dürfte die Hauptschwierigkeit darin zu suchen sein, daß die zahlreichen Versuche, ein spezifisches, streng auf die funktionellen Bestandteile des Nierenparenchyms, d. h. also auf die Epithelien der verschiedenen Nierenabschnitte eingestelltes Immuserum zu gewinnen, trotz der gegenteiligen Angaben verschiedener französischer Autoren, praktisch als gescheitert gelten müssen.

Dabei kann es im übrigen, angesichts der neueren Forschungsergebnisse über die heterogenetischen Antigene, keinem Zweifel unterliegen, daß schon unter physiologischen Verhältnissen ein Übergang bestimmter Nierenantigene in den Harn als sicher gelten darf, wodurch auch die Auffassung einer vermehrten Ausscheidung unter pathologischen Verhältnissen eine ganz gewichtige Stütze erhält. Diese Beobachtung gilt allerdings zunächst nur für ganz bestimmte Tierespezies, wie Meerschweinchen, Hund, Pferd usw., auch handelt es sich, nach den Beobachtungen von Dörr und Pick, sowie nach den Feststellungen von Friedberger und seinen Mitarbeitern (Poor und Suto), um jenes ganz spezielle, zu den lipoidartigen Substanzen gehörige Antigen, welches sich ohne Zweifel auch in der Niere der fraglichen Tierespezies in größerer Menge nachweisen läßt und die Eigenschaft besitzt, im Kaninchenorganismus die Ausbildung von Hämolytinen gegen Hammelblut anzuregen.

Gerade hinsichtlich dieses lipoidartigen Antigens möchte ich indessen, auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen, hervorheben, daß seine Anwesenheit in den meisten Fällen die Herstellung präzipitierender und komplementbildender Antisera ganz erheblich erschwert und selbst gänzlich unmöglich macht. Man kann bei den Immunisierungsversuchen mit den Nierenantigenen der genannten Tierespezies immer und immer wieder die Beobachtung machen, daß die Entwicklung eines meist hochwertigen hämolytischen Amboceptors gegen

Hammelerythrocyten als der einzige, sicher erkennbare Immunisierungseffekt in Erscheinung tritt.

Immerhin kann aber die experimentell erwiesene Anwesenheit dieser lipidartigen Nierenantigene als ein Beweis dafür aufgefaßt werden, daß ein Übergang gelöster Antigene in den Harn im Bereiche der Möglichkeit liegt, und man wird demnach auch die Möglichkeit eines Überganges eiweißartiger Antigene nicht mehr ohne weiteres von der Hand weisen dürfen.

Was nun gar die Nutzenanwendung betrifft, welche aus den Befunden von Uhlenhuth und Schütze, Küster und Moritz, Mertens u. a. gezogen werden könnte, so müssen die Ergebnisse in bezug auf die verschiedensten Probleme der Nierenpathologie heute zweifellos als recht dürftig und höchst problematisch bezeichnet werden. Auch Küster und Moritz weisen mit Recht darauf hin, daß es bisher nicht gelungen ist, klinisch verwertbare Schlüsse aus den experimentellen Ergebnissen zu ziehen. Vor allem hat sich die Hoffnung als trügerisch erwiesen, daß es möglicherweise mit Hilfe des dem Harn von parenchymatösen Nephritiden entstammenden Albumens gelingen könnte, ein Präcipitin zu erzeugen, mit dessen Hilfe eine Differenzierung rein funktioneller Nierenerkrankungen auf der einen und schwerer organischer Veränderungen auf der anderen Seite erfolgreich durchgeführt werden könnte. Selbst hinsichtlich der Genese des Harneiweißes haben die experimentellen Studien der verschiedenen Autoren eine endgültige Entscheidung nicht zu bringen vermocht, wenn es heute auch als sicher gelten kann, daß es sich bei der Ausscheidung des Albumens in den Harn nicht einfach um ein Undichtwerden des Nierenfilters gegen Blutserum handelt, daß vielmehr wesentlich kompliziertere Vorgänge dabei eine Rolle spielen müssen und daß, angesichts des Nachweises eines spezifischen Harneiweißkörpers, sogar an die Möglichkeit gedacht werden muß, daß das in den Harn ausgeschiedene Eiweiß durch die Nierenpassage zu einem Eiweißkörper sui generis geworden ist. Immerhin handelt es sich aber auch im letzteren Falle um körpereigenes, wenn auch vielleicht infolge der pathologischen Lebensvorgänge erheblich modifiziertes Eiweiß, über dessen biologische Beziehungen zu den spezifischen Niereneiweißkörpern die Akten indessen auch heute noch nicht als abgeschlossen gelten können. Sicherzustehen scheint, angesichts der experimentellen Studien von Küster und Moritz, nur das eine, daß das auf normalem Wege eingeführte Nahrungseiweiß als die Quelle des Harneiweißes praktisch, wenigstens bei den Karnivoren, kaum jemals ernstlich in Frage kommt.

Nach dem übereinstimmenden Urteil zahlreicher Forscher erschöpft sich die antigene Funktion des Nierenparenchyms indessen keineswegs in der doch zweifellos vielfach recht problematischen Fähigkeit, innerhalb des heterologen tierischen Organismus die Entwicklung von Präcipitinen oder ähnlich garteten Antistoffen anzuregen. Vielmehr besitzt auch das Organparenchym der Niere, ähnlich wie das spezifische Gewebe anderer parenchymatöser Organe, die Fähigkeit, im tierischen Organismus mehr oder weniger spezifisch eingestellte Cytotoxine, die sog. Nephrolysine, auszulösen, Immunkörper, denen manche Autoren sogar eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Nierenerkrankungen zuerkennen zu müssen glauben.

Nach den einschlägigen Angaben der Literatur (Ascoli und Figari, Nefedieff u. a.) gelingt es, durch parenterale Zufuhr von Preßsäften und wässerigen



Extrakten von Nieren der verschiedensten Tierspezies bei den gebräuchlichen Laboratoriumversuchstieren, vor allem beim Kaninchen, eine mächtige Nephrolysinbildung anzuregen, wobei allerdings gleichzeitig hervorgehoben werden muß, daß nur verhältnismäßig wenige Versuchstiere die Vorbehandlung reaktionslos vertragen. Um spezifische, ausschließlich durch das Nierengewebe bedingte Störungen handelt es sich dabei indessen nicht, sondern höchstens um einen Spezialfall jener, schon mehrfach an anderer Stelle erwähnten primären Toxizität der Organextrakte, welche in besonders schweren Fällen zur Entstehung der proteinogenen Kachexie führen kann.

Was die spezifische Wirkung dieser immunisatorisch gewonnenen Nephrolysinen anlangt, so besteht leider auch hier zunächst keine Möglichkeit, diese Wirkung etwa mit Hilfe gebräuchlicher Reagensglasmethoden zu studieren, nur das Tierexperimente vermag gewisse, zum Teil leider recht wenig eindeutige Aufschlüsse über die Wirkungsweise der fraglichen Nephrolysinen zu geben. Im allgemeinen kann es allerdings als feststehend gelten, daß diese immunisatorisch gewonnenen sog. Heteronephrolysinen gegenüber der Tierspezies, deren Niere zur Immunisierung Verwendung gefunden hatte, eine hochgradige Toxizität entfalten. Bei geeigneter Dosierung stehen dabei unzweifelhaft Erscheinungen im Vordergrund, welche auf eine schwere Schädigung des Ausscheidungsorgans schließen lassen. Jedenfalls gelingt es z. B. bei Hunden, durch Vorbehandlung mit einem gut wirksamen Heteronephrolysin, nach einer Latenz von ca. 4—8 Tagen, eine intensive Albuminurie (bis zu 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Eiweiß) mit Hämaturie und Cylindrurie hervorzurufen, die sich über Wochen und selbst über Monate hinziehen kann. Eine deutliche Schädigung des Allgemeinbefindens geht dabei, nach den einschlägigen Angaben der Autoren (Ascoli und Figari u. a.), mit den genannten Symptomen Hand in Hand, ohne daß jedoch Ödeme oder urämische Erscheinungen zur Beobachtung gekommen wären. Die Allgemeinwirkung der Nephrolysinen kann vor allem auch dadurch in Erscheinung treten, daß sich die nephrotoxischen Sera als höchst schädlich für das Zentralnervensystem erweisen und unter Umständen sogar imstande sind, bei geeigneter Applikation den Tod der Versuchstiere unter schweren nervösen Erscheinungen hervorzurufen. Die von den Heteronephrolysinen hervorgerufenen Erscheinungen weisen indessen, wie aus den verschiedenen, einschlägigen Arbeiten hervorgeht, kein einheitliches Gepräge auf, da die Nephrolysinen teils krampferregend, teils paralyisierend und depressorisch zu wirken vermögen. Die Vorbedingungen und die Ursachen für die Verschiedenheit der Nephrolysinwirkung bedürfen indessen noch einer weiteren Aufklärung. Vor allem scheint der Applikationsmodus von wesentlicher Bedeutung für die unterschiedliche Wirkung der Nephrolysinen zu sein, wenn auch die individuelle Wirksamkeit der jeweils verwendeten Immunsere für die Art der ausgelösten Erscheinung wesentlich ins Gewicht fällt. Bei subduraler oder intravenöser Einführung des Nephrolysinen stehen in der Regel nervöse Erscheinungen bzw. Zirkulationsstörungen im Vordergrund des Krankheitsbildes, während spezifische Nierenschädigungen im wesentlichen im Anschluß an die subcutane Applikation des Giftes zur Beobachtung kommen. Gerade die subcutane Applikation bedingt im allgemeinen einen stärker protrahierten Verlauf der Erkrankung und gibt somit auch Gelegenheit zu speziellen Nierenschädigungen, über deren Art und Umfang die Angaben der verschiedenen Arbeiten allerdings

erheblich voneinander abweichen. Die intravenöse Injektion enthält demgegenüber die Möglichkeit einer Neutralisation des Giftes innerhalb der Blutbahn, wo es stets auf verwandte Partigene stößt, und birgt dadurch auch gleichzeitig die Unmöglichkeit in sich, gegebenenfalls das Gift an das spezielle Organ heranzubringen.

Die Nephrolysine repräsentieren also, neben ihren toxischen Wirkungen auf Zirkulationssystem und Niere, auch echte Nervengifte und es ist deshalb von Ascoli und Figari die Frage aufgeworfen worden, ob das Nephrolysin eine einheitliche Substanz von so verschiedenartiger Wirksamkeit darstellt, oder ob es sich bei dem Nervengift um eine selbständige Komponente des Nephrolysins handelt. Es ist dabei mit Recht darauf hingewiesen worden, daß die neurotoxische Wirkung des Nephrolysins auch für die menschliche Pathologie bedeutsam erscheint, da die nervösen Erscheinungen bekanntlich auch im klinischen Bilde der Nephritis, wo sie als Urämie zusammengefaßt werden, eine wesentliche Rolle spielen. Es wird in diesem Zusammenhange mit Recht die Frage aufgeworfen, ob es richtig ist, die Urämie in direkte Abhängigkeit von der lokalen Läsion der Niere und der dadurch bedingten Retention von Stoffwechselprodukten zu bringen und sie also lediglich als Folge ungenügender Ausscheidung durch die erkrankte Niere zu betrachten, zumal es doch erfahrungsgemäß Anurie ohne Urämie und Urämie ohne Retention gibt.

Es wird dabei von seiten der verschiedensten Autoren mit dem Gedanken gespielt, daß möglicherweise auch bei der Urämie, wie sie im Anschluß an schwere Nierenschädigungen zu entstehen pflegt, eine ursächliche Bedeutung von Nephrolysinen, und zwar speziell von Autolysinen, ins Auge gefaßt werden müsse, zumal doch ein gewisser Parallelismus zwischen den konvulsiven und komatösen Zuständen bei der Urämie und bei der experimentellen Wirkung des Nephrolysins nicht von der Hand gewiesen werden könne. Ja, Ascoli und Figari glauben sich, angesichts der experimentellen Tatsachen und klinischen Erfahrungen, sogar zu der Auffassung berechtigt, daß, „ebenso wie der chronische Charakter vieler Nephritiden mit der Bildung von Autonephrolysinen, wie wenigstens in vielen Fällen die nephritische Drucksteigerung im arteriellen System mit der kardiovaskulären Wirkung der Nephrolysine in Zusammenhang zu bringen sei, so auch eine Reihe der unter dem Begriff der Urämie subsumierten Zufälle durch die neurotoxische Komponente der Nephrolysine ausgelöst werden dürfte.“

Es braucht wohl kaum besonders betont zu werden, daß sich Ascoli und Figari angesichts der geringen Erfolge, welche das Studium der Autocytotoxine bislang zu zeitigen vermochte, zunächst wohl doch noch auf recht hypothetischem Boden befinden, wenn auch manche experimentelle Befunde eine Deutung im Sinne der genannten Autoren zuzulassen scheinen. Jedenfalls wird übereinstimmend von den verschiedensten Autoren (Nefedieff, Ascoli und Figari u. a.) berichtet, daß auch die einseitige Uretherligatur und selbst ein verhältnismäßig harmloser Eingriff, wie die Nephrektomie, zur Entwicklung eines Serums führen können, welches bei fremden Tieren zur Entstehung von gleichen Erscheinungen führt, wie die Einspritzung eines Heteronephrolysins. Im letzteren Fall erstreckt sich allerdings die Wirksamkeit nur auf die Spezies des operierten Tieres, eine Erscheinung, die wohl im Sinne einer Isonephrolysinbildung gedeutet werden

dürfte. Ein solches Serum ruft dann bei anderen Tieren der gleichen Spezies schwere Nierenschädigungen hervor, die mit den durch heterologe Seren erzeugten völlig übereinstimmen. Dabei bestehen bei stark wirksamen Seren ausgeprägte Parenchymveränderungen und daneben noch interstitielle Veränderungen, welche letztere bei schwach wirksamen Seren überhaupt im Vordergrund stehen. Auch das isotoxische Serum zeigt im übrigen, in gleicher Weise wie das Heterotoxin, eine ausgesprochen hämolytische Wirkung, ohne daß jedoch eine Übereinstimmung in der anatomischen Wirkung der echten, mit Blutkörperchen gewonnenen hämotoxischen und der nebenbei hämolytisch wirkenden nephrotoxischen Sera bestünde.

Was die Entstehung eines solchen Isonephrolysins anlangt, so entsteht es offenbar durch die Resorption der durch die Unterbindung zugrunde gehenden Nierensubstanzen, wobei das Serum um so wirksamer wird, je längere Zeit seit der Unterbindung des Urethers verflissen ist. Immerhin ist auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß das Serum auch durch die Retention der sonst durch die gesunden Nieren ausgeschiedenen Substanzen toxisch zu werden vermag.

Im übrigen scheint die Unterbindung und Zerstörung der körpereigenen Niere auch für das intakt gebliebene homologe Organ keineswegs immer indifferent zu bleiben, da von den verschiedensten Seiten berichtet wird, daß solche Tiere mit einseitiger Nierenabklemmung ziemlich häufig, wenn auch nicht regelmäßig, Eiweiß im Harn aufweisen, eine Erscheinung, die dann als der Ausdruck einer Autonephrolysinwirkung gedeutet wird.

Auffallenderweise besteht bei den Tieren mit einseitiger Ligatur des Urethers, trotz des kurzen Krankheitsverlaufes, verhältnismäßig häufig eine auffallende Vergrößerung des Herzens, namentlich des linken Ventrikels, was darauf hinweist, daß mit der Entwicklung der hypothetischen Iso- und Autonephrolysine auch die Bildung einer toxischen Substanz Hand in Hand geht, welche, ähnlich wie bei den Heteronephrolysinen, die Zirkulation so erheblich zu beeinflussen vermag, daß es zu einer erheblichen Zirkulationsstörung und im Anschluß daran zu einer ausgesprochenen Herzhypertrophie kommt.

Dabei muß indessen die Frage, ob es bei Resorption von körpereigenem Nierengewebe überhaupt zur Ausbildung von Autonephrolysinen und damit, gewissermaßen infolge eines „immunisatorischen Kurzschlusses“ (Rössle), zu einem circulus vitiosus gegenüber der gesunden Niere kommt bzw. kommen kann, auch heute noch nicht als eindeutig beantwortet gelten, wenn auch auf Grund einschlägiger Experimente nicht von der Hand gewiesen werden kann, daß die Resorption körpereigenen Nierengewebes zu erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens und, Hand in Hand damit, zu schweren Veränderungen der wichtigsten Organe, vor allem der Niere, zu führen vermag, und daß selbst eine Anaphylaktisierung des tierischen Organismus durch körpereigenes Nierengewebe denkbar erscheint (Hertle und Pfeiffer). Als eindeutig können indessen auch die letztgenannten Versuche von Hertle und Pfeiffer, welche sich zudem einer Bestätigung von anderer Seite (Ranzi u. a.) nicht erfreuen konnten, nicht gelten, was angesichts der Unsicherheit, welche das Symptomenbild des anaphylaktischen Shocks aufweist, auch gar nicht sonderlich befremden kann. Zudem scheinen ja die Befunde von Hertle und Pfeiffer, die sich im

wesentlichen auf das von anderer Seite erheblich beanstandete Kriterium des Temperatursturzes stützen, keine Allgemeingültigkeit zu besitzen, da die experimentellen Anaphylaktisierungsversuche nur bei Meerschweinchen, nicht aber in gleicher Weise beim Kaninchen, zu dem erhofften Erfolg geführt hatten.

Was dann gar die Nutzenanwendung der experimentell gewonnenen Befunde auf die menschliche Pathologie anlangt, so muß es zunächst dahingestellt bleiben, ob die im Tierexperiment erhobenen Befunde *mutatis mutandis* auf den Menschen übertragen werden können. Zweifellos kommt ja auch der menschliche Organismus unter den verschiedensten Voraussetzungen, sei es bei traumatischen oder ischämischen Zerstörungen von Organewebe, sei es bei Lösung von Parenchymteilen im Verlauf chronischer Organerkrankungen (Nieren- oder Leberleiden), in die Lage, körpereigenes Gewebe zu resorbieren, wodurch dann der Organismus Gefahr laufen würde, durch die Ausbildung von Autoantikörpern möglicherweise jenen *circulus vitiosus* zu schaffen, wie er uns z. B. bei den Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie, zur Zeit als einziges, sicher bekanntes Phänomen von Autoantikörperbildung, entgegentritt. Für andere Erkrankungen kann dieser Beweis, wie schon mehrfach betont wurde, indessen keineswegs als erbracht gelten, und die Behauptung von Fiessinger, wonach solche cytolytische Antikörper auch bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Organerkrankungen, namentlich bei Leberleiden, gefunden werden sollen, kann zum mindesten keine Allgemeingültigkeit beanspruchen.

Auch wenn der Organismus zur Einschmelzung und Resorption körpereigenen Gewebes gezwungen wird, scheinen die Voraussetzungen für eine solche Autoimmunisierung des Organismus mit anschließendem „immunisatorischem Kurzschluß“, keineswegs immer gegeben zu sein, zumal es als feststehend gelten kann, daß die resorbierten Stoffe keineswegs in allen Stadien ihres Abbaues ihren Antigencharakter behalten, daß vielmehr nur ganz bestimmte, im Rahmen der sterilen Autolyse entstehende Abbaustoffe diesen Antigencharakter beizubehalten vermögen (Rössle). Zudem scheint auch keineswegs jede Veränderung, wie sie an den Organgeweben des Körpers vor sich zu gehen vermag, imstande zu sein, die körpereigenen Zellen zu Antigenen zu stempeln (Rössle), da nur gewisse Abbaustufen, speziell die sog. Metantigene (Centanni), die Voraussetzungen für eine Autoimmunisierung erfüllen zu können scheinen. Vorbedingung wird allerdings auch hier die Möglichkeit sein, daß sich die Antigenwirkung in einem gewissen Stadium der sterilen Autolyse wird entwickeln können, da mit zunehmender Autolyse erfahrungsgemäß auch der Antigencharakter der Abbaustufen mehr und mehr verloren geht.

Im übrigen vermag sich der tierische und menschliche Organismus gegen die Gefahr des „immunisatorischen Kurzschlusses“ offenbar auch noch auf humoralem Wege, d. h. durch die Ausbildung sog. Anticytotoxine, welche die spezifische Cytotoxinwirkung innerhalb des Organismus zu neutralisieren vermögen, zu schützen. So kann es z. B., auf Grund experimenteller Studien an Hunden, als feststehend gelten, daß eine Vorbehandlung mit inaktiven Heteronephrolysinen die Tiere vielfach gegen eine Wirkung von aktiven Nephrolysinen zu schützen vermag. Auch erwärmtes oder natives Serum von Hunden, die eine Heteronephrolysinvergiftung überstanden haben, hemmt, bei Vermischung mit frischem Heteronephrolysin, die Wirkung des letzteren entweder vollkommen, oder be-

dingt wenigstens einen stark verzögerten Ablauf der Vergiftung. Auffallenderweise ist die Wirkung der fraglichen Sera offenbar eine rein prophylaktische, da eine bereits im Gang befindliche Nephrolysinvergiftung, soweit sie wenigstens auf einer Heteronephrolysinwirkung beruht, nachträglich nicht mehr beeinflußt werden kann.

Manche Autoren glauben die prophylaktische Wirkung des Serums von Rekonvaleszenten, bzw. des inaktivierten Heteronephrolysin, auf eine Antinephrolysinwirkung zurückführen zu müssen und sehen in der Entstehung des Antilysin auch eine Erklärung dafür, warum einseitig operierte Tiere nicht immer albuminurisch werden und warum es außerdem verhältnismäßig so schwer fällt, hochwertige isolytische Sera zu gewinnen. Ja, selbst die Remissionen und das Wiederaufflackern der Prozesse bei den mit Nephrolysin behandelten Tieren werden von manchen Autoren, speziell von Ascoli und Figari, in einen ätiologischen Zusammenhang mit dem Antilysin gebracht, ohne daß es jedoch der experimentellen Forschung bislang gelungen wäre, diese Anschauungen ihres rein hypothetischen Charakters zu entkleiden.

Ich möchte mich damit einer weiteren Form der Cytotoxine zuwenden, welche uns bereits im Rahmen der Allgemeinwirkung der verschiedensten Cytotoxine, speziell allerdings im Zusammenhang mit der Nephrolysinwirkung, entgegengetreten sind. Es handelt sich um die „spezifischen Neurotoxine“, welche auf das zur Vorbehandlung verwendete nervöse Organ abgestimmt sind und nur in einem sehr lockeren Zusammenhang mit der sog. neurotoxischen Komponente der verschiedenen Organsera zu stehen scheinen. Auch hämolytische und hepatotoxische Sera lassen bekanntlich eine ausgesprochene neurotoxische Komponente erkennen, die allerdings, nach den Angaben der französischen Schule (Brierry, Petit und Schäffer), in Wegfall kommen soll, wenn die fraglichen Sera mit den Nucleoalbuminen der betreffenden Organe bereitet werden.

Auch für den Nachweis der „spezifischen Neurotoxine“ kommt im wesentlichen das Tierexperiment in Frage, für dessen Ausfall die Auswahl geeigneter Versuchstiere und die Ausschaltung von Nebenwirkungen von weittragender Bedeutung erscheint, obgleich auch dann die Beurteilung der Symptome zuweilen erhebliche Schwierigkeiten verursachen kann (Armand Delille, Goldbaum u. a.). Am geeignetsten erwiesen sich Kaninchen, Meerschweinchen, Hammel und Hunde, obgleich von einem Teil dieser Tiere die Vorbehandlung mit Nervensubstanz offenbar sehr schlecht vertragen wird und oft schon nach mehreren Injektionen zu einer tödlich endenden proteinogenen Kachexie führt (Armand Delille). Meerschweinchen scheinen im allgemeinen die Vorbehandlung am besten zu vertragen und auch ausreichend toxische Sera zu liefern, als deren wesentlichste wirksame Substanz das Neurolysin in Frage kommt, während agglutinierende und präcipitierende Substanzen für Nervengewebe nicht beobachtet werden konnten.

Was die Wirkung des neurotoxischen Serums anlangt, so steht sie offenbar im Zusammenhang mit einem geeigneten Applikationsmodus, wobei nur die intracerebrale Einspritzung kleiner Dosen des toxischen Serums als Methode der Wahl in Frage kommt. Es braucht angesichts dieser besonderen Art der Applikation in ein so empfindliches Organ, wie es das Zentralnervensystem darstellt, wohl nicht besonders betont zu werden, daß die aus der Impfung resultierenden

Symptome nur mit denkbar größter Vorsicht beurteilt werden dürfen, zumal auch entsprechende Dosen von Normalserum vielfach einer gewissen Toxität nicht zu entbehren scheinen. Andererseits darf aber auch nicht außer acht gelassen werden, daß eine direkte Injektion des Toxins in das Organ der Vorbehandlung eine gewisse Sicherheit dafür gewährt, daß die spezifische Wirkung nicht durch eine unerwünschte Interferenz von verwandten Antigenen, wie dies bei einem anderen Applikationsmodus zu gewärtigen ist, wesentlich abgeschwächt wird.

Nach dem übereinstimmenden Urteil verschiedenster Autoren (Armand Delille, Goldbaum u. a.) scheinen die neurotoxischen Sera für diejenige Tierart, deren Nervensubstanz zur Immunisierung diene, durchaus spezifische Eigenschaften zu besitzen, wenn auch hervorgehoben werden muß, daß es bislang nicht gelungen ist, für die verschiedenen funktionell differenzierten Teile des Zentralnervensystems jeweils spezifische Sera herzustellen (Goldbaum).

Die Wirkung des neurotoxischen Serums beginnt, nach den einschlägigen Beobachtungen (Armand Delille, Goldbaum u. a.) am Hund, meist erst 15—30 Minuten nach der Injektion und tritt dann zunächst in Form einer zunehmenden Somnolenz in Erscheinung, die sich bis zur völligen Teilnahmslosigkeit steigert und dann in der Regel nach kürzerer oder längerer Zeit durch heftige tonische und klonische Krämpfe abgelöst wird. Meist geht ein solcher Anfall, der auch von expiratorischen Krämpfen begleitet sein kann und gelegentlich auch zur Atemstockung führt, schon nach kurzer Zeit vorüber, um dann in der Regel bald von einem neuen Anfall abgelöst zu werden. Allmählich entwickelt sich dann, unter mehrfacher Wiederholung der Anfälle, ein tiefes Koma, welches im allgemeinen 24 Stunden nach der Injektion tödlich endet, wobei der Tod infolge eines von starkem Temperatursturz begleiteten Herzkollapses eintritt. Bei manchen Tieren ist der Verlauf der Intoxikation wesentlich stürmischer und setzt gleich mit heftigen Krämpfen ein, doch fehlt es auch wiederum nicht an Beobachtungen, wo der Übergang von Somnolenz zum Koma und selbst zum tödlichen Ausgang vollkommen ohne Krämpfe erfolgt. Alles in allem handelt es sich also um ein Krankheitsbild, welches stark an die experimentelle Anaphylaxie erinnert und bei ausreichender Giftdosis auch so gut wie regelmäßig einen letalen Ausgang herbeiführt. Ist in einzelnen Fällen die Intoxikation nicht stark genug, so können sich die Tiere nach den Anfällen auch ausnahmsweise wieder erholen.

Anatomisch zeigt das Zentralnervensystem solcher an den Folgen einer Neurotoxinvergiftung verendeter Tiere in ganzer Ausdehnung der Pia eine starke Hyperämie, die teilweise den Charakter ausgedehnter Ecchymosen aufweist und besonders an der Basis des Gehirns, „wo Bulbus und Protuberanz förmlich in Blut schwimmen (Armand Delille)“, auffallend stark entwickelt ist. Dabei besteht gleichzeitig, ebenfalls vorwiegend an der Basis lokalisiert, ein Ödem der Pia, und auch die Gehirnwindungen selbst zeigen ausgesprochene punktförmige Blutungen.

Nach den Angaben von Armand Delille, dem wir die umfassendsten Studien auf diesem Gebiete verdanken, ist eine schwerere Störung in der Topographie der nervösen Zentren weder makroskopisch, noch mikroskopisch festzustellen. Die bemerkenswerteste Veränderung ist die Hyperämie, die, sowohl

in den Meningen, wie auch in dem eigentlichen nervösen Gewebe, von einer extremen Erweiterung der Gefäße begleitet ist. Ferner bestehen da und dort kleine interstitielle Blutungen, an deren Oberfläche sich Leukocytenanhäufungen befinden, und außerdem ist auch in den Maschen der Pia, neben den bereits erwähnten, makroskopisch erkennbaren, Hämorrhagien, noch eine echte leukocytaire Infiltration festzustellen, an deren Entstehung sich vorwiegend polynucleäre Leukocyten beteiligen, wenn auch da und dort mittlere und große Mononucleäre nachgewiesen werden können.

Was dann die cellulären Veränderungen an den spezifischen Nervenzellen des Gehirns anlangt, so finden sich solche besonders ausgesprochen an den großen Pyramidenzellen der motorischen Ganglien. An ihnen lassen sich, bei Verwendung der Nisselfärbung, ausgesprochene Zeichen von Chromatolyse erkennen, wobei ein Teil der Zellen sogar mehr oder weniger starken körnigen Zerfall aufweist. Dicht an die zerfallenden Zellen angelagert, sieht man dabei stark gefärbte Rundzellen, ohne daß jedoch von einer eigentlichen Neuronophagie gesprochen werden könnte (Armand Delille).

Besonders stark erscheinen die cellulären Veränderungen an den motorischen Kernen des Bulbus, wo die großen motorischen Ganglien der Gehirnnerven, speziell des Hypoglossus, des Okulomotorius und des Facialis, schwerste chromatolytische Veränderungen aufweisen. Die Zellen sind fast durchweg völlig zerstört und befinden sich in körniger Auflösung, wobei selbst die Kerne nur verschwommene Konturen erkennen lassen und nur der Nucleolus seine gute Färbbarkeit beibehält.

Nach der Ansicht von Armand Delille, Goldbaum u. a. handelt es sich dabei um durchaus spezifische Veränderungen, welche auf die Wirkung des neurotoxischen Serums zurückgeführt werden müssen. Kontrollimpfungen mit normalem Meerschweinchenserum riefen jedenfalls keinerlei auch nur annähernd ähnliche Veränderungen hervor und man wird deshalb, mangels eines experimentellen Gegenbeweises, die Auffassung der genannten Autoren, daß es sich bei ihren Versuchen um ein Cytotoxin von spezifischer Wirkung auf die zur Vorbehandlung verwendete Nervensubstanz, d. h. also um ein echtes Neurotoxin, gehandelt habe, nicht ohne weiteres von der Hand weisen dürfen. Ob es sich dabei allerdings lediglich um eine besonders günstige Einzelbeobachtung oder um eine Feststellung von allgemeiner Gültigkeit gehandelt hat, wird auch hier erst die weitere experimentelle Forschung zu entscheiden vermögen.

Was die übrigen Cytotoxine anlangt, so kann ich mich hier, angesichts des relativ geringen Interesses, welches die experimentelle Forschung denselben bislang entgegenbrachte, und namentlich im Hinblick auf die geringen Ergebnisse, welche die experimentellen Studien in dieser Richtung bisher gezeitigt haben, im allgemeinen ziemlich kurz fassen.

Auch mit Hilfe von Nebennierensubstanz gelingt, nach den Angaben verschiedener Autoren (Nefedieff, Dilla - Dida), die Herstellung eines cytotoxischen Serums, doch muß es zunächst zweifelhaft erscheinen, ob es möglich ist, mit Hilfe der Nebennierensubstanz ein Serum herzustellen, welches auch in vivo eine spezifische Affinität zur Nebenniere besitzt. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen bei den übrigen Cytotoxinen springt auch bei diesen Seren die hämotoxische Komponente, welche sich gegen die Erythrocyten des Neben-

nierenspenders richtet, wieder am stärksten ins Auge. Dabei muß für die Entstehung des Hämotoxins nicht etwa die geringe Beimischung an Erythrocyten, sondern vielmehr ein im Nebennierengewebe selbst enthaltenes Partialantigen von ähnlichem Charakter verantwortlich gemacht werden, wie es uns schon bei den übrigen Organantigenen entgegengetreten ist (Abbott). Vielfach scheint diese hämotoxische Wirkung der Nebennierenantisera zudem die einzige nachweisbare Wirkung der fraglichen Sera zu sein, da die Entfernung des hämolytischen Amboceptors in den meisten Fällen die Toxizität der Sera aufzuheben vermag. Im allgemeinen dürfte es sich also bei der Immunisierung mit Nebennierensubstanz um eine Überproduktion von gewissen Partialreceptoren handeln, welche die Nebennierenantisera von vorneherein ihres spezifischen Charakters entkleiden.

Im Gegensatz zu Abbots Befunden dürfte indessen eine gewisse Spezifität der gegen Nebennierensubstanz gerichteten Cytotoxine wohl doch nicht in Abrede gestellt werden, wenn anders die Befunde von Levi Dilla - Dida, wonach eine unterschiedliche Wirkung von Mark- bzw. Rindenantisera angenommen werden müßte, auch von anderer Seite eine experimentelle Bestätigung finden sollten. Die unterschiedliche Wirkung dieser Sera käme dabei sowohl *in vitro* wie *in vivo* in Frage, wobei, speziell *in vivo*, bald die Rindensubstanz, bald die Marksubstanz, je nach Art des verwendeten Serums, als die anatomisch stärker betroffene erscheine. Von einer streng spezifischen Wirkung der fraglichen Cytotoxine kann aber auch in den Versuchen von Dilla - Dida keine Rede sein, da sich auch die übrigen Organe nicht frei von Veränderungen erwiesen. Dabei standen Gefäßveränderungen, und zwar im wesentlichen Gefäßerweiterungen, im Vordergrund des anatomischen Bildes. Auch von Dilla - Dida wird im übrigen die hämolytische Eigenschaft der Nebennierenantigene hervorgehoben, wobei allerdings die Nebennierenrinde als ätiologischer Faktor die wesentlichere Bedeutung beanspruchen soll. Eine experimentelle Bestätigung der Befunde von Dilla - Dida liegt bis heute leider nicht vor. Ihre Bestätigung würde aber immerhin, mit dem Nachweis eines für jeden Teil spezifischen Serums, zugleich auch einen neuen biologischen Beweis für die Selbständigkeit der beiden Teile und zugleich für die überwiegende Bedeutung der Marksubstanz gegenüber der Rindensubstanz, im Sinne von Dilla - Dida, zu erbringen vermögen.

Günstigere Ergebnisse hinsichtlich der Spezifität der mit Nebennierensubstanz gewonnenen Cytotoxine sollen sich angeblich (Sartirana) dann erzielen lassen, wenn die Immunisierung der Versuchstiere außer mit Nebennierensubstanz auch gleichzeitig mit den Erythrocyten des Nebennierenspenders erfolgt. Hier soll dann, infolge eines immunisatorischen Antagonismus zwischen Nebennierenextrakt und Erythrocyten, ein Cytotoxin entstehen, welches eine allerdings schwache, aber spezifische cytotoxische Wirkung auf Nebennierenelemente zu entfalten vermag, ohne aber gleichzeitig eine hämotoxische Nebenwirkung erkennen zu lassen (Sartirana). Völlig frei von Nebenwirkungen scheinen im übrigen auch die cytotoxischen Sera von Sartirana nicht gewesen zu sein, da auch die Elemente des Zentralnervensystems, und zwar vielfach offenbar noch deutlicher als das Nebennierengewebe selbst, durch die fraglichen Cytotoxine angegriffen wurden. Die Herstellung neurotoxisch wirkender Sera scheint sich also, außer mit Nierensubstanz, auch mit Hilfe der Gewebselemente der Neben-



niere bewerkstelligen zu lassen, wobei wiederum eine Simultanimpfung mit den Erythrocyten des Nebennierenspenders die immunisatorische Wirkung des Hauptantigens erheblich zu stimmulieren vermag.

Außer den Gewebs-elementen der Nieren und Nebennieren enthält auch das Schilddrüsenparenchym ein Partialantigen, welches den entsprechenden cytotoxischen Seris einen ausgesprochen neurotoxischen Charakter zu verleihen mag (Sartirana). So entstand, z. B. durch die Verimpfung von Hundeschilddrüse, ein Serum mit toxischer Wirkung auf das Nervensystem und gleichzeitig auf die Schilddrüse des homologen Spenders. Auffallenderweise griff dieses Serum aber auch gleichzeitig auf das Nervensystem des Meerschweinchens über, ohne jedoch gleichzeitig eine Affinität gegenüber der Schilddrüse der letztgenannten Tierspezies erkennen zu lassen.

Diese Befunde erscheinen zunächst um so merkwürdiger, als wir hier eine scheinbare Durchbrechung des sonst verhältnismäßig gut gewahrten Prinzips der Artspezifität vor uns zu haben. Wenn wir uns aber daran erinnern, daß Hund und Meerschweinchen einer Tiergruppe angehören, deren Körpergewebe, wenigstens zum Teil, gemeinsame, den Lipoiden bzw. Lipoideiweißverbindungen zugehörige Antigene enthalten, so wird uns ein solches Übergreifen des mit Hundeschilddrüse gewonnenen Cytotoxins auf das Nervensystem des Meerschweinchens nicht sonderlich befremden können, zumal gerade das Zentralnervensystem dieser Tierspezies das bekannte heterogenetische Antigen in besonders reichlicher Menge enthält. Wenn eine gleichzeitige Wirkung auf die Schilddrüse des Meerschweinchens vermißt wird, so ist es bei der ubiquitären Verteilung des heterogenetischen Antigens innerhalb des Meerschweinchenorganismus höchst wahrscheinlich, daß das auf dem üblichen Wege eingespritzte Cytotoxin (Thyreotoxin) seiner spezifischen Wirkung schon entkleidet ist, ehe es mit dem homologen Organ, d. h. mit der Schilddrüse, in Berührung zu kommen vermag. Es ist dabei nicht von der Hand zu weisen, daß ein mit Hundeschilddrüse gewonnenes Cytotoxin, sofern es direkt in die Schilddrüse des Meerschweinchens eingespritzt würde, vermuthlich auch hier seine schwere toxische Wirkung zu entfalten vermöchte.

Was die Herstellung der für Schilddrüse toxischen Sera anlangt, so muß dabei, nach den übereinstimmenden Angaben der verschiedenen Autoren, berücksichtigt werden, daß die Vorbehandlung mit Schilddrüsen-substanz auch auf das zur Vorbehandlung dienende Tier ungünstig einwirken und speziell auch die Schilddrüse des Impftieres zerstören kann (Gontscharukow). Besonders geeignet zur Immunisierung erweisen sich offenbar Ziegen, welche bei Vorbehandlung mit Aufschwemmungen von Schilddrüsen-substanz, namentlich aber auch bei Vorbehandlung mit reiner Kolloids-substanz, ein hochwirksames thyreotoxisches Serum liefern.

Ein solches, durch Immunisierung mit Hundeschilddrüse erzeugtes Serum löst beim Hunde ein schweres Krankheitsbild aus, welches eine weitgehende Übereinstimmung mit den Erscheinungen aufweist, wie sie im Anschluß an eine totale Thyreodektomie beobachtet werden können. Jedenfalls kommt es im Anschluß an die Injektion eines solchen Serums beim gesunden Hund dann stets zu schweren Störungen des Allgemeinbefindens, wobei dem klinischen Bild auch gleichzeitig ein charakteristisches Bild an anatomischen Läsionen der

Schilddrüse entspricht. Es finden sich nämlich schwere Sekretionsstörungen mit gleichzeitiger Degeneration des funktionellen Parenchyms und vielfach auch mit nachfolgender Regeneration und papillärer Hypertrophie.

Doch zeigt auch dieses Serum, nach den einschlägigen Angaben, keine absolut spezifische Abstimmung seiner Wirkung auf das Organ der Vorbehandlung, da auch Leber, Milz und Niere schwere Schädigungen, und vor allem auch starke Pigmentierungen aufweisen. Die Pigmentablagerungen haben dabei wahrscheinlich als die Folge der gleichzeitig bestehenden hämolytischen Wirkungen des Serums zu gelten, wenn es auch keineswegs als völlig ausgeschlossen gelten kann, daß das thyreotoxische Serum nebenbei auch cytotoxische Komponenten für die genannten Organe enthält. Immerhin glauben sich Sartirana, Gontscharukow u. a. zu der Auffassung berechtigt, daß die von ihnen geprüften thyreotoxischen Sera eine spezifische Komponente enthalten, und daß namentlich die an sich allerdings geringen anatomischen Veränderungen der Schilddrüse als die Folge einer spezifischen Cytotoxinwirkung aufgefaßt werden müssen.

Im übrigen sei es der Vollständigkeit wegen hier noch erwähnt, daß die fraglichen Sera auch *in vitro* agglutinierende und zerstörende Wirkungen auf die Schilddrüsenzellen des Hundes und gleichzeitig auf die homologen Blutkörperchen auszuüben vermochten und daß diese Wirkung auch dann in Erscheinung trat, wenn das Serum mit sicher blutfreier Substanz, d. h. speziell mit Kolloidsubstanz, hergestellt worden war. Die zerstörende Nebenwirkung der hämotoxischen Komponente würde also auch bei den Schilddrüsenantiseris stets in Berücksichtigung gezogen werden müssen und es mag dahingestellt bleiben, ob sich der Vorschlag von Gontscharukow, die Gewinnung eines spezifischen Schilddrüsenantisera auf dem Wege elektiver Absorption zu versuchen, praktisch als durchführbar erweisen würde.

Auf die großen Schwierigkeiten, welche sich der Gewinnung eines wirklich spezifischen cytotoxischen Serums entgegenstellen, hat in neuerer Zeit besonders wieder Lüdtkke, gelegentlich seiner Studien mit Thyreotoxinen und Ovario-toxinen, hingewiesen. Auch er hat die Erfahrung gemacht, daß es im Prinzip möglich erscheint, durch Verimpfung von Organen mit innerer Sekretion Cytotoxine zu gewinnen, mit deren Hilfe es gelingt, die Organe der Vorbehandlung in ihrer funktionellen Wirkung erheblich zu schädigen. Lüdtkke konnte dabei, in Übereinstimmung mit Demor und Lint, die Beobachtung machen, daß ein thyreotoxisches Serum beim Hund die gleichen Symptome macht wie progressive Atrophie der Drüse mit funktioneller Insuffizienz (Demor und Lint), und daß das klinische Bild der mit thyreotoxischem Serum vorbehandelten Hunde eine weitgehende Anlehnung an die pathologischen Zustände erkennen läßt, welche bei der Kachexia thyreopriva beobachtet werden können. Die klinischen Symptome sprachen dabei, nach Auffassung von Lüdtkke, entschieden zugunsten einer spezifischen Wirkung im Sinne einer funktionellen Störung der Schilddrüse, wenn auch die pathologischen Veränderungen des Organs wiederum so gering waren, daß sie ein endgültiges Urteil, und zwar, wie Lüdtkke mit Nachdruck betont, auch in ablehnendem Sinne nicht ermöglichten. Lüdtkke glaubt deshalb auch, das Hauptgewicht auf die klinischen Symptome legen zu müssen, wenn er es auch nicht für ausgeschlossen erachtet, daß bei

längerer Beobachtungsdauer auch an der Drüse selbst destruktive Prozesse zu erkennen sein dürften.

Immerhin hält Lüdtke therapeutische Versuche mit einem gegen Schilddrüse gerichteten Serum keineswegs für völlig aussichtslos. Er denkt, dabei einen stimulierenden Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion vermittelt kleiner Serumdosen ausüben zu können, oder aber gegen eine exzessiv gesteigerte Schilddrüsenfunktion antitoxisch wirken zu können und hofft somit auf die Möglichkeit einer Beeinflussung der innersekretorischen Funktionen des Organs. Dabei verkennt Lüdtke keineswegs die Schwierigkeiten, die sich der Herstellung eines geeigneten Serums vor allem dadurch entgegenstellen, daß bei der parenteralen Verarbeitung des Schilddrüsengewebes im Blute eine große Zahl von Reaktionsprodukten entstehen, die ihrerseits zur Ausbildung von verwandten Receptoren führen und dadurch zu einer Verankerung an verwandte Gewebsreceptoren mit gleichzeitiger Abschwächung der eigentlichen thyreotoxischen Wirkung Veranlassung geben.

Die Versuche mit thyreotoxischem Serum vermögen indessen, angesichts der geringen positiven Ergebnisse, zur Zeit nur ausschließlich problematische Bedeutung zu beanspruchen. Sollte es jedoch im Verlauf weiterer Studien gelingen, den verschiedenen bislang geäußerten Theorien eine ausreichende experimentelle Stütze zu geben, so würden diese Studien zweifellos dazu ermutigen, auch mit Hilfe der cytotoxischen Methoden an die Bearbeitung mancher Probleme aus dem Gebiete der inneren Sekretion heranzutreten, deren Inangriffnahme bisher nur zögernd versucht worden ist.

So erscheint es angesichts der günstigen Wirkung, welche die Kastration bei der Osteomalacie auszuüben vermag, von prinzipieller Bedeutung, ob möglicherweise durch antagonistisch wirkende Ovarialantikörper eine Ausschaltung der Ovarialsekrete und deren Wirkung bei der Osteomalacie erzielt werden könnte. Soweit Versuche in dieser Richtung vorliegen, sind sie mit dem Serum kastrierter Hammel bzw. Ziegen in Analogie zu den serotherapeutischen Versuchen bei Basedow ausgeführt worden, wobei den Versuchen die Annahme zugrunde lag, daß bei den Tieren durch Wegnahme der betreffenden Organe Antikörper frei werden bzw. entstehen, die sogar in die Milch der vorbehandelten Tiere übergehen sollen (L. Fränkel). Im übrigen kann es bis heute nicht als erwiesen gelten, daß sich im Blute der genannten Tierspezies Antikörper gegen Ovarialsubstanzen finden und daß diese Antikörper nach Wegnahme des Ovariums besonders stark auftreten. Auch bei kastrierten Tieren kann das Vorkommen von Ovarialantikörpern im Serum nicht als erwiesen gelten und die Existenz der Ovarialantikörper in der Milch kastrierter Tiere erscheint mehr als fraglich. Dabei soll nicht in Abrede gestellt werden, daß die Gewinnung von Antikörpern mit Teilen dieser Organe, speziell mit dem Corpus luteum, angesichts einschlägiger Befunde von L. Fränkel, I. W. Miller u. a., prinzipiell durchaus als möglich gelten muß, wenn die fraglichen Organbestandteile zur Vorbehandlung von heterologen Tierspezies Verwendung finden. Es erscheint aber mehr als unwahrscheinlich, daß die einfache operative Entfernung der Ovarien zur Ausbildung solcher Antikörper, speziell innerhalb des homologen Organismus, Veranlassung geben kann. Die einschlägigen Versuche von L. Fränkel, vermittelt der Komplettbindung die fraglichen Ovarialantikörper im Serum bzw. in der Milch kastrierter

Tiere nachzuweisen, haben ja auch tatsächlich zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt.

Auch die Möglichkeit einer künstlichen Herstellung von Ovarialantikörpern und ihrer therapeutischen Verwendung ist von L. Fränkel und neuerdings auch von Lüdtke in Erwägung gezogen worden. Fränkel denkt dabei offenbar an eine allgemeine therapeutische Bedeutung der Ovarialantikörper bei Störungen ovarialen Ursprungs, — mag es sich bei den pathologischen Wirkungen des Ovariums dann um ein Zuviel, wie bei der Osteomalacie, oder um ein Zuwenig, wie bei den Ausfallserscheinungen, handeln, — während Lüdtke eine therapeutische Beeinflussung der Chlorose, die er mit ovariogenen Toxinen in einen kausalen Zusammenhang bringt, als das besondere Ziel seiner Wünsche betrachtet.

Beide Theorien, so reizvoll sie auch sein mögen, entbehren aber heute einer gesicherten experimentellen Grundlage noch vollkommen.

Kaum weniger bedeutsam und nicht minder reizvoll erschiene im Rahmen der Cytotoxinforschung das Studium des Diabetes mellitus und seine Beziehung zu der innersekretorischen Funktion des Pankreas.

Die Versuche, welche bislang in dieser Richtung angestellt wurden, sind indessen nur ganz vereinzelt und haben zudem nicht zu dem erhofften Ziel zu führen vermocht. Auch durch die Verimpfung von Pankreasgewebe gelingt es zwar, nach den einschlägigen Versuchen von Sauerbeck u. a., ein Cytotoxin zu gewinnen, welches neben der bekannten Einwirkung auf das Allgemeinbefinden des Organspenders auch eine spezifische Einstellung auf das Organ der Vorbehandlung erkennen läßt. In den Versuchen von Sauerbeck ist es offenbar sogar gelungen, eine relativ schwere Schädigung des gewöhnlichen Pankreasparenchyms durch die Injektion des Cytolysins hervorzurufen, ohne daß die Schädigung des Parenchyms jedoch zur Entstehung eines Diabetes zu führen vermocht hätte. An sich kam es wohl im Anschluß an die Injektion zu einer gewissen funktionellen Störung des Organs, die aber nur vorübergehend und ohne größere Bedeutung gewesen zu sein scheint.

Nach den Angaben von Sauerbeck scheinen sich die durch das Cytotoxin hervorgerufenen Schädigungen allerdings im wesentlichen auf das sekretorische Parenchym des Pankreas erstreckt zu haben, während gerade die Langerhansschen Inseln, welche, gemäß den neueren Theorien, als der wesentlichste Bestandteil der Drüse bei der Zuckerverarbeitung in Frage kommen, von der schädigenden Wirkung des Cytotoxins nicht betroffen waren. Materiell treten die Langerhansschen Inseln innerhalb des Pankreas bekanntlich ja auch so stark in den Hintergrund, daß sie beim Injektionsmaterial als immunisatorischer Faktor kaum eine Rolle spielen dürften (Sauerbeck). Dabei müssen aber gerade die Langerhansschen Inseln für Versuche über Physiologie und Pathologie des Pankreas wahrscheinlich besonders stark in Rechnung gestellt werden, und Sauerbeck hebt mit Recht hervor, daß eine Bestätigung seiner Cytotoxinversuche am Pankreas bis zu einem gewissen Grade einen wenn auch indirekten Beweis für die Inseltheorie des Diabetes mellitus zu erbringen vermöchte.

Für einen direkten Beweis, welcher die erfolgreiche Herstellung eines auf die Inseln eingestellten zytotoxischen Serums zur Voraussetzung hätte, ergeben sich an sich selbstverständlich ganz erhebliche technische Schwierigkeiten, wenn auch

durch die Unterbindung des Ausführungsganges die Isolierung der Inseln und ihre Gewinnung zu immunisatorischen Zwecken durchaus im Bereich der Möglichkeit zu liegen scheint. Jedenfalls gibt Sauerbeck der Hoffnung Ausdruck, daß es auf diesem Wege gelingen möchte, ein auf die Inseln eingestelltes Cytotoxin mit spezifischer Wirkung zu erhalten und auch Herxheimer erhofft von dem Studium der Cytolysine eine wesentliche Förderung der Diabetesfrage. Leider sind mir aber in der bislang zugänglichen Literatur keinerlei Beobachtungen entgegengetreten, welche der Hoffnung der genannten beiden Forscher eine experimentelle Stütze zu verleihen vermocht hätten.

Aus den zahlreichen mehr oder weniger erfolglosen Versuchen zur Herstellung spezifischer Organcytotoxine möchte ich zum Schluß nur noch auf eine Form der Cytotoxine hinweisen, deren weitere experimentelle Erforschung vielleicht geeignet sein könnte, zu einer Klärung der Pathogenese des *Ulcus rotundum* beizutragen. Es handelt sich dabei um die sog. Gastrottoxine, deren Kenntnis wir im wesentlichen den Studien von Theohari und Babes u. a. zu verdanken haben. Ihre Herstellung beruht theoretisch auf der durch v. Dungern nachgewiesenen prinzipiellen Möglichkeit, auch gegen reine Epithelien ein cytotoxisches Serum zu gewinnen und erfolgt durch die parenterale Zufuhr von Magenschleimhautgewebe. Die Wirkung dieser Gastrottoxine wird dabei, namentlich durch Theohari und Babes, als durchaus spezifisch geschildert und tritt angeblich nicht nur funktionell, sondern auch mit charakteristischen anatomischen Veränderungen des Substrates, d. h. der Magenschleimhaut, in Erscheinung. Schwache Dosen bedingen auch hier eine Steigerung der physiologischen Funktion, indem sie die Magensekretion erheblich anregen, während massive Injektionen den blitzartigen Tod, mit starken Konvulsionen im Magendarmkanal, bedingen. In beiden Fällen treten, wie schon erwähnt, durchaus charakteristische histologische Veränderungen in Erscheinung, die sich besonders dann als sehr ausgesprochen erweisen, wenn die Tiere den toxischen Eingriff längere Zeit zu überstehen vermochten. Die toxische Wirkung der Gastrottoxine beschränkt sich indessen nicht ausschließlich auf die Elemente der Magenschleimhaut, sondern umfaßt auch noch die ihr physiologisch und funktionell nahestehende Dünndarmschleimhaut, ohne jedoch gleichzeitig eine Einwirkung auf die Dickdarmelemente erkennen zu lassen. Im allgemeinen bedingt die Wirkung eines stark toxischen Serums ausgesprochene Entartungsläsionen der Magenschleimhaut, die bei den sog. Randzellen so gut wie regelmäßig, bei den Hauptzellen jedoch keineswegs immer angetroffen werden können. Leider haben die experimentellen Studien bislang noch keine Entscheidung darüber zu bringen vermocht, ob die fraglichen Strukturveränderungen in Beziehung zu der sekretorischen Tätigkeit der fraglichen Zellen stehen, und auch die Frage, ob die Schädigungen, wie sie durch die Injektionen des Gastrottoxins hervorgerufen werden, nur als vorübergehend oder als dauernd anzusprechen sind, muß einer künftigen experimentellen Beantwortung vorbehalten bleiben.

Ich bin am Ende meiner Ausführungen. Mehr als je bin ich bei dem Studium der einschlägigen Literatur zu der Erkenntnis gekommen, daß die Biologie der Organantigene eines der reizvollsten und zugleich problemreichsten Gebiete der modernen biologischen Forschung darstellt. Ich bin aber auch gleichzeitig zu

der Überzeugung gelangt, daß, trotz der ungeheuren Fülle von Tatsachen, welche uns die experimentelle Forschung zu vermitteln vermochte, nur ein Weniges an wirklich gesicherten, jeder objektiven Kritik trotzendem Befunden vorliegt, daß es vielmehr noch einer langjährigen, von stärkster Kritik getragenen experimentellen Arbeit bedarf, ehe sich die Frage wird entscheiden lassen, ob die kühnen Hoffnungen auf eine serologische Diagnose von Organveränderungen, wie sie in den Arbeiten Abderhaldens und seiner Mitarbeiter zum Ausdruck gekommen sind, lediglich an den technischen Unzulänglichkeiten unserer bislang verfügbaren Untersuchungsmethoden gescheitert sind, oder aber, ob auch das theoretische Fundament jener Studien, als den tatsächlichen physiologischen Verhältnissen widersprechend, in sich zusammenbrechen soll.

#### Literatur.

- Abbot, A. C.: The adrenal gland and its active principle in their relations to cytolytins and antitoxin production. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, Bd. 34, Nr. 4. 1903.
- Abderhalden, E. (1): *Abwehrfermente*. Berlin: Julius Springer, 1914.
- (2): Serologische Diagnostik von Organveränderungen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1913, S. 2391.
- (3): Die Anwendung der optischen Methode auf dem Gebiete der Immunitätsforschung. *Med. Klinik* 1909, Nr. 41, S. 1544.
- (4): Gedanken über den spezifischen Bau der Zelle der einzelnen Organe und ein neues biologisches Gesetz. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, S. 2384.
- (5): Studien über den Stoffwechsel der Geschwulstzellen. *Zeitschr. f. Krebsforschung* Bd. 9.
- Abderhalden, E. und W. Weichardt: Über den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. *Zeitschr. f. allg. Physiol.* Bd. 62. 1909.
- Abderhalden, E. und P. Rona: Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedener Krebse. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 60. 1909.
- Abderhalden, E., A. H. Kölker und Fl. Medigrescanu: Zur Kenntnis peptolytischer Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 62. 1909.
- Abderhalden E. und Fl. Medigrescanu: Zur Kenntnis peptolytischer Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 62.
- Adler, H., Über Autospermotoxine. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 3, S. 447. 1909.
- Agazzi, B., Über den Wert des Isolysinbefundes für die Diagnose bösartiger Geschwülste. *Berl. klin. Wochenschr.* 1910, S. 1454.
- Albarran, J. et L. Bernard: Étude sur les Cytotoxines rénales. *Arch. de med. expér.* 1903, Nr. 1, S. 13, 15.
- Alessandri, R. (1): Per la diagnosi del cancri specialmente viscerali. *Arch. ed Atti della soc. ital. di chirurgia*, Rom 1909.
- (2): Sulla esistenza di isolisine nel sangue dei cancerosi, specialmente dal punto di vista del importanza diagnostika. *Associazione frai culturi della scienze mediche e naturali in Roma. Sitzung vom 21. Nov. 1910.*
- Amako, T.: Experimentelle Untersuchungen über die heterogenetische Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 22, H. 6, S. 641. 1914.
- Andrejew, P.: Über Anaphylaxie mit Eiweiß tierischer Linsen. *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte* Bd. 30. 1909.
- Anzillotti: Ricerchi sull modificazioni indotte nel rene opposte della legatura, unilatera dell'uretera etc. *La clinica moderna* 1903, Nr. 6.
- Apollant, H.: Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. *Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* 1906. I. Ergänzungsband.

- Armand-Delille et E. Leenhard: Sur la spécificité des sérums cytotoxiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 62, S. 31. 1907.
- Armand-Delille: Contribution à l'étude des sérums neurotoxiques et des lésions qu'ils provoquent. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 338. 1906.
- Arisawa, U.: Zur Frage der sympathischen unspezifischen Umstimmung (Dold und Rodos). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 22, S. 79. 1914.
- Arnberg, S.: On the precipitin relation of human and cows lakt- and casio-sera. The Journ. of med. Res. Bd. 12. 1904.
- Arthus: Cpt. rend hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 148, Nr. 15. 1909.
- Ascoli, A.: Zur experimentellen Pathogenese der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, S. 1321.
- Ascoli, M.: Zur Kenntnis der Präcipitinwirkung und der Eiweißkörper des Blutserums. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 34, S. 1409.
- Ascoli, G. und F. Figari (1): Über Nephrolysine I. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 24, S. 560.
- (2): Über Nephrolysine II. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 25, S. 634.
- Ascoli, M. und G. Izar: Giftbildung durch Einwirkung des Blutserums auf art- und körpereigene Organe. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1092, Nr. 20.
- Aschoff, L.: Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1902, Bd. 1.
- Baduel, A.: Sulla possibilità di ottenere un siero antiparagangliane. Atti dell XV. congresso di medica interna Genova 1905.
- Bail, O. und Margulis: Untersuchungen über die Absorption von Schafbluthämolytinen durch Meerschweinchenorgane. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 19, S. 185.
- Baroncini, L. und M. Giacometti: Ricerche sul siero neurotossico. Nuovo Raccoglitore Medico 1903. Fasc. XI—XII.
- Basford: Report of the imperial cancer research fund 1906. Brit. med. Journ. 28. Juni 1906, S. 207 und 1. Dez. 1906, S. 1774.
- Bauer, J. (1): Über die biologische Differenzierung von Körperflüssigkeiten derselben Tierart. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 7, H. 2.
- (2): Die Biologie der Milch. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. V.
- (3): Über die Milchanaphylaxie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 66, H. 2.
- (4): Über den Artcharakter der Milcheiweißkörper. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 18, S. 830.
- (5): Arbeiten aus dem Königl. Inst. f. experim. Therapie in Frankfurt a. Main 1907, H. 3.
- (6): Über biologische Milchdifferenzierung. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 16, S. 847.
- (7): Zur Biologie des Colostrums. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 38, S. 1657.
- (8): Verhandlungen deutscher Naturforscher und Ärzte. 1909.
- Bauer, J. und Engel: Über die chemische und biologische Differenzierung der drei Eiweißkörper in der Kuh- und Frauenmilch. Biochem. Zeitschr. Bd. 31. 1911.
- Bauer, J. und Sassenhagen: Ein neues Verfahren zum Nachweis der Mastitismilch. Med. Klinik 1909, Nr. 51, S. 1927.
- Bauer, J. und F. Wüsthoff: Über die anaphylaktische Vergiftung durch die Organextrakte. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 38, Nr. 19, S. 894. 1912.
- Bauereisen, A. (1): Zur Frage der biologischen Differenzierung der Milcheiweißkörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9, S. 306. 1911.
- (2): Habilitationsschrift. Arch. f. Gynäkol. Bd. 90, H. 2. 1910.
- (3): Ist die Eklampsie eine Immunitätsreaktion? Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. Bd. 71.
- Baumann, E.: Untersuchungen über Laktoserum. Hyg. Rundschau Bd. 14. 1904.
- Bayer, G.: Zur Technik der Cytotoxinuntersuchung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 45, H. 1.
- Beauvy, A. et J. L. Chirié: Recherche d'un anticorps placentaire dans le sang maternel et dans le sang foetal. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, Nr. 31, S. 413. 1907.

- Beebe, S. P. (1): Cytotoxic serum produced by the injection of nucleoproteids. The *Journal of experim. med.* Vol. VII, S. 733. 1905.  
 — (2): Nucleoproteid. Immunity. *Brit. med. journ.* 1908.
- Bélenovsky: Essai de préparation de sérum anti-intestinal. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 63, S. 9. 1907.
- Benjamin, E. A. v. Reuss, E. Sluka und G. Schwarz: Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. *Wien. klin. Wochenschr.* 1906, Nr. 26, S. 788.
- Bergel, O. und W. Liepmann: Über die in der Placenta enthaltenen Fermente. *Münch. med. Wochenschr.* 1905, Nr. 46, S. 2211.
- Bergmann, G. v.: Todesursachen bei akuten Pankreaserkrankungen. *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* Bd. 3, S. 415. 1906.
- v. Bergmann und Bamberg: Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blut. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 30, S. 1396.
- Bergmann, G. v. und E. Savini: Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Prozessen. *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* Bd. 4, S. 817.
- Besredka, A. (1): La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 14. 1900.  
 — (2): *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 23. 1909.
- Besredka, A. und J. Bronfenbrenner: Die Spezifität der Anaphylaxie gegen Eiklar von Huhn. *Ann. de l'inst. Pasteur* T. 25, Nr. 5.
- Bianchi, C. D. (1): Recherche sull' azione tossica di alcuni organi. I. La tossicità degli estratti polmonari. *Pathologica.* Bd. 3, Nr. 59, S. 176.  
 — (2): Recherche sull' azione tossica di alcuni organi. II. La tossicità degli estratti del organi linfatici. Nota preventiva. *Pathologica* Bd. III, Nr. 61, S. 223.  
 — (3): Recherche sull' azione tossica di alcuni organi. IV. Sull' azioni reciproca degli estratti dei diversi organi. *Pathologica* Bd. III, Nr. 65, S. 344.  
 — (4): Recherche sull' azione tossica di alcuni organi. V. La supposta azione svenante del siero di sangue. *Pathologica* Bd. 3, Nr. 69, S. 452.
- Bianchi, C. D. e B. Agazzi: Recherche sull' azione tossica di alcuni organi. III. La tossicità degli estratti delle ghiandole a secrezione interna. *Pathologica* Bd. 3, Nr. 62, S. 254.
- Bier, A.: Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzung artfremden Blutes. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1907, Nr. 29, S. 1161.
- Bierry, H. (1): Recherches sur les injections de sang et de sérum néphrotoxique au chien. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 132. 1900.  
 — (2): Recherches sur les injections de sang et sérum cytotoxique au chien. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 53, Nr. 28. 1901.  
 — (3): Recherches sur les injections intrapéritonéales chez le chien de sang et de sérum leucotoxique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.  
 — (4): Recherches sur les nephrotoxines. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 55, S. 476. 1903.
- Bierry, H. et A. Mayer (1): Sur l'action du sang rendu hépatotoxique par injections intrapéritonéales de nucleoprotéides du foie. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* 1904, 20. Juni.  
 — (2): Métabolisme du lactose chez les chiens ayant reçu des injections de sang hépatotoxique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1914, 23. Juli, S. 178 u. 180.  
 — (3): Métabolisme du saccharose chez les chiens ayant reçu des injections de sang hépatotoxique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1904, S. 178 u. 180.
- Bierry, H. und A. Pettit: Sur le pouvoir cytotoxique de certains sérums, consécutif à l'injection de nucléoprotéides. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 55, S. 476. 1903 und Bd. 56, S. 238. 1904.
- Bierry, H., A. Pettit und G. Scheffer (1): Sur les conditions de préparation des sérums néphro- et hépatotoxiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 63, S. 496. 1907,  
 — (2): Sur l'action des sérums néphro- et hépatotoxiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 63, S. 566. 1907.
- Bigard et Bernard: Sérum surrénotoxique. *Presse méd.* 1901, S. 76 u. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 53, Nr. 7. 1901.



- Blumenthal, F. (1): Zur Frage der Krebskachexie. *Med. Klin.* 1905, Nr. 5, S. 121.  
 — (2): Über die Rückbildung bösartiger Geschwülste durch Behandlung mit dem eigenen Tumorextrakt. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 11, S. 426. 1912.
- Blumenthal, F. und C. Neuberg: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 10. 1912.
- Blumenthal, F., E. Jakobi und C. Neuberg: Zur Frage der autolytischen Vorgänge in Tumoren. *Med. Klin.* 1909, Nr. 42, S. 1595.
- Blumenthal, F. und H. Wolf: Über Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. *Med. Klin.* 1905, Nr. 7, S. 166.
- Boeri, G.: Sul siero neurotossico. *Gazz. degli ospedali e delle cliniche* 1902, Nr. 138.
- Börnstein, F. (1): Über Anaphylaxie durch Fütterung gegenüber Fütterung. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I., Orig.* Bd. 50, H. 3.  
 — (2): Verfüttertes Linseneiweiß als Antigen. *Arch. f. vergl. Ophth.* Bd. 71.  
 — (3): Beiträge zur Frage der cytotoxischen Entstehung des subkapsulären Altersstars. *Zeitschr. f. Augenheilk.* Bd. 21.
- Boinet, G.: Des sérums anticancéreux dans le cancer du larynx et le cancer en général. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 1895 u. 1896.
- Bolton, C. (1): On the production of a specific gastro-toxic serum. *Proc. of the roy. soc. of med.* Bd. 74, H. 4. 1904.  
 — (2): Further communication in the specificity on action in Vitro of Gastrotoxine. *Proc. of the roy. soc. of med.* Bd. 77, S. 426. 1906.  
 — (3): Further studies of a gastro-toxic serum. *Proc. of the roy. soc. of med.* Bd. 79, S. 553. 1907.  
 — (4): Experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. *Lancet* 1908, Nr. 4419.
- Bordet: Über Laktoserum. *Ann. de l'inst. Pasteur* 1899—1900.
- Borrel, A.: Epithélioses infectieuses et épithéliomes. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 17, Nr. 2. 1903.
- Boureaux: Essai de sérothérapie contre le cancer. *Gazz. heb. Journ.* 1895.
- Brieger, L. und J. Trebing: Über die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. *Berl. klin. Wochenschr.* 1908, Nr. 22, S. 1041.
- Briot, A.: Rapports entre la toxicité d'extraits d'organes, l'anaphylaxie, les endotoxines et le Poison de Vaughan. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 71, Nr. 32. 1911.
- Brockmann, H.: Über gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 9, S. 87.
- Bruck, C.: Zur forensischen Verwertbarkeit und Kenntnis des Wesens der Komplementbindung. *Berl. klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 47. S. 1510.
- Brumer: Resultate der Serumbehandlung bösartiger Neubildungen. *Russ. Arch. f. Pathol., klin. Med. u. Bakt.* 1896.
- Cafiero, C.: Sulle alteraz. istolog. indotte nei tessuti dei succhi di organi e dei sieri citotossici. *Rif. med.* 1903, Nr. 30 u. 31.
- Mac Callum, W. G.: Production of specific cytolytic sera for thyroid etc. *Med. News* 1903, 31. Oktober.
- Cantacuzéne, J.: Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoqués chez le lapin par les injections de serum hemolytique. *Ann. de l'inst. Pasteur* 1900, S. 378.
- Capaldi: Sulla tossicità della placenta. *Arch. di Ost. et Ginec.* 1903, Nr. 7.
- Carnot, P.: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1911, S. 445.
- Castaigne, J. et Rathéry (1): Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphrotoxique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.  
 — (2): Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1902.
- Cegoni, A. et Micheli: Interno alla questione delle nefrolysine. (Über die Nephrolysinfrage.) *Il Morgagni* 1904, Nr. 4.
- Cegoni, A. et P. Robechi: Cytotoxina ovarica. *Rif. med.* Bd. 3, Nr. 65 u. 66. 1902.
- Ceni, C.: Spezifische Autocytotoxine und Antiautocytotoxine im Blute des Epileptikers. *Neurol. Centralbl.* 1903, Nr. 8.
- Centanni, E. (1): Das Cytopräcipitin und sein diagnostischer Wert. *Rif. med.* Bd. 4. 1901.

- Centanni, E. (2): Neurotoxine. *Rif. med.* 1900 u. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 30*, S. 988.
- (3): La citoprecipitina e il suo valore diagnostico. *Rif. med.* 1902.
- (4): Über die Autocytopräcipitine und über eine allgemeine Form desselben. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 35*, H. 1—3, S. 91, 239, 365.
- (5): Über die Autocytopräcipitine. II. Abt. Untersuchungen über ein Hepatopräcipitin bei Distomatose. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 43*, H. 5 u. 6.
- (6): Effetto aggressinico dei metanticorpi citotossici. *Giorn. accad. med. Milano* 1908, 18. März.
- Centanni, E. und P. Ravenna: Sull'un siero cardiotossico. *Accad. med. de Ferrara* 1902, 27. Juni.
- Charcot, S. R.: Quelques faits relatifs à des recherches sur la sérothérapie du cancer. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 54, Nr. 1, S. 15. 1902.
- Charrin et Delamare: Recherches sur les propriétés du placenta. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1901 u. *La semaine méd.* S. 238.
- Cioffi, E.: Sulla pretesa specificita della nefrolysine. *La clin. med. Ital.* Bd. 43, Nr. 5. 1904.
- Clowes and Baeslack: On the influence exerted on the virulence of carcinoma in mice by subjecting the tumor material to incubation previous to inoculation. *The Journ. of exper. med.* Bd. 8. 1906.
- Coca, A. F. (1): Vaccination in Cancer. I. Vaccination in human cancer in the light of the experimental data upon normal tissue tumor immunity. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 13, H. 5, S. 524. 1912.
- (2): Die Ursache des plötzlichen Todes bei intravenöser Injektion artfremder Blutkörper. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 196.
- Coca, A. F., Dorrance and M. G. Lebbede: Vaccination in cancer. II. A report of the results on the vaccination therapie as applid in 79 cases of human cancer. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 13, H. 5, S. 543.
- Collini, M.: Siero citotossico dell' ipofisi. *Nuovo Raccoglitore medico* 1902, Nr. 11.
- Christian, H. A.: Einige Beobachtungen über natürlich und künstlich erzeugte Leukotoxine. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 80. 1904.
- Christian, H. A. und Leen: Some further observations on leucocytoxins. *The Boston Med. and Surg. Journ.* 1906.
- Curschmann, H. und O. Gaupp: Über den Nachweis des Röntgenleukotoxins im Blute bei lymphatischer Leukämie. *Münch. med. Wochenschr.* 1905, Nr. 50, S. 2409.
- Delecenne, C. (1): Contribution à l'étude des sérums antileucocytaires. Leur action sur la coagulation du sang. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 130. 1900.
- (2): Mode d'action des sérums antileucocytaires sur la coagulation du sang. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences* Bd. 131, 2. août. 1900.
- (3): Sérum antihépatique. *La semaine méd.* 1900, Nr. 35, S. 13. *Congr. intern. Paris* 1900. *Cpt. rend. hebdom. des séances de acad. des sciences* Bd. 131. 1900.
- (4): Sérum-néphrotoxique. *Ann. l'inst. Pasteur* Bd. 14, Nr. 10, S. 686. 1900 u. *Sem. méd.* 1901, Nr. 10.
- Demel, Cesaris et G. Sotti: *Arch. par per le science med.* Bd. 31. 1907.
- Demoor, J. et van Lint, A.: Le sérum antihyreoide et son mode d'action. *Bruxelles* 1903. *Mémoires couronnés de l'acad. de Belgique.*
- Deutsch: Antihepatisches Serum. *Orvosi Hetilap* 1900, ref. in *Mallys Jahrb.* 1901, Bd. 30.
- Döpner, H.: Über die Widerstandsfähigkeit der Antigene der roten Blutkörperchen gegen hohe Temperatur. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.,* Bd. 40, H. 4.
- Dörr, R.: Allergie und Anaphylaxie. *Kolle-Wassermann, Handbuch f. pathol. Mikroorg.* Bd. 2, II. Abt. 1913.
- Dörr, R. u. Pick (1): Über den Mechanismus der primären Toxität der Antisera und die Eigenschaften ihrer Antigene. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 50. 1913.
- (2): Die Toxicität der Antisera und ihrer Antigene. II. Mitteilung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 19, H. 2, S. 251.

- Dörr und F. Weinfurter: Die primäre Toxicität der Antieiweißsera. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 63.
- Dörr, R.: Über Anaphylaxie. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 13, S. 415.
- Dold, H. (1): Über die Giftigkeit von wässerigen Organextrakten und die entgiftende Wirkung frischen Serums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 10, S. 53. 1910.
- (2): Zur chemischen Natur wässriger Organextraktgifte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 18, S. 682. 1913.
  - (3): Die Kachexie nach parenteraler Einverleibung von arteigenem Organeiweiß. Zeitschr. für Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 24, H. 4, S. 355.
  - (4): Weitere Beiträge zur Kenntnis der wässerigen Organextraktgifte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 16, S. 475. 1912.
  - (5): Über einige neuere, angeblich spezifische Organextraktgifte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, H. 4, S. 276.
  - (6): Über die Giftigkeit von Organextrakten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 22, S. 561. 1914.
- Dold, H. und H. Kodama: Zur chemischen Natur wässriger Organextraktgifte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 18, S. 682. 1913.
- Dold, H. und A. Rados: Versuche über sympathische, spezifische und unspezifische Sensibilisierung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, S. 273. 1914.
- Donath, L.: Können die Neurotoxine epileptische Krampfanfälle auslösen? Orvosi Hetilap. 27. Okt. 1907.
- Doyon et Petitjean: Lésions hépatiques et modifications de la coagulabilité du sang, provoquées par l'injection de sérum hépatotoxique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 58. 1905.
- Dilla Dida, Levi: Sieri tossici specifici per le capsule surrenali. Rif. med. anno 19, Nr. 33. 1903.
- Dittler, R.: Die Sterilisation des weiblichen Tierkörpers durch parenterale Spermazufuhr. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 52, S. 1495.
- v. Dungern, E. (1): Spezifisches Immuneserum gegen Epithel. Münch. med. Wochenschr. Nr. 38, S. 1228.
- (2): Beiträge zur Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 28, S. 962.
  - (3): Neue Versuche zur Physiologie der Befruchtung. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 1. 1901.
  - (4): Die Antikörper. Jena: Gustav Fischer. 1913.
  - (5): Über Verwertung spezifischer Serumreaktionen für die Carcinomforschung. I. Internat. Krebskonferenz, Heidelberg-Frankfurt a. M. Sept. 1906. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5, S. 48. 1907.
  - (6): Über Komplementbindungsreaktion bei malignen Tumoren. Weichardts Jahresber. über die Ergebn. der Immunitätsforsch. Bd. 8. 1912.
- v. Dungern, E. und H. Hirschfeld (1): Über Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 531. 1910.
- (2): Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, S. 284. 1910.
  - (3): Über lokale allergetische Reaktionen gegenüber artfremdem, artgleichem und individuungleichem Hodengewebe nach spezifischer Vorbehandlung und bei trächtigen Tieren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, H. 3, S. 257. 1910.
  - (4): Über eine Methode, das Blut verschiedener Menschen serologisch zu unterscheiden. Münch. med. Wochenschr. Jg. 57, Nr. 14, S. 741.
- v. Dungern, E.: Über Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen und ihre forensische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr. Jg. 57, Nr. 6, S. 293.
- v. Dungern, E. und Coca: Über Hasensarkome, die im Kaninchen wachsen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 2, S. 391. 1909.
- v. Dungern, E. und H. Hirschfeld: Über die Giftigkeit des Blutes nach der Injektion protoplasmatischer Substanzen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 332. 1911.
- Dunbar, P. W. (1): Über das serologische Verhalten der Geschlechtszellen. I. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, H. 6, S. 740. 1910.

- Dunbar, P. W. (2): Über das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 7, H. 4, S. 454. 1910.
- Ehrlich, P. (1): Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5. 1907.
- (2): Experimentelle Studien an Mäusetumoren. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie zu Frankfurt a. M. Jena: M. Fischer. 1906.
- (3): Die Schutzstoffe des Blutes. Dtsch. med. Wochenschr. 1901.
- (4): Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1911.
- Ehrlich, P. und Apolant: Arb. a. d. königl. Inst. f. exp. Therapie zu Frankfurt a. M. Jena: G. Fischer. 1906.
- Ehrlich, P. und I. Morgenroth: Die Seitenkettentheorie der Immunität. Emmerich und Drilich, Anleitung zur hyg. Untersuchung. München 1902.
- v. Eisler und Sohma: Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 19.
- Elias, Neubauer, Porges und Salomon: Kongr. f. innere Med. Wien 1908.
- Emmerich, E.: Untersuchungen mit Eigelbantisera, zugleich ein Beitrag zu den Beziehungen der verschiedenen Eigelbarten zueinander. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 17, H. 3, S. 299. 1913.
- Elschnig, A. (1): Studien zur sympathischen Ophthalmie. I. Wirkung von Antigenen vom Augeninneren aus. Arch. f. vergl. Ophth. Bd. 75, S. 485.
- (2): Studien zur sympathischen Ophthalmie. II. Die antigene Wirkung des Augenpigmentes. Arch. f. vergl. Ophthal. Bd. 76.
- (3): Über Komplementbindungsversuche mit Serum Krebskranker. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, S. 305. 1914.
- Engel, C. (1): Über einen Versuch mit Hilfe des Blutserums Carcinomatöser, einen Antikörper herzustellen. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 48, S. 897.
- (2): Eine einfache Methode der quantitativen Abscheidung des Caseins aus genuiner Frauenmilch. Biochem. Zeitschr. Bd. 14. 1908.
- (3): Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Frauenmilch zu Säure und Lab. Biochem. Zeitschr. Bd. 13. 1908.
- (4): Über die Grundlagen der anaphylaktischen Theorie der sympathischen Ophthalmie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, S. 305. 1914.
- Engelmann, E. und C. Stade, Für die Placentartheorie der Eklampsieätiologie. Insbesondere über die Bedeutung der gerinnungshemmenden Stoffe für die Wirkung des Placentarsaftes im Tierexperiment. Zentralbl. f. Gynäkol. 1909, Nr. 18.
- Engelmann und W. Seese: Ein weiterer Beitrag experimenteller Studien zur Eklampsieätiologie. Gynäkol. Rundschau Bd. 19, S. 703.
- Enriquéz, E. et A. Sicard: Sérum névrotiques. Soc. de Biol. 1900.
- Esch, P. (1): Über Harn- und Serumtoxicität bei Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 9, S. 461.
- (2): Untersuchungen über das Verhalten der Harngiftigkeit in der Schwangerschaft, in der Geburt und im Wochenbette, mit Berücksichtigung der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. Bd. 98, S. 347.
- Farnum, C. G.: The biologic test for semen. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 37. 1901.
- Fellner, O.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten aus der Placenta und den weiblichen Sexualorganen auf das Genitale. Arch. f. Gynäkol. Bd. 100.
- Felländer, L.: Ist die Eklampsie eine anaphylaktische Erscheinung? Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 68, S. 26.
- Ferrannini, L. (1): Un siero cardiotossico. La Rif. med. 1903, Nr. 10.
- (2): Über ein für das Herz giftiges Serum. Zentralbl. f. inn. Med. 1903, Nr. 15.
- Fiessinger, N.: Hétéro-Hépatotoxines. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 63, S. 572.
- Fiori, P. (1): L'azione dell' estratto renale e del siero di sangue della vena emulgente negli animali sottoposti a nefrectomie bilaterale. Gazz. d. ospedali e d. clin. 1913, Nr. 17.
- (2): Sull' azione della iniezioni di sangue venoso emulgente e di emulsioni di parenchima renale negli animali della stessa specie. Pisa, Febr. 1903. Tip. Nistri.
- Fischel, W.: Über die hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten. Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 18, S. 882.

- Fleckseder, R. und K. Ritter v. Steiskal: Biologische Reaktionen mit Bandwurmeextrakt. Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 28, S. 794.
- Fleischmann, Zur Theorie und Praxis der Serumdiagnose der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 10, S. 490.
- Fleischmann, P. und H. Davidson: Über Cytotoxine. Fol. serolog. Bd. 1, H. 3. 1908.
- Flexner, S.: The pathology of lymphotoxic and myelotoxic. intoxication. Univ. of Pennsylvania med. bull. 1902, Nr. 9.
- Flexner, S. und H. Noguchi (1): In the plurality of cytolytins in snakevenom. Univ. of Pennsylvania med. bull. Bd. 16, Nr. 5—6. 1903.
- (2): On the plurality of cytolytins in normal blood serum. Univ. of Pennsylvania med. bull. Bd. 16, Nr. 5—6. 1903.
- Foà, P. (1): Dell' azione di alcuni sieri citotossici negli organi ematopoietici. Lavori dell' istituto d'anatomia patologica dell' università di Torino 1905. Verh. der ital. pathol. Ges. 1905.
- (2): Dell' azione di alcuni sieri citotossici sugli organi ematopoietici. Arch. per le science med. Bd. 31, Nr. 1. 1906.
- Fornario, G.: Sur la vaccination contre la peste par le tube digestiv gastrique et voie rectale. Ann. de l'inst. Pasteur 1909, T. 22, S. 353.
- Forsmann, I.: Sind das Antigen und amboceptorbindende Substanz der Blutkörperchen identisch oder verschieden? Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 330.
- Forsmann, I und A. Hintze: Über die heterologe Toxicität der Antisera. Biochem. Zeitschr. Bd. 44, H. 5 u. 6.
- Forsmann, I.: Über die Identität oder Verschiedenheit gleichwirkender hämolytischer Antigene in einigen durch Verwandtschaftsreaktion verbundenen Blutarten. Biochem. Zeitschr. Bd. 77.
- Forsmann, I. und Fex: Über heterologe Antisera. Biochem. Zeitschr. Bd. 61, H. 6.
- Forsmann, I. (1): Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafbluthämolytine ohne Verwendung von Schafblut. Ein Beitrag zur Lehre von heterologer Antikörperbildung. Biochem. Zeitschr. Bd. 37. 1911.
- (2): Das Bindungsvermögen des Stromata. Biochem. Zeitschr. Bd. 15. 1909.
- Forssner: Über die Möglichkeit, isolierte Eiweißkörper bzw. eiweißhaltige Flüssigkeiten, welche aus einem und demselben Organismus stammen, durch die Präcipitinreaktion zu differenzieren. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 19, S. 892.
- França, C.: Sieroleucotoxico eravia. Med. Contemporanea 1903, Nr. 28. (Voir soc. de biol.) 1910.
- Frank, R. T. (1): Der Effekt der Einverleibung placentarer Bestandteile in Tiere derselben und anderer Spezies. Zentralbl. f. Gynäkol. 1907, Nr. 15.
- (2): Results obtained by the injection of placenta into animals of the same and of different spesies. Journ. of exp. med. Bd. 55, H. 3, S. 363. 1907.
- (3): Über die Autolysine im Blutserum bei Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67, H. 5—6.
- Fränkel, L. (1): Ovarialantikörper bei Osteomalacie. Münch. med. Wochenschr. Nr. 25, S. 1327. 1908.
- (2): Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Vereinsbeilage.
- (3): Weitere Mitteilung über die Funktion des Corpus luteum. Zentralbl. f. Gynäkol. 1904, Nr. 19.
- Franz, R. (1): Über die Bedeutung der Eiweißzerfallstoxikose bei der Geburt und bei der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 31, S. 1702.
- (2): Über das Verhalten der Harntoxizität in der Schwangerschaft, bei der Geburt und im Wochenbett. Arch. f. Gynäkol. Bd. 96, S. 256.
- Freund, E.: Studien über Disposition zum Carcinom. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 10, S. 378.
- Freund, E. und Kaminer: Über die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Biochem. Zeitschr. Bd. 26. 1910.
- Freund, H.: Das biologische Verhalten jodierter Eiweißkörper. Biochem. Zeitschr. Bd. 20. 1909.
- Freund, R.: Zur placentaren Eklampsieätiologie. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 15, S. 682.

- Friedberger, E.: Weitere Untersuchungen über Eiweißanaphylaxie. Das Anaphylaxiegift. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 636. 1910.
- Friedberger, E. und E. Goretti: Bewirkt arteigenes, blutfremdes Eiweiß bei wiederholter Zufuhr Überempfindlichkeit? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 21, H. 6, S. 668. 1914.
- Friedberger, E. und F. Schiff (1): Über heterogenetische Antikörper. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 34, S. 1557.
- (2): Weitere Mitteilungen über heterogenetische Antikörper. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 50, S. 228.
- Friedberger, E. und A. Suto: Über heterogenetische Antigene und Antikörper Beiträge zur Natur des heterogenetischen Antigens gegen Hammelblut für Kaninchen im Pferdeharn. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 28, H. 1—2, S. 216. 1919.
- Friedberger, E. und A. Collier: Über heterogenetische Antigene und Antikörper. VIII. Heterogenetische Präcipitine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. ex. Therapie, Orig. Bd. 28, S. 237. 1919.
- Friedberger, E. und G. Castelli: Weiteres über die Antiserumanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, H. 1, S. 179. 1910.
- Friedemann, U.: Über heterophile Normalamboceptoren. Biochem. Zeitschr. Bd. 80.
- Fuld, E.: Über die Kellingsche Serumreaktion bei Carcinomatösen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 18, S. 535.
- Funk: Das antileukozytäre Serum. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. I, Orig. Bd. 27. 1900.
- Fukuhara, Y.: Über die toxischen und hämolytischen Wirkungen der Organautolysate. Zeitschr. f. experim. Therapie u. Pathol. Bd. 4.
- Gaethgens, W.: Untersuchungen über die Bindungsreaktion nach Sachs und Georgi zum Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 31, H. 6, S. 512. 1911.
- Galli - Valerio, B. (1): Quelques recherches avec les antisérums pour l'albumine du sang et de l'oeuf de poule. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9, H. 3, S. 313. 1911.
- (2): Rôle de la pathologie expérimentale dans la classification zoologique et botanique. Bull. de la soc. Vaudoise des sciences Bd. 42, S. 65. 1906.
- Ghedini, C. (1): Sull' azione tossica di alcuni estratti organici. Biochem. Zentralbl. Bd. 2. 1904.
- (2): Untersuchungen über die Wirkung einiger Organextrakte. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 34, S. 721.
- Georgi, W. und A. Seitz: Über die immunisatorische Erzeugung und Bildung hämolytischer Amboceptoren durch die Organe des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 26, H. 1—2, S. 545. 1917.
- Georgi, W.: Studien über das serologische Verhalten der Hammelblutreceptoren in den Organen. Arb. a. d. Inst. f. experim. Therapie zu Frankfurt a. M. H. 9. 1919.
- Gibier: De la sérothérapie dans le cancer. La semaine méd. 1895.
- Gideon - Wells: Studies of the chemistry of anaphylaxis. Experiments with isolated proteins especially by those of the hens egg. Journ. of infect. dis. Vol. 9. Bd. 2.
- Gildersleeve, N.: A study of properties of the serum of rabbits treated with the adrenal glands and erythrocytes of guinea-pigs. Univ. of Pennsylvania med. bull. Bd. 17, S. 183. 1904.
- Gladin, C. P.: Über den Einfluß der Injektion von leukotoxischem Serum auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. Bolnitschnaja Gazz. Bottnia Nr. 33, ref. in Mallys Jahrb. 1901.
- Goldbaum, M.: Über spezifische Neurotoxine. Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 40, S. 1801.
- Golowin, S.: Über die Bedeutung der Cytotoxine für die Pathologie des Auges und insbesondere für die Pathogenese der sympathischen Entzündungen. Russky Wratsch 1904, Nr. 22, S. 802.
- Gontscharukow, N.: Über die Herstellung eines für Schilddrüse spezifischen Serums. Zentralbl. f. allg. Pathologie Bd. 13, S. 121.

- Gozony, L. und Wiesinger: Untersuchungen über die Pathogenese der puerperalen Eklampsie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 1, Referate. 1919.
- Graetz, Fr. (1): Experimentelle Studien über die Beziehungen zwischen Milch, Colostrum und Blutserum des Rindes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 9, H. 5, S. 677. 1911.
- (2): Über biologische Eiweißdifferenzierung bei Mäusen und verschiedenen Rattenarten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, H. 5, S. 627. 1910.
- (3): Über die biologische Sonderstellung der Geschlechtszellen beim Huhn. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 21, H. 1—5, S. 150. 1914.
- (4): Beiträge zur Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion. Zentralbl. für Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. Abt. I Bd. 55, H. 3. 1910.
- (5): Sind die bei Punktionen oder Rupturen von Hydatidencysten auftretenden Schockzustände als Anaphylaxie zu deuten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 15, H. 1, S. 60. 1912.
- Graf, R. und K. Landsteiner: Versuche über die Giftigkeit des Blutserums bei der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 4. 1909.
- Gräfenberg, E. und I. Thies: Beiträge zur Biologie der männlichen Geschlechtszellen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 10, H. 1 u. 2, S. 28. 1911.
- Gräfenberg, E. und Thies: Beiträge zur Biologie der männlichen Geschlechtszellen. II. Die geschlechtsspezifische Giftigkeit des Hodenantisera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 12, H. 6, S. 678. 1912.
- Greve und Graham: Untersuchungen über Isolyse. Münch. med. Wochenschr. 1911, Jg. 58, Nr. 43, S. 2257.
- Gruber, B. G.: Peptolytische Fermente und Immunstoffe im Blut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 7, H. 6, S. 762. 1910.
- Grünbaum, A. S.: On the theories of immunity and their clinical application. British medical journ. and Lancet 1903.
- Grund, G. (1): Über organspezifische Präcipitine. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 10, S. 481.
- (2): Über organspezifische Präcipitine und ihre Bedeutung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 87, H. 1 u. 2, S. 148. 1906.
- Gugisberg, H. (1): Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Eklampsie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 11, H. 1, S. 111. 1911.
- (2): Experimentelle Untersuchungen über die Toxikologie der Placenta. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 67.
- Guth, F.: Studien über die spezifische Ausflockung beim Zusammenwirken der alkoholischen Hammelblutreceptoren der Organe mit ihrem Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 30, H. 5 u. 6, S. 117. 1920.
- Gutmann, L. H.: Über Blutveränderungen bei Vergiftung mit Organextrakten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 19, H. 4, S. 367. 1913.
- Halpern, I.: Experimentelle Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 11, S. 609. 1911.
- Hamburger, F. (1): Über Eiweißresorption bei der Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 65. Ergänzungsheft.
- (2): Biologisches über Eiweißkörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 49, S. 1202.
- Hamburger, F. und Reuss: Die Folgen parenteraler Injektion von verschiedenen genuinen Eiweißkörpern. Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 31, S. 859.
- Hartoch, O. und Skerenski: Zur Lehre über die toxische Wirkung der Produkte der tryptischen Eiweißverdauung im Zusammenhang mit der Lehre von der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 7, H. 3, S. 253. 1910.
- Heile, H.: Über neue Wege, die natürlichen Heilungsvorgänge des Körpers bei krankhaften Prozessen künstlich zu vermehren und zu beschleunigen. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 26, S. 1274.
- Heilner, C. (1): Über die Wirkung großer Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subcutan. Zeitschr. f. Biol. Bd. 50 S. 26.

- Heilner, C. (2): Zeitschr. f. Biol. Bd. 56, H. 1.
- Heilner, E.: Über die Wirkung artfremder Blutsera im Tierkörper nach subcutaner Zufuhr während des präanaphylaktischen und des anaphylaktischen Zustandes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 68, H. 7.
- Hertle u. Pfeiffer: Über Anaphylaxie gegen artgleiches, blutfremdes Eiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 10, H. 5 u. 6, S. 541. 1911.
- Hess und Römer: Experimentelle Untersuchungen über Antikörper gegen Netzhaut-elemente. Arch. f. Augenheilk. Bd. 54, H. 1, S. 13 u. H. 2, S. 103. 1906.
- Hess, L. und P. Saul: Zur Kenntnis der proteolytischen Zelltätigkeit maligner Tumoren. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 33, S. 1183.
- Heugge: Eklampsie, die derzeitigen Forschungen über die Pathogenese dieser Erkrankung und ihre Therapie. Volkmanns Sammlung klin. Vortr. 1903, S. 346.
- Heyde, M.: Über den Verbrennungstod und seine Beziehungen zum anaphylaktischen Schock. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25, Nr. 12. 1911.
- Heymann, F.: Neuere Arbeiten über die physiologische Blutbeschaffenheit der Schwangeren und Neugeborenen und über die Beziehungen zwischen mütterlichem und fötalem Serum. Sammelreferat. Fol. haem. 1906.
- Hirschfeld, H.: Zur Frage der Einwirkung des Blutserums normaler und tumorkrankter Tiere auf Krebszellen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11. 1912.
- Hofbauer, I. (1): Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 61.
- (2): Für die placentare Theorie der Eklampsieätiologie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1908, Nr. 45.
- (3): Sitzung der Berl. med. Gesellschaft v. 1. Juli 1908.
- Horiuchi, T.: Diätetische Nährpräparate vor dem Forum der spezifischen Präcipitation. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 17, S. 900.
- Hoyton, W. I.: Zur Serumbehandlung gegen Krebs. Brit. med. journ. 1902.
- Hulot, S. und F. Ramond: Dégénérescences expérimentales du foie et des reins d'origine cytolitique. Soc. de biol. 1901.
- Joannowitz, G.: Die Cytotoxine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig., Referate, Bd. 50. 1909.
- Jonescu, M.: Etude sur la cobaye, de la toxicité du sérum de lapin immunisé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 7, Nr. 24. 1913.
- Isaak, I. und van den Velden: Eine spezifische Präcipitinreaktion bei *Bothriocephalus latus* beherbergenden Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27, S. 982.
- Joachimoglou, G.: Experimentelle Beiträge zur Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, H. 4, S. 453. 1911.
- Ischikawa, S.: Versuche über die Wirkung von Organextrakten, insbesondere auf die Blutgerinnung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 18, S. 163. 1913.
- Kapsenberg, G.: Die Anaphylaxie mit Linsensubstanz. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 15, S. 518. 1912.
- Kawasoye, M.: Über die biochemische Diagnose der Schwangerschaft. Inaug.-Diss. Erlangen 1904.
- Kelling, G.: (1) Die Ursache, die Verhütung und die Blutserumdiagnose der Magen- und Darmkrebs. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 43, S. 1909.
- (2): 76. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Breslau, 24. Sept. 1904.
- (3): Wien. med. Wochenschr. 1904, Nr. 37 u. 38.
- (4): Über eine neue hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten (und bei malignen Blutkrankheiten) und ihre diagnostische und statistische Verwendung in der Chirurgie. Arch. f. klin. Chirurg. 1906, Bd. 80, H. 1.
- (5): Ergebnisse serologischer Untersuchungen beim Carcinom, besonders vom chirurgischen Standpunkt aus. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 85. 1909.
- (6): Über die Anwendung und Deutung spezifischer Serumreaktionen für die Carcinomforschung. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 6, H. 2. 1908.
- (7): Anaphylaktische Untersuchungen beim Carcinom des Menschen. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12, S. 425.



- Kepinow, L.: Über die eiweißspaltenden Fermente der malignen und benignen Gewebe. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 7. 1909.
- Kister und Weichardt: Elektive Absorptionsmethode zum Nachweis bestimmter Blutarten. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1902, Nr. 20.
- Kister und Wolf: Zur Anwendung der Uhlenhuthschen Reaktion. Zeitschr. f. Medizinalbeamte Nr. 7. 1902.
- Kiutsi, M.: Das Syncytiopräcipitin. Untersuchungen über das Eklampsiegift. Zentralbl. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 72, H. 3.
- Klein, A.: Über Erythropräcipitine und andere Immunprodukte einzelner Bestandteile des Blutes. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39 H. 3.
- Kleinhaus: Experimentelles zur Corpusluteum-Frage. Zentralbl. f. Gynäkol. 1904, Nr. 28.
- Kleinschmidt, H.: Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10. 1911.
- Klieneberger, C. und H. Zöppritz: Beitrag zur Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge der Röntgenbestrahlung der Leukämie und des Lymphosarkoms. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 18, S. 850 und Nr. 19, S. 911.
- Kluck, H. und R. Inada: Ein Beitrag zur Kenntnis der Spezifität der Präcipitine. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81.
- Kodama, H.: Die Differenzierung des Kaviars und anderer Fischrogen. Arch. f. Hyg. Bd. 48, H. 6.
- König: Eclampsie et fonctions du placenta. Rev. méd. de la Suisse romane Juin 1907.
- Kollmann, I.: Kreislauf der Placenta, Chorionzotte und Telegonie. Zeitschr. f. Biol. Bd. 42.
- Kollmeyer, Fr.: Über die biologische Differenzierung von Milch und Milcheiweißkörpern. Zeitschr. f. Biol. Bd. 34, H. 2. 1910.
- Kraus, R.: Carcinomzelle und Carcinomreaktionen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Referate, Beiheft. 1912.
- Kraus, R., R. Dörr und H. Sohma: Über Anaphylaxie, hervorgerufen durch Organextrakte (Linsen). Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30, S. 1084.
- Kraus, R., E. Ranzi und H. Ehrlich: Studien über Immunität bei malignen Geschwülsten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, S. 665. 1910.
- Kraus, R. und C. Sternberg: Über die Wirkung der Hämolyse im Organismus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 32.
- Kraus, R. und R. Ischiwara (1): Über das Verhalten embryonaler Zellen gegenüber dem Serum gesunder Menschen und Carcinomkranker. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 16. S. 583. 1912.
- (2): Über das Verhalten tierischer Sarkomzellen gegenüber tierischem und menschlichem Serum. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 17, S. 615.
- Kraus, R., von Graff und E. Ranzi: Über neuere serologische Methoden zur Diagnose maligner Tumoren. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 28, S. 1003.
- Kraus, R. und E. von Graff: Über die Wirkung des Placentarserums und des Serums Gravidar auf menschliche Carcinomzellen. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 17, S. 615.
- Kraus, R.: Carcinomzelle und Carcinomreaktionen. Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 867.
- Kraus, R. und F. Müller: Weitere Studien zur Antiserumanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 414. 1911.
- Krusius, F. (1): Zur biologischen Sonderstellung der Linse. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 5, H. 6, S. 699. 1910.
- (2): Überempfindlichkeitsversuche vom Auge aus. Arch. f. Augenheilk. Bd. 67.
- (3): Biologische Studien über organ- und artspezifische Wirkung des Linseneiweißes und seine Beziehungen zu anderen natürlichen denaturierten Eiweißen des Ektoderms. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 24, Nr. 3.
- Kullmann (1): Über Hämolyse durch Carcinomextrakte. Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 190.
- (2): Über Hämolyse durch Carcinomextrakte. Zeitschr. f. klin. Med. S. 293.
- Kümmel, R.: Über anaphylaktische Erscheinungen am Auge. Arch. f. vergl. Ophth. Bd. 77.
- Labhardt, H.: Bemerkungen zu den biologischen Theorien der Eklampsie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 44, H. 2.
- Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 25. 1899.

- Landsteiner, K., R. Müller und O. Pötzl: Über Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourinetieren. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1421.
- Landsteiner, K. und K. Leiner: Über Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 38. 1905.
- Landsteiner, K. und E. Prasek: Über die bindenden und immunisierenden Substanzen der Blutkörperchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie., Orig. Bd. 13, S. 403. 1912.
- Landsteiner, K. (1): Immunität gegen Körperzellen und Neubildungen (Cytotoxine). Handb. der Biochemie von Oppenheimer Bd. 2, I.
- (2): Hämagglutination und Hämolyse. Handb. der Biochemie von Oppenheimer Bd. 2, I.
- Landsteiner, K. und B. Jablons: Über die Bildung von Antikörpern gegen verändertes arteigenes Serumweiß. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, H. 6, S. 618. 1914.
- Landsteiner, K. und E. Brasek: Über die Aufhebung der Artspezifität von Serum-eiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 2, S. 211. 1913.
- Langer, I.: Zur Frage der Bildung spezifischer Antikörper im Organismus von Bandwurmwirten. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 35, S. 1665.
- Leopold, E.: Über die Hämolyse bei Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60.
- Lépine, J.: Sérum antithyreoidien. Soc. de science méd. de Lyon 28. Okt. 1903 et Lyon méd. 1903, Nr. 6.
- Leschke, E.: Über leukocytenauflösende Immunstoffe. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 16, S. 627. 1913.
- de Leslie: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 133, Nr. 25, S. 544. 1901.
- Levaditi, C.: L'immunité d'après la théorie des chaînes latérales; bacteriolysines et cytotoxines. La presse méd. 1907, Nr. 2.
- Levaditi, C. et Marie: Ann. Inst. Pasteur 1907, Nr. 2.
- Levence, P. A.: On the biological relationship of proteids. Medical News 21. XII. 1901.
- Lewin, C. (1): Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 6, Nr. 2. 1907; *Ergebn. d. inn. Med.* usw. 1908.
- (2): Immunisierungs- und Heilungsversuche mit Autolysaten von Rattentumoren. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912, Bd. 11.
- (3): Über Immunisierung mit Blutserum von spontan geheilten Tumorratten (Nullerratten). Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11. 1912.
- (4): Immunitätsreaktionen nach Verimpfung von artfremden Tumoren. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11. 1912.
- (5): Die experimentelle Geschwulstforschung und ihre Beziehung zur Immunitätswissenschaft. Weichardts Jahrb. Bd. 7. 1911.
- v. Leyden und Blumenthal: Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung auf der I. med. Klinik. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 36, S. 637.
- Lichtenstein, F. (1): Kritische und experimentelle Studien zur Toxikologie der Placenta. Zugleich ein Beitrag gegen die placentare Theorie der Eklampsieätiologie. Arch. f. Gynäkol. Bd. 26, H. 2.
- (2): Gegen die placentare Theorie der Eklampsieätiologie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1909, Nr. 8.
- Lichtwitz: Über Immunisierung mit Corpus luteum. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Vereinsbeilage, S. 683.
- Liepmann, W. (1): Ein für menschliche Placenta spezifisches Serum. I. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 52, S. 911.
- (2): Ein für menschliche Placenta spezifisches Serum. II. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 5, S. 80.
- (3): Ein für menschliche Placenta spezifisches Serum. III. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 22, S. 383.
- (4): Zur Ätiologie der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15, S. 687.
- (5): Zur Ätiologie der Eklampsie. II. Mitteilung. Ein Beitrag zur Frage der Schnellentbindung bei der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 51, S. 2484.

- Liepmann, W. (6): Zur experimentellen Krebsforschung. *Charité-Annalen* Bd. 31, 1907.
- (7): Das Eklampsiegift in der Placenta. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, S. 1555, Nr. 28.
- (8): Zur Technik und Kritik der Placentarforschung. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1909, Nr. 4.
- Lindemann, W. (1): Sur la mode d'action de certains poisson reaux. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 14. 1900.
- (2): Die Cytolysine als Ursache der toxischen Nephritiden. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 11. 1901.
- Linossier et L'émoine: Note sur une action nephrotoxique des injections de sérums normaux. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1903, Nr. 14.
- Linser, P. und Helber: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und Bemerkungen über die Einwirkung von Radium und ultraviolettem Lichte. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 84, H. 5 u. 6. 1905.
- Linser und Sick: Über das Verhalten der Harnsäure und Purinbasen im Urin und Blut bei Röntgenbestrahlung. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 89, S. 710. 1907.
- Lockemann, G. und I. Thies: Zur Klärung der Eklampsiefrage. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 69, S. 194.
- (2): Über Anaphylaxie durch fötales Serum. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Ref., Beiheft* 1910, Bd. 47.
- (3): Über den Katalasegehalt des mütterlichen und fötalen Kaninchenblutes und über die Wirkung des fötalen Serums auf das arteigene Tier. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 25. 1910.
- Loeb, L.: Über die Wirkung der intravenösen Injektion von wässerigen Organextrakten und die entgiftende Wirkung frischen Serums. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 12, S. 189. 1912.
- Löffler, F.: Über ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1904, Nr. 52.
- Lomer, R.: Zur Heilbarkeit des Carcinoms. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* 1903, Nr. 2.
- London, E. C.: Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Cytolysinen und die cytolytische Theorie der Immunität. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 32, Nr. 1 u. 2.* 1902.
- (2): Contribution à l'étude des spermolysines. *Arch. de sciences biolog. St. Petersburg* Bd. 9, H. 1 u. 2. 1902.
- Lüdtke, H. (1): Über Cytotoxine mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotoxine und Thyreotoxine. *Münch. med. Wochenschr.* 1905, Nr. 30, S. 1429 u. Nr. 31, S. 1493.
- (2): Zur Spezifität der Antikörper. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 38, H. 5.*
- Mankowski, A.: Zur Frage nach den Zellgiften (Cytotoxinen). *Russ. Arch. f. Pathol.* Bd. 14, Lief. I; Ref. im *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 32, Nr. 19.*
- Maragliano, D. (1): Cancroprecipitine e loro applicazioni alla diagnosi precoce del carcinoma gastrico. *Rif. med.* Bd. 22, Nr. 33.
- (2): Der Präcipitationsvorgang der Antikörper und seine Anwendung in der Pathologie. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1904, Nr. 27, S. 724.
- Marassini, A. (1): Ricerche sulla cosiddetta epatotossina e sui cosiddetti sieri epatotossici (Untersuchungen über das sog. Hepatotoxin und über sog. hepatotoxische Sera). *La clinica moderna* 1903, Nr. 6, Pisa.
- (2): Ricerche sopra l'azione tossica de nucleoproteidi del fegato. Contributio alle studie del meccanismo d'azione delle cosiddetti citotossine specifiche. (Untersuchungen über die giftige Wirkung Nucleoproteine der Leber. Beitrag zum Studium des Wirkungsmechanismus der sog. spezifischen Cytotoxine.) *La clinica moderna* 1903, Nr. 13. Pisa.
- Marchetti, Schilddrüsenpräcipitine. *Rif. med.* 1907, Nr. 41.
- Massay: Expérience sur l'action d'un sérum hypophyséotoxique. *Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles* 7. juillet 1907.
- Mathes, P.: Zur Toxikologie der Placenta. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1908, Nr. 48.
- Martens, E.: Über Versuche zur Serumdiagnose des Carcinoms. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1904, Nr. 6, S. 203.
- Matalnikoff, S. (1): Die schützende Rolle der Hoden und Nebenhoden. *Charkowsky med. journ.* Bd. 10, Nr. 7.

- Metelnikoff, S. (2): Die schützende Rolle der Hoden und Nebenhoden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 7, H. 1—2, S. 185. 1910.*
- (3): Über die Neutralisation der Toxine und Alkaloide durch die Hoden- und Nebenhodenextrakte. *Russky Wratsch 1908, Nr. 52.*
- (4): Etude sur la spermotoxine. *Ann. de l'inst. Pasteur 1900, Bd. 14.*
- Metelnikoff, S. und Strelnikow: Sur l'origine des spermotoxines. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 17, H. 2. 1913.*
- Metschnikoff, E. (1): Etude sur la résorption des cellules. *Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 12, S. 783. 1899.*
- (2): Sur la spermotoxine et l'antispermotoxine. *Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 14, S. 1. 1900.*
- (3): Sur les cytotoxines. *Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 14. 1900.*
- (4): Les cytotoxines. *Rev. générales des Sciences 1901.*
- (5): L'immunité dans les maladies infectieuses. *Paris 1901.*
- Metschnikoff und Besredka: Hämolyse zur Anregung der Blutbildung. *Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 14, Nr. 6.*
- de Meyer, J.: Pathogenese des Diabetes. *Journ. de Bruxelles Nr. 26.*
- Meyers, W.: Über Immunität gegen Proteide. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II, Bd. 28. 1900.*
- Michaelis, L. (1): Die Bedeutung der Präcipitine, Hämolyse und Cytotoxine für die Klinik. *Dtsch. Klinik 1905.*
- (2): Über den Krebs der Mäuse. I.: Herkunft, Bau und klinische Erscheinungen. Ihre Übertragbarkeit. *Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 4. 1906.*
- (3): Über Versuche über Erzielung einer Krebsimmunität bei Mäusen. *Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5. 1907.*
- Michaelis, L. und P. Fleischmann: Über die Erzeugung von Antikörpern durch Injektion von artfremden Leberzellen. *Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58, H. 5 u. 6.*
- Michaelis, L. und Steindorf: Über die Wirkung des Ricins auf Serum und Organzellen in vitro. *Biochem. Zentralbl. Bd. 2, H. 1. 1906.*
- Michailow, S.: Zur Frage der Cytolyse. *Folia serologica Bd. 55, H. 1.*
- Milchner, R. und E. Wolf: Bemerkungen zur Frage der Leukotoxinbildung durch Röntgenbestrahlung. *Berlin. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 24, S. 1174.*
- Miller, I. W.: Über Komplementbindung bei Immunisierung mit Corpus luteum. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 36.*
- Milton, M. P.: Experimental study of thyreotoxic serum. *Journ. of infect. dis. Bd. 2. 1904.*
- Mirto, F.: Toxicità placentare. *Ann. di ost. e gin. 26. 3. Marzo 1904.*
- Minet, E. et L. Briant: L'anaphylaxie aux extraits d'organes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 166. 1911.*
- Moldovan, J.: Über die Wirkung intravasculärer Injektion frischen defibrinierten Blutes und ihre Beziehungen zur Frage der Transfusion. *Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 52.*
- Moreschi, C.: Über die Natur der Isohämolyse der Menschenblutsera. *Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 43 u. 44.*
- Morgenroth und Rosenthal: Amboceptoren und Receptoren. *Biochem. Zeitschr. Bd. 39, Nr. 12.*
- Morgenroth, J.: Hämolytische Versuche. *Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 561.*
- Morgenroth, J. und R. Bieling: Amboceptoren und Receptoren. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Geschwulstimmunität. *Biochem. Zeitschr. Bd. 68.*
- Moro, E.: Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. *Wien. klin. Wochenschr. Nr. 44, S. 1075. 1901.*
- Moro, E. und F. Hamburger: Über eine neue Reaktion der Menschenmilch. *Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 5, S. 121.*
- Mosbacher, E. (1): Experimentelle Studien mit artgleichem Syncytiotoxin und über Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion. *Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22, S. 1021.*
- (2): Zur Frage der Graviditätstoxikose. *Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 22.*
- Moxter: Über ein spezifisches Immuserum gegen Spermatozoen. *Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 4, S. 61.*

- Müller, L.: Recherche sur le lieu et le mode d'origine des cytolysines naturelles (alexines et ambocepteurs normaux) et les moyens d'en provoquer l'hypersecretion. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 57, H. 7.
- Muir, R.: Über die Hitzebeständigkeit der Blutkörperchenrezeptoren. Biochem. Zeitschr. Bd. 21. 1909.
- Néfédieff, N.: Sérum néphrotoxique. Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 15, S. 17. 1901.
- Neuberg, C.: Chemische Pathologie der Krebse und Dyskrasie. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 10.
- Neumann, J. und E. Herrmann: Über die Lipoide der Gravidität und deren Ausscheidung nach vollendeter Schwangerschaft. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 42, S. 1557.
- Niccolini, C.: Sulla citotossine renali. Boll. della R. Acad. di Genova Bd. 17, Nr. 6.
- Ohkubo, S.: De l'anaphylaxie par des extraits d'organes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, S. 176. 1910.
- Obermeyer, F. und F. Pick (1): Beiträge zur Kenntnis der Präcipitinbildung. Über den Begriff der Art- und Zustandsspezifität (originäre und konstitutive Gruppierung) und die Beeinflussung der chemischen Eigenart des Tierkörpers. Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 50, S. 265.
- (2): Biochemische Studien über das Eiklar. Wien. klin. Rundschau 1902, Nr. 15.
- (3): Über die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper. Wien. klin. Rundschau 1906, Nr. 12.
- Opitz, Zur Biochemie der Schwangerschaft. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 34, S. 597.
- Orudschiew, D.: Über die Beziehungen der hämolytischen Hammelblutkörperchen zu den Rezeptoren des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 16, H. 3, S. 268. 1913.
- Panzacchi: Sul potera émolitico dell' extrato acquoso dei tumori. Rif. med. Bd. 2, Nr. 49, S. 594. 1902.
- Pearce, R. M. (1): An experimental study of nephrotoxine. Univ. of Pennsylvania Med. Bull. 1903, Nr. 6.
- (2): Concerning the specificity of the somatogenetic cytotoxine. Journ. of med. research Bd. 12, S. 1. 1904.
- Pearce, R. M. and H. Jackson: Production of cytotoxic sera by the injection of nucleoproteids. Journ. of inf. dis. Bd. 3, S. 742. 1906.
- Pears, R. M.: The experimental Production of Liver Necroses by the intravenous injection of Hemagglutinin. The Journ. of med. Research Bd. 12. 1904.
- Peters, A.: Die Pathologie der Linse. Lubarsch-Ostertag Ergebn. 14. Jahrg. 1910. Ergänzungsband.
- Petersen: Über Heilungsvorgänge im Carcinom. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 34.
- Pfeiffer, H. (1): Beiträge zur Lösung des biologischen und forensischen Problems der Unterscheidung des Spermaeiweißes gegenüber den anderen Eiweißarten derselben Tierspezies durch die Präcipitinmethode. Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 24, S. 637.
- (2): Zur Frage des Nachweises eines anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 485. 1910.
- Pfeiffer, H. und A. Jarisch: Zur Kenntnis der Eiweißzerfallstoxikose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 16, S. 38. 1913.
- Pfeiffer, H. und S. Mita (1): Studien über Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 4, S. 410. 1910.
- (2): Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Eiweiß—Antieißreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 6, H. 1, S. 18. 1910.
- Pfeiffer, H. und J. Finsterer: Über den Nachweis eines gegen das eigene Carcinom gerichteten anaphylaktischen Antikörpers im Serum von Krebskranken, nebst vorläufigen Bemerkungen zu diesem Befund. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 36.
- Pfeiffer, H., Proskauer u. Oppenheimer: Artikel „Lysine“ in Enzyklopädie der Hygiene. Leipzig 1903.
- Pfeiffer, H.: Zur Organspezifität der Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 8, S. 358. 1911.
- Pick, R.: Über eine neue Antigenfunktion der Krystalllinse. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 70, S. 435.

- Pick, E.: Biochemie der Antigene mit besonderer Berücksichtigung der Antigenspezifität. Kolle-Wassermann, Handb. der pathog. Mikroorg. Bd. I. 1912.
- Pick, E. P. und O. Schwarz: Über die Beeinflussung der Antigenwirkung durch Lecithin und Organlipoide, und deren Beteiligung am Immunisierungsprozesse. Biochem. Zeitschr. Bd. 15. 1909.
- San Pietro, E.: Über die Wirkung des Saftes maligner Geschwülste auf das Hämoglobin des Blutes. La clinica med. ital. 1903, Nr. 10.
- Pirano, R.: Beiträge zur Lehre von Neurolysinen. Arch. des sciences biologiques Bd. 10, Nr. 1. 1903.
- Polano, O.: Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habilitationsschrift. Würzburg 1904.
- Portis, M.: Experimental study of thyreotoxic serum. Journ. of inf. dis. Bd. 1, S. 127. 1904.
- Possek (1): Über den Gehalt des Glaskörpers an normalen und immunisatorisch erzeugten Cytotoxinen. Klin. Monatsbl. 1906, S. 501.
- (2): Die Theorien über die Entstehung des Altersstars. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 34.
- (3): Lassen sich Linsentrübungen organtherapeutisch beeinflussen? Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 12, S. 408.
- (4): Über die antigenetische Wirkung des Glaskörpers. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 45. Jg., Bd. 2. 1907.
- (5): Schilddrüse und Auge. Klin. Monatsh. f. Augenheilk. Jg. 45, Bd. 2.
- Rados, A.: Über das Auftreten von komplementbindenden Antikörpern nach Vorbehandlung mit arteigenen Gewebszellen, nebst Bemerkungen über die anaphylaktische Entstehung der sympathischen Ophthalmie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 19, S. 579. 1913.
- Ranzi, E. (1): Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren. Langenbecks Arch. Bd. 84.
- (2): Über Anaphylaxie durch Organ- und Tumorextrakte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 2, S. 12. 1909.
- (3): Zur Frage des Nachweises eines psefizischen anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 40, S. 1372.
- Raubitschek, H.: Über Amyloid. 14. Tagung der pathol. Gesellschaft. 1910.
- Ravenna, E.: Osse reazioni intorno di sieri citossici con speciale riguardo al neurosiero. Rif. med. Bd. 2, Nr. 35. 1902.
- Rehns: Sur un immunocytolysine atoxique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 57. 1904.
- Reis, V.: Die Immunitätslehre in der Augenheilkunde. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 29, S. 887.
- de Renzi: Action néphrotoxique et hémolyt. du rein. Sém. méd. 1904, S. 351.
- de Renzi, E. et G. Boeri: Sull' azione nefrotossica ed emolitica del rene. Atti 14. Congr. Med. int. e Nuova Revista clin. e terap. 1905, Nr. 11.
- Richet, Ch. et J. Héricourt (1): Traitement et guérison de deux cas de cancer par la sérothérapie. La semaine méd. 1895.
- (2): Le sérum anticancéreux obtenu par immunisation. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1895 u. 1900.
- Ricketts, H.: Lymphatotoxique serum. Notes on its constitution preliminary experiments bearing on its influence of experimental infektion. Transact. of the Chicago pathol. Soc. Bd. 5, Nr. 9. 1902.
- Römer (1): Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkt der Serumforschung. v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 60, H. 2. 1905.
- (2): Über Antikörper gegen Netzhauptelemente. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 8, S. 385.
- Rössle, R.: Fortschritte der Cytotoxinforschung. Lubarsch-Ostertag, Ergebn., Jg. 13. 1910.
- Rosenbaum, B.: Blutserologische Untersuchungen bei Carcinom des Magens und Darms. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 9, S. 443.

- Rosenthal, F.: Zur Kenntnis der hämolytischen Komponente spermotoxischer Sera. *Biochem. Zeitschr.* 1912. Bd. 42.
- Rosenthal, E. (1): Untersuchungen über die antiproteolytische Wirkung des Blutserums. *Fol. serologica* Bd. 6. 1911.
- (2): Differenzierung von Eiweißarten (Nieren-, Leber-, Krebsweiß). Studien zur Epi-phaninreaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 15, H. 1, S. 37.
- Rossi: Contributo allo studio dei sieri neurotossici dell'lesioni da essi provocati nel sistema nervoso. Siero iso-neurotossico. *Rev. di pathol. nerv. et ment.* Bd. 9, S. 417. 1907 u. *Rev. of neurol. and psych.* Bd. 6, S. 1. 1908.
- Rostovski: Über den Wert der Präcipitine als Unterscheidungsmittel f. Eiweißkörper. *Münch. med. Wochenschr.* 1902, Nr. 18.
- Rothacker, A.: Präcipitation bei Fleischvergiftung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 16, S. 491. 1913.
- Sachs, H. (1): Antigene tierischen Ursprungs. *Handb. von Kraus u. Levaditi* Bd. 1. 1908.
- (2): Hämolsine und Cytotoxine des Blutserums. *Handb. v. Kraus u. Levaditi* Bd. 2. 1908.
- (3): Hämolsine des Blutserums (cytotoxische Sera). *Kolle-Wassermann, Handb. der pathog. Mikroorg.* Bd. 2. 1913.
- (4): Die Hämolsine und die cytotoxischen Sera. *Lubarsch-Ostertag, Ergebn.*, 11. Jg. 1906.
- Sachs, H. und R. Kudike: Über das biologische Verhalten roher und gekochter Milch. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 20, S. 316.
- Sachs, H. und H. Ritz: Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination, Baktericidie (Lyse) und Komplementbindung. *Kolle-Wassermann, Handb. der pathog. Mikroorg.* Bd. 3. 1913.
- Sachs, H.: Immunisierungsversuche mit immunkörperbeladenen Erythrocyten. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 30.
- Sachs, H. und W. Georgi: Die Verwertbarkeit der Amboceptorenbindung durch koktostabile Rezeptoren zur Erkennung von Fleischsorten. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 21, S. 342.
- Sachs, H. und F. Guth: Eine spezifische Ausflockungsreaktion zum Nachweis der alkohollöslichen Rezeptoren des Hammelblutes und ihrer Antikörper. *Med. Klinik* 1920, Nr. 6, S. 157.
- Sachs, H. und E. Nathan: Immunisierungsversuche mit gekochtem Hammelblut nebst Bemerkungen über Antiserumanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 19, H. 3, S. 235.
- Sachs, H. (1): Die Hämolsine und die cytotoxischen Sera. *Lubarsch-Ostertag, Ergebn.* 9. Jg. 1907.
- (2): Die Cytotoxine des Blutserum. *Biochem. Zentralbl.* 1903, Bd. 1.
- Sakamoto, T.: Beiträge zur Kenntnis von Organextraktgiften und die entgiftende Fähigkeit des Blutserums für dieselben. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 32, H. 1, S. 1.
- Salomon (1): Zur Diagnose des Magencarcinoms. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1903, Nr. 31, S. 546.
- (2): Versuche über Serumdiagnose des Carcinoms. *Beil. z. d. Mitt. der Ges. f. innere Med. u. Kinderheilk. in Wien* 1906, Nr. 24.
- Salus, R. (1): Untersuchungen über die Biologie der Linse. *Arch. f. vergl. Ophth.* Bd. 72.
- (2): Über die Römersche Theorie der Entstehung der senilen Katarakte durch Cytotoxine und über die Lentokalintherapie. *Med. Klin.* Bd. 48, S. 1821. 1909.
- Salvioli, J.: Degli effetti dell'iniezione indovenosa dell'estratto do ghiandola genitale maschile sulla coagulazione del sangue e sul valore spermatossico del siero. *Gazz. degli ospedali e delle cliniche* 1902, Nr. 4.
- Santuzsi: *Zeitschr. f. Augenheilk.* Bd. 17. 1907.
- Sartirana, S. (1): Sulla preparazione e sulle proprietà di alcuni sieri citotossici. *Primo congresso della Società ital. di pathol.* Torino 1902. *Ref. im Biochem. Zentralbl.* Bd. 590, 1903.

- Sartirana, S. (2): Nuovo contributo alla conoscenza dei sieri citotossici. Gazz. degli ospedali 1904, Nr. 43.
- (3): Neuer Beitrag zur Kenntnis der cytotoxischen Sera. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 36, H. 5 u. Bd. 37, H. 1. 1904.
- Sata, A.: Über die Wirkung und Spezifität der Cytotoxine im Organismus. Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. 39, H. 1. 1906.
- Sauerbeck, E.: Zur Frage des Pankreascytolysins. Eine kritische Bemerkung. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II Bd. 39, Nr. 6. 1905.
- Savini, E. et Th. Savini-Cartano (1): Immunité spermatoxique et fécondation. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 22. 1911.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 71, S. 106. 1911.
- Scheer, K.: Untersuchungen über die Sachs-Georgi-Reaktion mit Milch luetischer Frauen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 30, H. 2, S. 178. 1920.
- Schenk, F. (1): Über die Giftigkeit von Organextrakten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 22, H. 3, S. 229. 1914.
- (2): Schutzeffekt normaler Sera gegen die Wirkung menschlichen Placentarsaftes beim Kaninchen. Zentralbl. f. Gynäkologie. 1909, Nr. 39.
- (3): Über Besonderheiten der Giftwirkung des menschlichen Placentarsaftes beim Kaninchen. Zentralbl. f. Gynäkologie. 1909, Nr. 43.
- Schickele, G.: Wirksame Substanzen im Uterus und Ovarium. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3, S. 123.
- Schiff, F. (1): Über das Auftreten spezifischer antihämolytischer Eigenschaften im normalen Serum nach Vorbehandlung mit Organen des heterogenetischen Typus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 29, H. 6.
- (2): Weitere Beiträge zur Frage der heterogenetischen Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 20, S. 336. 1914.
- Schittenhelm, A.: Über Anaphylaxie vom Standpunkte der pathologischen Physiologie und der Klinik. Weichardts Jahresberichte Bd. 6. 1910.
- Schittenhelm, A. und W. Weichardt: Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 10 u. 11. 1912.
- Schloßmann, A. und Moro: Zur Kenntnis der Arteigenschaft der verschiedenen Eiweißkörper der Milch. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 14, S. 597.
- Schmidt, H.: Beiträge zur Kenntnis der alkohollöslichen heterophilen Blutantigene. Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 47.
- Schmidt, W. A.: Über ein Präcipitin, welches es ermöglicht, auch gekochtes (unlösliches) Eiweiß zu differenzieren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 13, S. 166. 1912.
- Schmidt, A.: Un sérum toxique pour les nerfs périphériques. Ann. de l'inst. Pasteur 1906, Nr. 7.
- Schmidt, I. und Géronne: Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf nephrectomierte Tiere; ein Beitrag zur Frage des Leukotoxins. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 10.
- Schmorl, G.: Arch. f. Gynäkologie. Bd. 65, H. 2.
- Schöne, G. (1): Untersuchungen über Carcinomimmunität bei Mäusen. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 51, S. 2517.
- (2): Die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten. Weichardts Jahresbericht Bd. 2. 1906.
- Scholte, R. und J. Veit: Syncytiolyse und Hämolyse. Ein Beitrag zur Physiologie der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie. Bd. 49. 1903.
- Schücking, A.: Über innere Sekretion der Uterusschleimhaut und über Bildung von Metrotroxin. Zentralbl. f. Gynäkologie. Bd. 14, S. 455.
- Schütze, A. (1): Zur Frage der Spezifität der Organantigene. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65, H. 5 u. 6, S. 383. 1908.
- (2): Beiträge zur Kenntnis der zelllösenden Sera. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 27, S. 431.
- (3): Über einige praktische Anwendungen der Präcipitine in der Nahrungsmittelchemie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 47. 1904.



- Schütze, A. (4): Über ein biologisches Verfahren zur Differenzierung der Eiweißstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 36.  
 — (5): Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 1, Vereinsbeilage.
- Schütz, W.: Über Bluttransfusion beim Menschen unter Berücksichtigung biologischer Vorprüfung. Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30 u. 31.
- Schulze, W.: Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 57. 1900.
- Seeligmann und W. v. Gutfeldt: Praktische Untersuchungen mit der Bindungsreaktion nach Sachs-Georgi zum Nachweis gekochten Fleisches. Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 41.
- Seydel: Über den gegenwärtigen Stand der Lehre von der Eklampsie. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 4, S. 135 u. Nr. 5, S. 171.
- Seng, H.: Untersuchungen mit Hühnereigelbserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, H. 4, S. 355. 1914.
- Silvestri, F.: L'opotherapie renale e la teoria della nefroly sine. II. Policlinico Bd. 60, S. 53. Sezione Pratica.
- Sirvé, A.: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den parenchymatösen Organen unter Einwirkung des hepatolytischen Serums. Russk. Wratsch 1904, Nr. 24.
- Skropansky, K. (1): Beiträge zur Immunisierung mit Eierstock. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 44.  
 — (2): Über Immunisierung von Tieren mit Ovarien einer anderen Tierspezies. Russ. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Jan. 1904.
- Slatineanu, A. L.: Experimente mit thyreotoxischem Serum. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 30, Referat aus Cpt. rend des séances de la soc. de biol. 1905 (Mai).
- Spät, W.: Untersuchungen über ein Leukocytenimmenserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 21, S. 565. 1914.
- Stradiotti, G.: Di un tentativo di cura del morbo di Flajani Basedow mediante un siero tireotossico. Rif. critic. clin. med. 1907, Nr. 7.
- Sticker, A.: Die Immunität und spontane Heilung der Krebskrankheit nach den Ergebnissen der modernen experimentellen Forschung. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 7. 1909.
- Strube, G.: Beiträge zum Nachweis von Blut und Eiweiß auf biologischem Wege. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 24, S. 425.
- Stursberg, H.: Zur Kenntnis der Röntgenstrahlenwirkung bei Leukämie und Pseudo-leukämie. Med. Klin. 1906, Nr. 8.
- Sulli: Sul siero mielotossico. Rif. med. Bd. 18, H. 11.
- Surmont: Note préliminaire sur la préparation d'un cytotoxine pancréatique. La presse méd. 1901, Nr. 35.
- Taylor, A. E.: Chemische Studien über Cytolyse. Journ. of biol. chem. Bd. 5. 1908.
- Theohari, A. und A. Babes (1): Über ein Gastrototoxin. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 14, S. 420.  
 — (2): Über ein gastrototoxisches Serum. Romania med. 15. Okt. 1903, S. 6.
- Tirifonoff: Le cancer et la sérothérapie du cancer. Thèse de Paris 1911.
- Todd, C. and R. C. White: On the hemolytic immune isolysins of the ox and there relation to the question of individuality and blood-relationship. The Journ. of Hyg. Bd. 10, Nr. 2.
- Torindo: Nefroly sine. II. Policlinico 1913.
- Trommsdorff: Über biologische Eiweißdifferenzierung bei Ratten und Mäusen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt Bd. 32. 1909.
- Tsuneoka, R.: Über heterogenetische Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 22, H. 6, S. 567. 1914.
- Uhlenhuth, P. (1): Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Festschrift f. Robert Koch 1903.  
 — (2): Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiweiß auf biologischem Wege. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 46, S. 734.  
 — (3): Eine Methode zur Unterscheidung verschiedener Blutarten, insbesondere zum differenzialdiagnostischen Nachweis des Menschenblutes. Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 6, S. 82.

- Uhlenhuth, P. (4): Weitere Mitteilungen über meine Methode zum Nachweis von Menschenblut. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 17, S. 260.
- (5): Weitere Mitteilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- u. Tierblut. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 30, S. 499.
- (6): Die Untersuchung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe spezifischer Sera und die praktische Anwendung der Methode in der Fleischbeschau. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 45, S. 780.
- Uhlenhuth, P. und F. Haendel: Die Anaphylaxiereaktion mit besonderer Berücksichtigung der Versuche zu ihrer praktischen Verwertung. *Ergebn. d. wissensch. Med.* Jg. 2, H. 1.
- Uhlenhuth, P., Haendel und Steffenhagen: Experimentelle Untersuchungen über Rattensarkom. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt* Bd. 36.
- Uhlenhuth, P. (1): Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 31, S. 1244 u. Nr. 51, S. 2072.
- (2): Festschrift f. Robert Koch. 1903.
- Uhlenhuth, P. und Weidanz: Technik und Methodik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens (Präcipitinmethode). Jena: Gustav Fischer. 1909.
- Uhlenhuth, P. und K. Steffenhagen: Die biologische Eiweißdifferenzierung mittels der Präcipitation unter besonderer Berücksichtigung der Technik. *Kolle-Wassermann. Handbuch der pathog. Mikroorg.* Bd. 3. 1913.
- Unger, H.: Zur Chemie und Biologie der Eiweißkörper. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1902, Nr. 28, S. 657.
- Veit, J. (1): Über Albuminurie in der Schwangerschaft. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1902, Nr. 22, 23 u. 24.
- (2): Zur Physiologie der Ernährung des Foetus. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 9.
- (3): Verschleppung von Zotten und ihre Folgen. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1904, Nr. 1.
- (4): Über Deportation von Chorionzotten. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 44, S. 467.
- Venema, F. A.: Über die Wirkung von Spermainjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 46.
- Versell, A.: Über das serologische Verhalten von Milch und Milcheiweißkörpern in frischem und gekochtem Zustande. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 24, H. 3, S. 267.
- Della Vida, M. L.: Sieri tossici per le capsule surrenali. *Rif. med.* Bd. 19, Nr. 33. 1903.
- Vidal d'Arras (1): Sérumthérapie du cancer 18. *Congresse de l'assoc. franç. de chir.* 1905.
- (2): Sur la production et la nature d'une substance empêchante dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Paris*, Bd. 61, Nr. 36. 1906.
- (3): Sur les moyens de combattre l'action de la substance empêchante produite dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 62, S. 25. 1907.
- Wackelin, Baratt: Über Komplementablenkung beim Menschencarcinom. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. 11. 1912.
- Wassermann, A.: Hämolyse, Cytotoxine und Präcipitine. *Volkmanns Samml. klin. Vortr.* 1902, Nr. 331.
- Wassermann, A. und A. Schütze: Über die Spezifität der eiweißpräcipitierenden Sera und deren Wertbemessung für die Praxis. Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 11.
- Wassermann, A., Neisser und Bruck: Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 19.
- Weichardt, W. (1): Recherches sur l'antispermotoxine. *Ann. de l'inst. Pasteur* Bd. 15. 1901.
- (2): Über Zellgifte und Schutzvorrichtungen im menschlichen Organismus. *Münch. med. Wochenschr.* 1902, Nr. 44.
- (3): Zur placentaren Theorie der Eklampsieätiologie. *Arch. f. Hyg.* Bd. 87. 1909.
- (4): Über Syncytiotoxin. *Hyg. Rundschau* 1903, S. 491.
- (5): Der Nachweis individueller Blutdifferenzen. *Hyg. Rundschau* 1903, S. 756.
- (6): Zur modernen Lehre der Eklampsie. *Münch. med. Wochenschr.* 1904, Nr. 6.
- (7): Experimentelle Studien über Eklampsie. Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 35.

- Weichardt, W., Mosbacher und Engelhorn: Experimentelle Studien mit menschlichem Syntiotoxin. Arch. f. Gynäkol. Bd. 94, H. 3.
- Weichardt, W. und R. Kummel, R.: Studien über die Organspezifität des Uveaeiweißes. Münch. med. Wochenschr. Jg. 58, Nr. 32.
- Weichardt, W. und Pilz: Experimentelle Studien über Eklampsie. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 46, S. 854.
- Weil, E.: Über die Wirkungsweise der bei Meerschweinchen erzeugten Hammelbluthämolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 58. 1914.
- Weil, E. und H. Braun: Sind in den Orgazellen Antikörper nachweisbar? Biochem. Zeitschr. 1909, Nr. 17.
- Weil, R.: Hemolytic properties of organ and tumor extracts. The Journ. of the med. research Bd. 16. 1907.
- Weinberg, I.: Die Echinokokken und die Serumdiagnostik der Echinokokkenkrankheit. Kolle Wassermann, Handb. der pathog. Mikroorg. Bd. 8. 1913.
- Welsh, D. A. and H. G. Chapman: On the differentiation of proteins of closely related species by the precipitin reaction. Journ. of Hyg. 1910, S. 177.
- Wernike, Th.: Wirkung von Thyreotoxin aufs Auge. Monatsbl. f. Augenheilk. 1907, Beiheft.
- Wissmann, R.: Über Versuche mit Augenextrakten. Arch. f. vergl. Ophth. Bd. 80, S. 399.
- Woltmann, H.: A study of the change in the blood and blood-forming organs produced by cytotoxic sera, with special reference to hämolymphotoxine. The Journ. of exper. med. 1905, Bd. 7, Nr. 2.
- Wolf-Eisner, A.: Über Eklampsie. Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 45, S. 2024.
- Wormser, E.: Zur modernen Lehre der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 1, S. 7.
- Yates, J. L.: Notes on the experim. production of specific cytolysins for the adrenal, thyreoid and parathyreoid glands of dogs. Univ. of Pennsylvania med. bull. 1903, Bd. 16.
- Zenoni (1): Sulla alterazioni delle ghiandole linfatiche etc. Gazz. med. di Torino 1898, Nr. 41.
- (2): Di una nuova forma di anemia sperimentale da sieri tossici. Atti dell'accad. di med. di Torino Luglio. 1899.
- Zunz, L.: Weibliche Geschlechtsorgane. Handbuch der Biochemie von Oppenheimer Bd. 3, I, S. 366.

## VIII. Bakteriophagie.

(Nachtrag.)

Von

**Richard Otto und Hans Munter-Berlin.**

In unserer vorstehenden Übersicht hatten wir bereits auf die großen Schwierigkeiten hingewiesen, welche sich uns bei der Darstellung des Materials durch das Fehlen vieler Originalarbeiten ausländischer Autoren ergaben. Nachdem uns eine Reihe wichtiger, zum Teil neu erschienener Arbeiten über das Bakteriophagenproblem zur Kenntnis gekommen ist, wollen wir hiermit unser Referat durch den folgenden Nachtrag ergänzen.

Was zunächst die in dem Literaturüberblick (S. 4, Teil I) erwähnten Arbeiten betrifft, so möchten wir kurz noch auf die Arbeit von Krencker zurückkommen, weil diese Dissertation nicht überall zugänglich sein wird.

Krencker ging bei seinen Untersuchungen von den Beobachtungen von Emmerich und Löw aus, die gezeigt hatten, daß in Flüssigkeitskulturen von Bakterien enzymartige, von den Bakterien selbst gelieferte Stoffe auftraten. Er verwandte zu seinen Versuchen außer den *Bac. pyocyaneus* den *B. prodigiosus*, *B. proteus vulgaris*, *B. fluorescens liquefaciens* und *Staphylokokken*. Die Anordnung der Versuche war ähnlich der von Emmerich und Löw.

Die Versuche zeigten, daß unter den obengenannten Bakterien der *B. pyocyaneus* am besten und konstantesten Bactericidie ergab. In den bactericiden Filtraten gingen Milzbrandbacillen leichter zugrunde als Typhusbacillen. Halbstündiges Erhitzen auf 100° hob die bactericide Wirkung der Filtrate auf, doch nicht in allen Versuchen. Ein Teil der gebildeten Enzyme verschwand wieder in den Kulturen. Die Temperatur, bei welcher die Kulturen aufbewahrt wurden, war bei einem Teil der Versuche ohne Belang auf die Bildung der bakteriolytischen Enzyme, bei einem anderen schien sie Einfluß zu haben. Bei Anstellung der Versuche ergab sich ferner als eine gefährliche Fehlerquelle die ungenügend gereinigte Filterkerze. Durch schlechtgespülte Kerzen filtrierte Bouillon zeigte nämlich ebenfalls bactericide Eigenschaften, die selbst noch nach Verdünnung nachweisbar waren.

Neben den Arbeiten von Emmerich und Löw, Eijkmann usw. hatten Otto und Munter auf die Befunde von Conradi und Kurpjuweit hingewiesen, aus denen hervorging, daß die Mikroorganismen der Typhus-Coligruppe beim Wachstum in Bouillon elektiv entwicklungshemmende thermolabile Substanzen bildeten. Nach den bisher vorliegenden Versuchen mußte es offenbleiben, ob diese „Autolysine“ von Conradi und Kurpjuweit mit den bakteriophagen Lysininen d'Herelles identisch waren. Hajós hat sich nun auf Grund seiner Experimente gegen die Identität ausgesprochen. Seine Einwände beruhen hauptsächlich

auf der verschiedenen Hitzewiderstandsfähigkeit beider Agenzien. Ferner zeigte die „erschöpfte“ (d. h. die nach mehrfacher Beimpfung für die Kultur der betreffenden Bakterienart unbrauchbar gewordene) Bouillon nach der von d'Herelle angegebenen Technik keine bakteriophagen Eigenschaften. Hierzu möchten wir bemerken, daß nach unseren Erfahrungen in einer solchen Bouillon ein deutlich wirksames Lysin kaum zu erwarten ist, da es meist erst nach mehrfachen „Passagen“ auftritt. Was andererseits die Thermostabilität anbelangt, so ist diese bei den einzelnen bakteriophagen Lysinen schwankend, und seit den Untersuchungen von Im mendorf kennen wir Paratyphuslysine, die eine Erhitzung auf Temperaturen von 100° vertragen. Im Gegensatz zu Haj ós konnten nun aber Otto und Munter bei Ruhr- und Colilysinen feststellen, daß die auf 100° erhitzten Bouillonkulturen stets herabgesetzte oder gar keine das Bakterienwachstum schädigenden Einflüsse hatten. Gegen die Identität des Conradi-Kurpjuweitschen Autolysins und des bakteriophagen Lysins möchten wir daher diesen beiden Punkten keine ausschlaggebende Bedeutung beimessen; dagegen sprach bei neueren Versuchen von Otto und Munter aber der Umstand, daß ein bakteriophages Antilysin, welches (auch mit Agar gemischt) die Lysinwirkung neutralisierte, auf die „Autolysine“ keinen nachweisbaren Einfluß hatte, gegen die Identität. In der Tat dürfte damit ein Anhaltspunkt für die Annahme gegeben sein, daß die autolytische Wirksamkeit der Bakterien (im Sinne Conradi-Kurpjuweit) nichts mit der Wirkung des bakteriophagen Lysins zu tun hat. Vielleicht stellt aber das d'Herellesche Phänomen nur einen Spezialfall von Bakterienbeschädigung dar, und es gehören sowohl die bakteriophagen Lysine einschließlich der lytischen Agenzien von Twort als auch die Autolysine und auch noch andere Körper in eine große Gruppe von den Bakterien selbst gelieferter Stoffe, deren Zusammenhang uns noch unbekannt ist (vgl. Anmerkung S. 594).

Bezüglich des Mechanismus der Bakterienauflösung durch das bakteriophage Lysin müssen wir zunächst noch auf ältere Versuche von Gildemeister zurückkommen. Er ging, um die Koloniebildung der „Flutterformen“ auf der Agarplatte zeitlich verfolgen zu können, in der Weise vor, daß er Plattenserien mit Coli- oder Shiga-Kruse-Flutterformen (Nebenformen) beimpfte, systematisch stündlich je eine Platte mit Formalin fixierte und alsdann die fixierten Platten im Mikroskop betrachtete und miteinander verglich. Es zeigte sich nun, daß die zunächst in Ausstrichen von Flutterformen auf der Oberfläche entstehenden Kolonien keine Defekte oder Abweichungen besonderer Art von der normalen runden Form erkennen liessen; diese waren bei Coli zumeist erst von der 8. und 9. Stunde ab, bei Shiga-Kruse-Bacillen etwas später zu beobachten. Es schien also der zerstörende und umwandelnde Einfluß des bakteriophagen Agens erst nach einer gewissen Entwicklung der Kolonien einzusetzen.

Auch Seiffert hat (in gemeinsamen Untersuchungen mit Scholz) im Klatschpräparat die Einwirkung des Lysins auf die Bakterien verfolgt. Er konnte an Plattenkulturen (Auftropfverfahren) feststellen, daß die Bakterien zu schlecht färbbaren, kugel- und keulenförmigen Gebilden aufquellen, um schließlich in feinste Körnchen zu zerfallen und gänzlich zu verschwinden. Der Zeitpunkt, zu dem dieser Zerfall eintritt, richtet sich sowohl nach der Wahl des Stammes wie

nach der Wahl des Lysates<sup>1)</sup>. Die sog. Nebenformen Gildemeisters erwiesen sich dabei als ein Konvolut von Bakterienresten, bei denen der Auflösungsprozeß auf der Stufe des Zerfalles stehen blieb. Sie sind demnach nach Seiffert im Prinzip den „taches vièrges“ gleichzusetzen.

Zum Kapitel „Fundorte“ wäre die interessante Beobachtung von Ciuca nachzutragen, daß er bei einer kleinen Choleraepidemie in Bukarest in den Stühlen von 5 Cholerakranken auf der Höhe der Krankheit und in der Folgezeit bis zur Abwesenheit der Vibrionen niemals bakteriophage Lysine gegenüber Cholerastämmen fand. Im ganzen wurden 17 frisch isolierte und alte Kulturstämme geprüft. Dagegen zeigten alle Filtrate Lysine gegenüber Shiga- und Colibacillen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der im Teil I erwähnten Tatsache, daß d'Herelle auch unter 100 Cholerakranken nur einmal Lysin gegen Cholera-vibrionen gefunden hat, und dem negativen Befunde, welchen Otto und Munter bei ihren Versuchen hatten, in vitro aus Cholerakulturen bakteriophages Lysin zu gewinnen<sup>2)</sup>.

Wie bereits von uns bei der Aufzählung der Bakterien, gegen welche Bakteriophagen gefunden wurden, erwähnt wurde, halten wir die Reihe der Bakterien mit den aufgezählten 17 Bakterienarten nicht für erschöpft und erwähnten, daß Kraus und Gomez auch bei *Pyocyanus* bacillen wirksame Filtrate gefunden hatten. Mit diesen Bakterien haben sich neuerdings Cancik, Okuda, Lode, Hauduroy und Peyre sowie Quiroga beschäftigt. Nach den Ergebnissen der Untersuchungen von Okuda scheint bei alten Laboratoriumskulturen von *B. pyocyanus* eine von selbst entstehende Ausbildung von Bakteriophagen (wahrscheinlich im Zusammenhang mit Veränderungen der Bakterien) eine sehr häufige Erscheinung zu sein (vgl. S. 602 ff.). Lode konnte aus Bouillonkulturen des *B. pyocyanus* verschieden stark wirksame Lysine gewinnen. Dabei erwies sich als ein gut gangbarer Weg die Filtration durch Berkefeldfilter, auch gelang die „passagenweise Fortzucht“ bei Erhitzung auf 58° C ohne Filtration

1) Seiffert u. a. gebrauchen die Bezeichnung Lysat auch in Fällen, wo wir von Lysinen sprechen, z. B. dann, wenn ein Lysat als bakteriophag wirksam erkannt ist.

2) Neuerdings berichtet d'Herelle, daß der Stuhl Cholerakranker ein „Prinzip“, welches Cholera-vibrionen auflöst, enthalte, dessen Wirkung aber im Gegensatz zu der des „Bakteriophagen“ im Serienversuch nicht übertragbar sei, auch nicht nach wiederholter Filtration. Die Aussaat des beimpften Originalfiltrates ergebe ferner nicht die charakteristischen taches vièrges.

Das wirksame Agens erscheine 3—4 Tage nach Ausbruch der Krankheit und bleibe bis zum Tode nachweisbar. Bei einem Rekonvaleszenten ward es noch am 16. Tage nach Beginn der Erkrankung gefunden. Nach d'Herelle handelt es sich möglicherweise um ein Ferment leukocytären Ursprungs.

Bei der Gelegenheit möchten wir bemerken, daß, wie wir annehmen, das Ausbleiben der Übertragbarkeit der Lysine kein Grund ist, die bei verschiedenen Bakterien gefundenen lytischen Agenzien so ohne weiteres prinzipiell von dem d'Herelleschen Lysin zu trennen. Zweifellos stehen auch die von Löw bei Schweinerotlaufbacillen ebenso wie die jetzt von d'Herelle bei Cholera-bacillen gefundenen lytischen Agenzien dem übertragbaren Lysin sehr nahe. Vielleicht ist die Übertragbarkeit des Lysins nur eine Eigentümlichkeit bestimmter Bakterienarten. Weitere Versuche werden hierüber Aufklärung bringen müssen. Aber nur unter der Voraussetzung, daß es gelingt, die bakteriophage Natur derartiger Lysine auf die eine oder andere Art zu beweisen, haben wir die im Bouillonversuch auftretenden und zur Klärung des Nährmediums führenden Keimschädigungen unter die Erscheinung der „Bakteriophagie“ mit berücksichtigt (vgl. Teil I, S. 9).

(vgl. Otto und Munter). Kohlensaurer Kalk absorbierte das Lysin beträchtlich.

Während bei dem auf heterologe Keime wirkenden, unspezifischen Hemmkörper der *Pyocyanus*-Bakterien in den Passagen rasch Abschwächung eintrat, erfuhr die auf echter bakteriophager Wirkung beruhende Wachstumshemmung dabei die bekannte Steigerung. Ein prinzipieller Unterschied der beiden Körper ergab sich bei der Dialyse (Pergamentwand in Agarplatte); die *Pyocyanus*-hemmenden Lysine passierten die Wand nicht.

Lode beobachtete auch die später (S. 602) erwähnten Unterschiede in den Formen der taches viéres. Durch besondere Versuchsanordnung (Deckglasverfahren) konnte er demonstrieren, daß die Wirkung des Bakteriophagen nicht auf eine bestimmte Fläche, sondern auf eine bestimmte lineare Fernwirkung eingestellt war. Sie beginnt dort, wo das Lysin wachsende Bakterien trifft.

Über die Beziehungen der *Pyocyanus*-bakteriophagen zu der *Pyocyanase* von Emmerich und Löw gibt Okuda an, daß es ihm in einem Falle gelang, aus einer käuflichen „*Pyocyanase*“ Bakteriophagen zu erhalten, die denen in sonstigen *Pyocyanus*-kulturen enthaltenen vollständig entsprachen. Bezüglich der Herkunft nimmt er an, daß zur Herstellung dieser *Pyocyanase* eine Kultur verwandt wurde, die schon einen Bakteriophagen enthielt, und daß dieser die verschiedenen Stufen der Präparation überdauert habe.

Hauduroy und Peyre isolierten aus Knochenerkrankungen *Pyocyanus*-stämmen, die das gleiche eigenartige Aussehen boten, wie die von Cançik und Okuda. Sie konnten ebenfalls einen Bakteriophagen gewinnen, dessen Wirkung bei 80° gehemmt wurde. Filtration in Passagen machte ihn wieder wirksam. Das Auffallende war das Aussehen der von Bakteriophagen beeinflussten Kolonien: metallischer Glanz bei *Pyocyanus*, während bei anderen Keimen sterile Stellen entstehen (s. S. 602 ff.).

Quiroga hat aus Osteomyelitiseiter neben anderen Keimen einen *Pyocyanus* gezüchtet, der durch einen „ihm anhaftenden“ Bakteriophagen aufgelöst wurde. Auch Festigkeit gegen den Bakteriophagenstamm konnte erzielt werden. Die resistenten Kolonien zeigten grünlich-gelbliches, die lysablen blau-grünes Pigment. Auch war der resistente Stamm viel toxischer. Eine Öse dieses tötete ein Kaninchen iv. in 24 Stunden, während eine Öse des lysablen dies erst nach 3 Tagen tat.

Zu den Befunden von Putter und Valen, daß die Filtration der Bouillon allein Lysin liefern könne, haben die Autoren inzwischen selbst eine Berichtigung erscheinen lassen, aus der hervorgeht, daß durch die Filtration der Bouillon allein sich ein Lysin nicht gewinnen läßt. Sie nehmen vielmehr an, daß sich bei ihren Versuchen durch nicht genügend sterilisierte Filter Fehler eingeschlichen haben. Wir selbst hatten bereits auf die Möglichkeit „enzyminfizierter“ Filter hingewiesen (vgl. auch die Erfahrung von Krencker, der schon 1903 auf die Fehlerquellen durch ungenügend gereinigte Filterkerzen aufmerksam gemacht hat). Übrigens haben sich inzwischen auch die Befunde von Putter und Valen bei Nachprüfungen nicht bestätigen lassen, wie aus den Untersuchungen von Borchardt hervorgeht.

Monteiro hat Bakterien mit Schlangengiften behandelt, um Bakteriophagen zu gewinnen. Er konnte aber nur ein bakteriolytisches, nicht aber ein

bakteriophages Prinzip bei den Bakterien nachweisen. Er betont dabei, daß wahrscheinlich in vielen Fällen eine Verwechslung des bakteriophagen und bakteriolytischen Prinzips vorkomme.

Die oben erwähnte Arbeit von Putter und Vallen führte Borchardt dazu, zu prüfen, ob keimfrei gemachte, hingegen nicht filtrierte Duodenalsäfte normaler Tiere bei Keimen der Typhus-Ruhr-Coligruppe das d'Herellesche Phänomen auszulösen imstande sind. Zu diesem Zwecke angestellte Versuche ergaben:

1. daß unfiltrierter, steril gemachter Duodenalsaft ohne weitere Zusätze bereits nach kürzerer Zeit maximale, bakteriolytische Beeinflussung bei den erwähnten Keimen aufwies, die sich durch zeitlich immer stärkere Zunahme der sterilen Flecke bis zur völligen oder fast völligen Keimlosigkeit der bestrichenen Nährbodenfläche einerseits, durch eine fortschreitende Aufhellung des verwendeten, stark mit Bakterien beimpften Kulturmediums andererseits dokumentierte, ein Prinzip, das sich noch steigern und fortzuchten ließ;

2. daß (in Bestätigung früherer Versuche) Galle als Bestandteil des Duodenal-saftes gänzlich belanglos für das Auftreten des d'Herelleschen Phänomens ist, denn der stark gallehaltige Anteil hatte entsprechend dem geringeren Gehalt an äußeren Pankreassekreten eine anfänglich schwächere bakteriolytische Wirkung gezeigt.

Es ließ sich also zeigen, daß das Trypsin des Pankreas es ist, welches unter physiologischen Verhältnissen eine bakteriolytische Funktion auszuüben vermag, die unter dem Bilde des d'Herelleschen Phänomens auftritt.

Beim Arbeiten mit Duodenalsekret konnte Borchardt in mehreren Fällen eine nahezu skalenmäßig verlaufende typische Angreifbarkeit der beeinflussenden Keime erzielen, wobei Y- und Flexner-Bacillen, ferner Colibacillen an erster Stelle standen. Es folgten Shiga-Bacillen, Paratyphus B- und erst später Typhusbacillen und Staphylokokken. Primär und sekundär wirksames lytisches Prinzip ließen in dieser biologischen Reihenfolge, aber auch hinsichtlich Thermo- bzw. Chemoresistenz, keine Differenzen erkennen.

In gewissem Zusammenhange zu diesen Beobachtungen stehen vielleicht auch die bereits im Teil I erwähnten Versuchsergebnisse von Turro.

Die Kenntnis der Lysine Turros hat durch weitere Arbeiten dieses Autors wertvolle Ergänzungen erfahren. Turro hatte gefunden, daß im Preßsaft der Schilddrüse und der Muskulatur, ferner im Macerat mancher Organe, wie Nierenrinde, Leber, Milz, Lunge, Lymphknoten und Darm, Fermente auftreten, die gewisse Bakterien, besonders Milzbrandbacillen, zu zerstören vermögen. Die Wirkung dieser Extrakte ließ sich durch ihre Vorbehandlung mit Chloroform bedeutend verstärken. Diese Versuche dehnte er jetzt auf Leukocyten, Pankreas und Gehirnschubstanz aus. Zur Gewinnung des Leukolysins erwiesen sich pleuritische und peritonitische Exsudate und Eiter als besonders geeignet. Die stärkespaltende Fähigkeit der Extrakte wurde mittels der Glykogenhydrolyse, die bakteriolytischen Eigenschaften durch Keimzählung geprüft. Nach Vorbehandlung der Keime mit Chloroform wirkte das Leukolysin rascher. Die wirksamsten Extrakte lieferte das Hammelfleisch, während aus Hundefleisch gar keine und aus dem Kaninchenfleisch nur schwer wirksame Extrakte zu erzielen waren. Unter den Organen nahm hinsichtlich der Wirksamkeit die Bauchspeicheldrüse die erste Stelle ein (vgl. Versuche von Borchardt). Aufkochen hebt die Wirksamkeit der Extrakte auf, ebenso 12stündiges Erwärmen auf 40°, während 1stün-



diges Erwärmen auf 55° fast ohne Einfluß ist. Nach Ansicht des Verfassers stammen die bakterienfeindlichen Stoffe der Körpersäfte ausschließlich aus den Blutleukocyten oder den Organzellen. Es gebe keine besonderen antibakteriellen Fermente, sondern nur solche, die sich gegen die chemischen Bausteine der Bakterien ebenso wie gegen die eingeführten Nahrungsstoffe richten. Die Abweherscheinungen des Organismus seien das Resultat physiologischer Mechanismen, die den Abbau bakterieller Stoffe ermöglichen (natürliche Immunität) und in weiterer Folge zur Bildung von Immunkörpern führen (erworbene Immunität).

Wir möchten bei der Gelegenheit auf die Feststellungen Weichardts über die Wachstumsförderung eingedrungener Krankheitserreger durch gewisse im Körper entstehende Spaltprodukte hinweisen; sie haben (nach Schittenhelm) durch die Untersuchungen von v. Wassermann, Ficker und Kojima über die Aktivatoren des Wachstums von Darmbakterien und deren Giftwirkung (s. Teil I unseres Ref. S. 90) eine Bestätigung gefunden. Die Tatsache, daß die im Körper entstehenden Spaltprodukte das Wachstum der Parasiten hemmen, führt Weichardt auf physikalisch-chemische Vorgänge zurück, die sich auch in den Randpartien der Bakterien geltend machen und so eine Verminderung der Dispersität und damit des Bakterienstoffwechsels bedingen (vgl. hierzu S. 87 des ersten Teiles). Von besonderem Interesse erscheint die Beeinflussung der Giftbildung durch die Weichardtschen Extrakte, über die J. v. Soden berichtet hat.

Mit der Frage der Vermehrung des bakteriophagen Lysins in dem Sinne, ob die lytischen Agenzien in den Bakterien von Anfang an vorhanden sind und anläßlich der Auflösung lediglich in Freiheit gesetzt werden, oder ob sie im Rahmen des d'Herelleschen Phänomens von den Mikroben erst produziert werden müssen, hat sich erneut Seiffert beschäftigt. Er kommt zu dem Schluß, daß die lytischen Agenzien in den Bakterien nicht von vornherein fertig vorhanden sind, sondern erst unter dem Anreiz anderer Lysine gebildet werden. Hierfür sprachen folgende Umstände:

1. ein mit Hilfe von serologischen Immunkörpern oder mit Hilfe von Trypsin hergestelltes Bakterienlysat enthielt keine wirksamen Elemente;

2. gab es keine Bakterien, die unter dem einen Lysin diese, unter dem anderen jene Agenzien lieferten;

3. die Zahl der bei der Auflösung freiwerdenden lytischen Stoffe hing von äußeren Umständen ab (Reizstärke des Lysins, hemmende Zusätze zum Nährboden, Begünstigung durch Trypsin).

Der Umfang der leeren Flecke (s. später) ist nach Seiffert ein guter Maßstab für die Agensproduktion. Die spontane d'Herellesche Bakteriolyse läßt sich nach seinen Versuchen auch nicht auf eine latente Virusinfektion zurückführen, denn 1. müßte man dann in bestimmten Fällen eine gesetzmäßige Doppelinfection eines einzigen Individuums annehmen, und 2. träten in Varianten auch solche Agenzien spontan auf, die die Ausgangsform überhaupt nicht in sich aufgenommen haben konnten.

Der Vollständigkeit halber wollen wir noch erwähnen, daß zu dem Streite über die Begünstigung der Lysinbildung durch antagonistische Bakterienwirkung Beckerich und Hauduroy nochmals das Wort ergriffen

haben und ihre Ansichten gegenüber der Kritik von Lisbonne und Carrère aufrecht erhalten. Sie wenden gegen die Beweiskraft der Versuche der letzteren Autoren ein, daß sie zwar den ihnen übersandten Colistamm als nicht lysinogen feststellen konnten, daß aber immer noch die Möglichkeit bestehe, daß der als Antagonist dienende Shiga-Stamm, den sie nicht in Händen hatten, lysinogene Kraft besessen habe.

Seiffert ist übrigens auf Grund seiner neueren Versuche zu der Ansicht gekommen, daß der Antagonismus als solcher wohl nur durch begleitende Nebenumstände in Beziehung zum d'Herelleschen Phänomen treten kann. Er selbst verfügte über einen Mikrokokkus, der gegenüber Kruse-Shiga-Bacillen stark antagonistisch wirkte. Säure bildete er nicht. Das d'Herellesche Phänomen ließ sich jedoch weder durch filtrierte Bouillonkulturen des Mikrokokkus, noch durch filtrierte Mischkulturen dieses Kokkus mit Kruse-Shiga-Bacillen, noch durch Weiterimpfung der am Rand der antagonistischen Zone gewachsenen Shiga-Kruse-Bacillen auslösen, trotzdem bei diesen Bacillen die verschiedensten sonstigen lytischen Agenzien zu raschster Vermehrung gelangten.

Eine wesentliche Vertiefung hat die Frage nach den Beziehungen zwischen bakteriophagem Lysin und Bakterien erfahren.

Doerr und seine Mitarbeiter haben erkannt, daß es erst dann zum Absterben der Bakterien und zur Lyse kommt, wenn das lytische Prinzip einen ganz bestimmten, für jede Kombination von Bakterien und Bakteriophagen charakteristischen Konzentrationswert erreicht hat.

Gratia und de Kruif hatten aus ihren Versuchen gefolgert, daß die Lyse von der absoluten Menge und nicht von der Konzentration des Lysins abhängt. Stellten sie Verdünnungen eines Bakteriophagen in je 5 ccm Bouillon her, so daß jedes Röhrchen 0,5 ccm aus dem vorhergehenden enthielt, so hörte gewöhnlich zwischen  $10^{-8}$  und  $10^{-9}$  die lytische Wirkung auf. Aus dem Röhrchen  $10^{-8}$  einer (unbeimpften) Lysinverdünnungsreihe wurden 4 ccm entnommen und folgendermaßen verteilt: a) 1 ccm in ein steriles Röhrchen, b) 1 ccm in ein Röhrchen mit 10 ccm Bouillon, c) 1 ccm in ein Kölbchen mit 100 ccm Bouillon, d) 1 ccm in einen Kolben mit 1000 ccm Bouillon. So enthalten a—d gleiche absolute Mengen Lysin, aber in verschiedenen Konzentrationen. Beimpft man nun a—d mit den zugehörigen Bakterien, so tritt in allen 4 Gefäßen Lösung ein: die Wirksamkeit hängt also nach Gratia und de Kruif nicht von der Konzentration, sondern von der absoluten Menge ab.

Diesen Schlußfolgerungen stimmt Doerr auf Grund seiner Versuche mit Zdansky über die Aufteilbarkeit eines konzentrierten hochaktiven Lysins nicht zu. Nach seiner Ansicht beruhen die Schwierigkeiten der Erklärung darin, daß die gegenseitige Beeinflussung von Bakteriophagen und Bakterien ebenso wie jede Infektion eine bloße Relativität, ein Bezugssystem darstellt, über dessen Charakter und Verlauf nicht bloß eine Reaktionskomponente entscheidet. Er weist darauf hin, daß man auch bei der Infektion mit einem bis an die äußerste Grenze verdünnten Virus finden wird, daß stets nur ein Teil der Tiere erkrankt. Diese Erscheinung müsse nicht so erklärt werden, daß das Injektionsvolumen nicht in jedem Fall die Elemente des Ansteckungsstoffes enthalten hat, sondern daß auch die verschiedene Resistenz der infizierten Tiere berücksichtigt werden muß, die um so stärker hervortreten wird, je geringer die Menge des infektiösen Stoffes bemessen werde. Das gleiche gelte, *mutatis mutandis*, auch für das d'Herellesche Phänomen; die Arbeit von Bordet, Gratia und namentlich jene von Andrewes zeigten, daß die Beschaffenheit der Bakterien, die von einer Reinkultur oder sogar von einer Einzelkultur abstammen, sehr heterogen sein können, und daß die Individualität und Rasseeigentümlichkeit in der Reihe der Organismen viel tiefer herabreichen, als das die anthropozentrische Betrachtung der Natur einräumen will.

Während sich bei den Versuchen von Otto und Munter das Plattenverfahren auch zur quantitativen Austitrierung brauchbar erwiesen hatte, berichten

neuerdings Doerr und Zdansky, daß die Dilutionsmethode von Appelmans (nach dem Verfahren von Werthemann) sich zur Bestimmung der relativen Konzentration besser eigne als das Plattenverfahren. Einmal kam bei letzterer auch die Wirkungsstärke der betreffenden Lysinproben zum Ausdruck (bei schwach wirksamen Lysinen muß man allerdings auch auf vorübergehende Aufhellung achten), andererseits gelang der qualitative Nachweis der Lysine in der Bouillon oft, wenn die Platte keine keimfreien Flecke mehr erkennen ließ.

Nach unseren neueren Untersuchungen glauben wir, für die allgemeineren Untersuchungen im Laboratorium dem Plattenverfahren den Vorzug geben zu sollen, wobei nicht am wenigsten der Umstand mitspricht, daß man bei dem Bouillonverfahren nicht die allgemeine Lyse als Indicator wählen kann, sondern eben auch auf die vorübergehende Wachstumshemmung achten muß. Bereits in dem ersten Teil des Referates (S. 28) haben wir auf die Nachteile, welche der Bouillonmethode ohne Aussaat auf Agar anhaften, hingewiesen. Wir haben schon dort darauf aufmerksam gemacht, daß man — wie dies übrigens auch Doerr und Zdansky raten — mitunter gut tun wird, beide Methoden anzuwenden, da manchmal tatsächlich der lytische Effekt im Bouillonversuch stärkere Ausschläge gibt. Eine Erklärung hierfür dürfte unseres Erachtens der Umstand geben, daß auf der Agarplatte nach Ablauf einer bestimmten Zeit junge Bakterienkeime mit dem Lysin nicht mehr in größerer Zahl in Berührung kommen wie in einem flüssigen Medium. Dementsprechend findet man wohl in Einzelfällen bei der Bouillonmethode höhere Titer, aber dabei gibt die Agarplatte bei verschiedenen starken Lysinen stets entsprechende Ausschläge.

Doerr war es schon aufgefallen, daß sich in Gelatineplatten, die man aus einer stark bakteriophagenhaltigen Kulturbouillon anfertigt, die vorhandenen, noch lebenden Bakterien ungestört zu Kolonien entwickeln, obzwar die Lysinkonzentration ausgereicht hätte, um die Bakterien zu zerstören. Ähnliches konnten wir bei Agarplatten feststellen.

Bei Nachprüfung der Conradi-Kurpjuweitschen Befunde und dem Versuche, ihre Autotoxine durch Antibakteriophagenserum zu beeinflussen, machten wir nämlich die Beobachtung, daß flüssigem Agar zugesetztes Lysin qualitativ und quantitativ die Oberflächenkulturen in ihrem Wachstum behinderte, daß aber niemals eine Klärung des Nährbodens eintrat, wie sie wohl bei Auflösung der Bakterien zu erwarten gewesen wäre. Es bestand vielmehr kein Unterschied zwischen dem Aussehen der Kontrollen und dem des Lysinagars. Nun hat schon früher Bail darauf hingewiesen, daß Störungen der bakteriophagen Wirkung in Gelatine auftreten. Doerr und Berger haben dann den Nachweis erbracht, daß die Gelatine als solche die charakteristische Wirkungsäußerung des Bakteriophagen verhindert<sup>1)</sup>. Sie haben sich dieses Mittels bedient, um genaue Untersuchungen über das Wachstum von Bakterien in Gegenwart von Bakteriophagen und die Lysinbildung durch Bakterien zu studieren. Bei der Nachprüfung ihrer Befunde konnten Otto und Munter ihre Angaben durchaus bestätigen. Bei der Lysinbildung in Gelatine von bestimmter Konzentration geht dem Lysinanstieg kein nachweisbarer Abfall der Bakterienzahl voraus. Wir haben uns dabei nicht, wie Doerr und Berger, der Auszählung der Keime im

<sup>1)</sup> Nakamura fand, daß alle von ihm geprüften Kolloidstoffe im ganzen die gleiche Wirkung auf Shiga-Bakteriophagen ausübten wie die Gelatine.

Gelatineausguß bedient, einer Methode, gegen die Seiffert wegen ihrer ungenügenden Feinheit Bedenken erhoben hat, sondern wir benutzten zur Keimzählung Oberflächenaussaat in abgestuften Verdünnungen auf Agar. Trotzdem erhielten wir die gleichen Befunde wie Doerr und Berger. Speziell liefen die Keimzahl in einer bei 37° bebrüteten gewöhnlichen Bouillonkultur und in einer Lysin­kultur mit entsprechendem Gelatinezusatz durchaus parallel, während in der Bouillon mit Lysin­zusatz ohne Gelatine der charakteristische Abfall der Keimzahl mit dem deutlichen Anstieg des Titers zeitlich zusammenfiel. Der Einwand, daß mit Lysin beladene Keime auf der Agarplatte nicht angegangen sein können, ist dadurch hinfällig, daß gleichzeitig mit dem Abfall der Keimzahl auch die Auflösung der Bakterien in der Bouillon eintritt. Auf Grund der obigen Versuchsergebnisse darf man wohl annehmen, daß zwar die Lysinbildung mit der Ablösung bestimmter Teilchen zusammenhängt, in dem Sinne, daß nicht die Auflösung der Bakterien zur Lysinbildung führt, daß diese Auflösung vielmehr eine Folge des gebildeten Lysins ist. Allerdings sind wir noch zweifelhaft, ob man die Schädigung der Bakterienzelle, welche zur Lysinbildung führt, als eine falschgeleitete Sekretion (Dysfunktion) ansprechen darf, oder ob man sich nicht besser die Lysinbildung als Austritt bestimmter Bakterieneiweißteilchen (Receptoren) aus dem Eiweißverbande der lebenden Bakterienzelle vorzustellen hat.

Die Bedeutung der lebenden Bakterienzelle für die Entstehung des Lysins steht allerdings außer Zweifel; sie ist von verschiedenen Seiten erneut hervorgehoben worden. Die Angaben einiger Autoren, nach denen man auch aus abgetöteten Keimen Lysin gewinnen könne, konnten bisher nicht bestätigt werden. So hatte neuerdings Joetten berichtet, daß ihm die Fortführung des Lysins in 2 Fällen auch mit Kulturen gelungen sei, die durch Erhitzung auf 56° abgetötet waren (vgl. Beobachtungen von M. Wollmann, Paolucci, Kabelik, Tomášek und Bouček, sowie Davison, s. Ref.-Teil I, S. 38). Otto und Munter haben auf diese Angaben hin nochmals einige Versuche nach der Richtung hin angestellt, ob in der Tat auch eine Vermehrung des Lysins mit abgetöteten Kulturen eintritt. Die Versuche führten dazu, daß sie auch bei der Bebrütung mit großen Dosen vorsichtig abgetöteter Bakterien eine Lysinvermehrung nicht erzielen konnten. Trat eine solche ein, so ließ sich dies auf ungenügende Sterilität des verwendeten Lysins zurückführen. Es muß leider mit dieser wichtigen Fehlerquelle bei allen den Versuchen gerechnet werden, wo die Lysingewinnung aus toten bzw. sich nicht vermehrenden Bakterienkeimen gelungen sein soll.

Doerr und Zdansky haben darauf hingewiesen, daß eine Vermehrung von Lysin auch auf Kosten dialysierbarer Bakterienprodukte nicht stattfindet. (Als Dialysiermembran wurden die Diffusionshülsen Nr. 579 von Schleicher und Schüll benutzt.)

Der Erscheinung der Auflösung geht die Aufnahme bzw. Bindung des Lysins durch die Bakterien voraus. Über die Spezifität dieser Erscheinung haben wir schon eingehend berichtet und auch hervorgehoben, daß der Bindung nicht unbedingt in allen Fällen eine Auflösung folgen muß. Saldanha sowie Chou (s. bei Otto und Munter) haben auf das Verschwinden des Lysins vor der Vermehrung aufmerksam gemacht (vgl. dazu Doerr und Grüniger). Bordet sowie Scheidegger haben darauf hingewiesen, daß es

praktisch unmöglich sei, Lysin von lysablen Bakterien wegzuwaschen. Dies würde sich mit der Vorstellung einer (intracellulären) Bindung gut erklären lassen. Allerdings stößt man bei der Annahme eines intracellulären Eindringens des Lysins auf die Schwierigkeit, daß dann das hochmolekulare Lysin die Bakterienmembran passieren müßte, was wohl nicht ohne weiteres der Fall sein kann (vgl. Scheidegger).

Seiffert kommt auf Grund seiner Versuche hinsichtlich Beziehungen zwischen Lysin und Bakterien zu der Ansicht, daß diese wahrscheinlich von denselben Momenten geregelt würden, durch die sich die Lysine serologisch differenzierten, doch spielten wohl noch Adsorptionsvorgänge hinein. Das Verschwinden des Lysins erfolge ziemlich häufig, es habe nur mit dem Vermehrungsprozeß nichts zu tun. Auch lysoresistente Keime könnten binden und selbst in lysosensiblen Kulturen fänden sich häufig adsorbierende resistente Individuen. In alten Kulturen könnten die lytischen Agentien für immer verschwinden. Es gebe aber Stämme, deren Auflösung von der Aufnahme einer größeren Anzahl lytischer Agentien abhängig ist. (Über den Zusammenhang zwischen Lyse und Konzentration siehe S. 598).

Auch zur Frage der experimentellen Gewinnung stark und schwach wirksamer Lysine liegen neuere Arbeiten vor.

Wenn man eine Verdünnungsreihe des lytischen Prinzips herstellt (jedes Röhrchen enthält in 3 ccm Bouillon die 10fache Lysatverdünnung des vorhergehenden) und die Röhrchen gleichmäßig mit junger Colikultur beimpft, so tritt in der Regel nur bis zum 8. Röhrchen Lysin auf, und zwar hat man im ersten ein stark wirksames, im letzten ein schwach wirksames Lysin. Bringt man einen Tropfen aus dem ersten auf die besäte Platte, so erhält man eine sterile Stelle mit ganz vereinzelt resistenten Keimen, dagegen enthält der Tropfen aus dem Röhrchen 8 einen Rasen resistenter Keime.

Bordet und Ciuca erklärten obigen Befund dadurch, daß die Bakterien in dem letztgenannten Röhrchen nur schwach beeinflußt würden, und infolgedessen nur die Regeneration eines schwach wirkenden Prinzips zuließen. Wie Gratia und de Kruif bemerken, ist auch eine andere Auffassung möglich: nimmt man an, daß das ursprüngliche Prinzip nicht rein ist, sondern aus mindestens zwei verschiedenen Bakteriophagenstämmen besteht (einem stark und einem schwach wirksamen), so wird, wenn sich der virulente weniger reichlich entwickelt als der schwache, in höheren Verdünnungen nur der schwach virulente Bakteriophage vorhanden sein. Experimentell ließ sich aber hierfür kein Beweis erbringen, denn der idolierte, hoch virulente Teilbakteriophage verhielt sich in Verdünnungen wie der Originalbakteriophage, d. h. man konnte aus ihm wieder stark und schwach wirkende Lysine gewinnen. Die Hypothese, daß der Originalbakteriophage ein Gemisch schwacher und starker Bakteriophagen darstellt, ließe sich also nur noch halten, wenn man weiter die Hilfhypothese annimmt, daß das Lysin sich dauernd spaltet in eine beständige, schwach wirkende, und eine unbeständige, stark wirkende Komponente. Im übrigen erhielten Gratia und de Kruif bei der Abimpfung derselben sterilen Stelle der Agarplatte bald ein starkes, bald ein schwaches Lysin.

Eine der interessantesten Erscheinungen beim bakteriophagen Lysin ist zweifellos das Auftreten der „taches vièrges“ in den Bakterienrasen. Sie erhalten nun eine neue Beleuchtung durch Beobachtungen bei den *Pyocyanus*-bacillen, die zugleich an die Befunde von Twort erinnern.

Nachdem bereits Čančik bei alten *Pyocyanus*-Laboratoriumskulturen nach der Überimpfung auf Agar die Entstehung von Löchern im Bakterienrasen

beobachtet hatte, die durchaus denjenigen ähnelten, welche z. B. im Rasen von Dysenteriebacillen durch Dysenterielysine entstehen, die aber mit einem eigentümlichen, silberglänzenden Belage überzogen waren, haben ähnliche Beobachtungen Hauduroy und Peyre sowie Okuda gemacht. Bei den Kulturen von Hauduroy und Peyre traten auf der Platte runde glänzende Flecke von grüner Farbe mit metallischem Glanz von geringerer Dicke als die Kolonien der Umgebung auf. Am Rande dieser Flecke schien die normale Kultur unregelmäßig begrenzt. Abimpfung von den metallisch glänzenden Stellen ergab wieder normale und metallisch glänzende Kolonien, und schließlich konnte ein Bakteriophage erhalten werden, dessen Wirkung bei 80° gehemmt wurde. Filtration in Passagen machte ihn wieder wirksam. Die von Bakteriophagen beeinflussten Stellen waren also bei *Pyocyanus* durch ihren metallischen Glanz, und nicht durch sterile Stellen erkenntlich.

Okuda sah bei dem Stamme Čančiks gleichfalls am Rande oder in der Mitte des Bakterienbelages Einsenkungen von runder, beim Zusammenfließen mehrerer, von unregelmäßiger Form. Der Rasen verschwand nicht vollständig, sondern bildete ein dünnes, silberglänzendes Häutchen. Impfte er von dem silbrigen Belage der Löcher auf eine Agarplatte ab, so bildete sich zunächst der gewöhnliche Bakterienrasen, aber schon frühzeitig bemerkte man im durchfallenden Lichte eine Besonderheit der Einzelkolonien, namentlich die Bildung von Verdichtungen, die besonders gegen den Rand zu auftreten. In diesen Verdichtungen entstanden dann feine Löcher, meist in Vielzahl, die zu unregelmäßigen, eingesenkten Stellen zusammenfließen und sich bald silbrig überziehen. Hieran schließt sich eine Dunkelfärbung des Agars an. Schließlich wird die ganze Kolonie oder doch der größte Teil unter Zurücklassung des silbrigen Belages aufgezehrt. Die mikroskopische Betrachtung zeigt, daß in dem Silberbelage Massen von feinen Krystalldrusen und Büscheln liegen. Von 14 weiter geprüften *Pyocyanus*stämmen verhielt sich ein Teil ähnlich wie der geprüfte Stamm Čančik, andere zeigten Abweichungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Bei den Versuchen von Okuda ergab sich weiter eine Abweichung der beim *Pyocyanus* auftretenden Bakteriophagen. Während er sonst unter der Voraussetzung der Innehaltung gleicher Bedingungen für viele Bakteriophagen aus der absoluten Größe der Löcher nach Bail eine Verschiedenheit der einzelnen Bakteriophagen feststellen konnte, hatte diese Erscheinung für die *Pyocyanusbakteriophagen* nur bedingte Bedeutung; denn man fand nebeneinander größere, mittlere und kleine Löcher, die bei sicher reiner und oft wiederholter Abimpfung wieder nur unbeständige Größen ergaben. Dagegen machte sich bei den *Pyocyanusbakteriophagen* ein anderer Unterschied bemerkbar, nämlich das Auftreten von „scharfen“ und „dunklen“ Löchern. Das Hauptmerkmal der scharfen Löcher besteht darin, daß sich wirklich ganz kreisrunde Löcher auf dem Nährboden bilden. Bei den dunklen oder trüben Löchern ist zwar die Unterbrechung des Rasens ebenfalls vorhanden, der Grund ist aber nicht ganz klar, sondern mehr oder minder getrübt.

Der Rand des dunklen Loches im jungen Bakterienrasen hebt sich nicht in voller Schärfe ab, auch ist seine Gestalt häufig keine kreisförmige, sondern etwas unregelmäßig (vgl. Teil I, S. 51 über runde und streifenförmige Taches bei anderen Bakterien). An absoluter Größe überragen sie die scharfen. Scharfe und dunkle Bakteriophagen der von Okuda untersuchten Stämme waren untereinander gleich (vgl. auch S. 594, Lode).

Wir lernen also hiermit neben den taches viérges u. a. eine weitere Erscheinungsform des bakteriophagen Lysins kennen, die sehr dem Twortschen Phänomen ähnelt.

In dem ersten Teil unseres Berichtes haben wir schon darauf hingewiesen, daß neben der auf spezifischen Affinitäten beruhenden Bindung zwischen Lysin und Antilysin auch noch eine unspezifische (physikalische) Adsorption einhergeht. In neueren Arbeiten berichtet Bail (vgl. S. 65) über die reine extracelluläre Ausscheidung von schleimig aussehenden Stoffen bei lysinfesten Colibakterien und die ausgesprochene, wenn auch unspezifische antibakteriophage Wirkung der Schleimlösung, die er in ihrer Wirkung mit der eines Schutzkolloides vergleicht.

Zum Kapitel unspezifischer Adsorption ist vielleicht von Interesse, daß, wie bereits Rahn erwähnt, seine wachstumshemmenden Substanzen auch durch Tierkohle, Graphit und durch Pflanzenschleim adsorbiert wurden.

Über diese Adsorption hat auch de Necker ausführliche Untersuchungen angestellt und dabei gefunden, daß eine Reihe von Kolloiden (Jodargol, Elektromanganol, Elektroselenium, Elektrocuprol, Elektrargol, Elektrophodium) und besonders Aluminiumhydroxyd das lytische Ferment adsorbieren; es ließ sich durch Absprengen aus dem Kolloid wiedergewinnen. Aus der Tatsache der Adsorptionsfähigkeit schließt er auf ein nichtorganisches Ferment<sup>1)</sup>.

Die unspezifische Adsorption spielt auch bei den Filtrationsversuchen eine große Rolle. Hajós empfiehlt deshalb die Bakterienaufschwemmungen statt durch Berkefeldkerzen durch de Haensche Membranen zu filtrieren, da auf diese Weise die lytische Substanz weniger verloren geht. Nach seinen Befunden werden aber auch hemmende Körper oder Antilyesine durch die de Haenschen Membranen zurückgehalten.

Doerr und Zdansky haben neuerdings festgestellt, daß gewisse Hartfilter die Lysine quantitativ zurückhalten. Eine Passage von Lysinen durch Diffusionshülsen oder Kollodiummembranen ließ sich bei bestimmter Versuchsanordnung nicht nachweisen. Doerr und Zdansky führen diese negativen Befunde und die Tatsache, daß andererseits die Passage von dialysablen Bakterienstoffen z. B. von Toxinen, nachgewiesen war, gegen jene Theorien an, welche in dem Lysin nichts anderes als feindisperse, durch Bakterienzerfall freiwerdende Bakterienprodukte erblicken. (Daß wir unter dem „Zerfall“ der Bakterien bei Lysinbildung nicht ihre Auflösung verstehen, wurde bereits erwähnt.) Bei dem Lysin handele es sich jedenfalls um eine Flüssigkeit, die einer kolloiden Eiweißlösung, nicht einer homogenen Giftlösung entspricht.

Tschang Kouo Ngen und Wage mans fanden, daß nicht alle „Bakteriophagen“ in gleicher Weise hitzeresistent sind. Ein Typhusbakteriophage vertrug in den ersten Passagen Erhitzung auf 80°, wurde aber in späteren Passagen schon durch niedere Temperaturen zerstört. Durch Erhitzung unwirksam gewordene Bakteriophagen konnten durch Passage nicht ihre ursprüngliche Aktivität wieder erlangen; dagegen konnten auf diesem Wege komplex gebaute

<sup>1)</sup> Seiffert hat festgestellt, daß die ultravisiblen Teilchen des bakteriophagen Lysins elektrisch positive Ladung haben. Eine Aktivierung durch Adsorptionsprozesse ließ sich nicht nachweisen.

Lysine in ihre einzelnen Komponenten zerlegt werden (vgl. Teil I, S. 54, Otto und Munter sowie Watanabe).

Dagegen betont Seiffert, daß sich prinzipielle Differenzen in der Hitze-resistenz der verschiedenen Lysine bei sorgfältiger Technik nicht nachweisen ließen, während die partielle Schädigung eines einzelnen wirksamen Teilchens (Bail) anscheinend möglich war. Es gelang ihm, einige, auf 80—100° inaktivierte Lysate durch Filtration wieder wirksam zu machen, während Versuche, hitzebeständige Aktivatoren eines thermolabilen Agens nachzuweisen, ebenso wenig Erfolg hatten wie das Bemühen, inaktive Agentien in serologischen Bindungsversuchen festzustellen.

Watanabe, der gleichzeitig auch das Verhalten des bakteriophagen Lysins gegenüber chemischen Einflüssen studiert hat, fand, daß es ganz unmöglich ist, eine bestimmte Widerstandskraft gegen schädigende Einflüsse für Bakteriophagen schlechtweg anzugeben, ebensowenig, wie dies für Bakterien möglich ist. Jeder einzelne Bakteriophage hatte vielmehr seine eigens zu bestimmende Resistenz, die von der anderer Bakteriophagen beträchtlich abweichen konnte, eine Tatsache, die wir bereits an anderer Stelle betont haben und die zweifellos die Widersprüche, die sich über diesen Gegenstand in der Literatur finden, erklärt. Ganz im allgemeinen ergaben die Untersuchungen Watanabes, daß die Widerstandskraft der Bakteriophagen etwa die Mitte hält zwischen der von Bakterien und Bakteriensporen. Sie ist meist größer als die der ersteren, aber geringer als die der letzteren. Doch sind auch davon schon Ausnahmen bekannt. So ist ein Staphylokokkenbakteriophage gegen Wärme empfindlicher als der zugehörige Coccus, während für alle bisher untersuchten Shigabakteriophagen das Umgekehrte zutrifft. Für Säuren (Salz-, Schwefel- und auch Essigsäure) sind Shigabakteriophagen im allgemeinen empfindlicher als Shigabacillen.

d'Herelle selbst hat sich erneut mit dem Einfluß der Fluornatriumlösung auf die „Bakteriophagen“ beschäftigt und kam zu dem Resultat, daß 1proz. Fluornatriumlösung vom Bakteriophagen, der sich nach den Befunden von Bablet in dieser Lösung allerdings nicht vermehrt, längere Zeit hindurch vertragen wird. Dies spreche nicht gegen die belebte Natur des Bakteriophagen, da Bakteriensporen noch nach wochenlangem Aufenthalt in 2,5proz. NaFl-Lösung lebens- und vermehrungsfähig blieben. Sogar Dysenterie- und Colibacillen ließen sich allmählich an Fluornatrium gewöhnen (bis zu 1,2% geprüft).

Scheidegger hat eingehend den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das lytische Agens und den Ablauf der übertragbaren Bakteriolyse studiert. Er kommt auf Grund seiner Versuche zu folgenden Resultaten, die die Bedeutung der H-Ionenkonzentration bestätigen:

Eine H-Ionenkonzentration, welche dem  $p_H$  von 4,5 entspricht, schädigt das lytische Agens selbst bei mehrstündiger Einwirkung nicht, wenn die Temperatur 20—37° C beträgt. Die gleiche H-Ionenkonzentration zerstört das lytische Agens bei 56° C in 2 Stunden vollständig oder fast vollständig; eine kürzere Einwirkungsdauer hat eine rein quantitative Abnahme des Lysins zur Folge; sie erwies sich bei seinen Untersuchungsmethoden als gleichwertig mit einer entsprechenden Verdünnung. Anhaltspunkte für qualitative Veränderungen konnten nicht gewonnen werden. Bei 37° C entwickelte sich *Bacterium coli* in saurer und lysin-



haltiger Bouillon ( $p_H = 4,5$ ,  $e_L = 7$ ) ungestört. Das lytische Prinzip erfuhr dabei weder eine Vermehrung noch eine Verminderung, und die Bakterien nahmen keine neuen, erblich fixierten Eigenschaften (Lysinresistenz oder Lysinogenität) an. Unter den angegebenen Bedingungen sind zwar die Komponenten der Bakteriophagenreaktion (lytisches Prinzip und wachsende Bakterien) vorhanden, aber eine Reaktion (Lysinvermehrung und Bakteriolyse) findet nicht statt. Die Herstellung einer neutralen bis schwach alkalischen Reaktion bringt das Bakteriophagenphänomen, welches in saurer und lysinhaltiger Bouillon gehemmt war, sofort in Gang. Es bleibe derzeit unentschieden, ob das lytische Prinzip durch höhere Säuregrade in unwirksame, salzartige, reversible Verbindungen übergeführt wird (wie manche Bakterientoxine nach Doerr) oder ob die extreme H-Ionenkonzentration die Bakterienoberflächen so verändere, daß das lytische Agens nicht einwirken kann. Die Beeinflußbarkeit des d'Herelleschen Phänomens durch höhere H-Ionenkonzentrationen in dem die Bakterien umspülenden Milieu, insbesondere aber die Möglichkeit, diesen Einfluß durch Beseitigung des H-Übergewichtes wieder zu annullieren, sprächen für die unbelebte Natur des lytischen Prinzips.

Über das Verbleiben des Lysins im lebenden Organismus liegen eine Anzahl weiterer Versuche vor. So konnten Janzen und Wolff eine per os verabfolgte Dosis von 10 ccm bakteriophagen Lysins schon am nächsten Tage in den Faeces zweier, keine Bakteriophagen beherbergenden Typhösen nachweisen.

Borchardt teilt einen Tierversuch mit, bei dem es durch enterale Infektion mit reichlichen Bakterienmengen (Dysenterie-Y-Bacillen) nach vorhergehender Abstumpfung der Magensalzsäure gelang, 24 Stunden nach der Infektion im Stuhl Lysin nachzuweisen, das im Normalkot dieses Tieres fehlte. Anfänglich bestanden reziproke Werte zwischen der Menge der ausgeschiedenen Keime und des auf dieselben vorwiegend eingestellten Lysins, bis beide nach bestimmter Zeit nach der Infektion in dem Stuhl des Tieres nicht mehr nachweisbar waren. Mehrere Tierversuche dergleichen Art an Kaninchen führten unter Innehaltung der notwendigen Kautelen zu durchaus gleichartigen Resultaten. Borchardt sucht zu zeigen, daß das erste Erscheinen des Lysins im Stuhl synchron mit der Verdauungstätigkeit des Tieres geht, und hat daraufhin die verschiedenen Sekrete und Inhalte des Verdauungstraktus von Tieren auf lysinbildende Fähigkeit hin untersucht (vgl. oben).

Über das Schicksal der Pyocyaneusbakteriophagen im Tierkörper hat Okuda einige Versuche angestellt. Er fand ein schnelles Verschwinden der Bakteriophagen aus der Bauchhöhle der Meerschweinchen, in welche in gewöhnlicher Weise Leukocyten einströmten; die mit der Capillare entnommene Bauchhöhlenflüssigkeit ergab in einem Falle noch nach 8 Stunden, in einem zweiten Falle zu dieser Zeit keine lytische Wirkung mehr.

Was die Veränderungen der Bakterien durch das Lysin betrifft, so hat sich neuerdings Seiffert mit der erworbenen Resistenz der Bakterien beschäftigt<sup>1)</sup>. Nach seinen Untersuchungen liegt dieser erworbenen Resistenz kein

---

<sup>1)</sup> Nach Bail hat man von der echten (erblichen) Lysinfestigkeit eine nicht spezifische, bei schleimbildenden Keimen auftretende Resistenz zu trennen (vgl. Teil I, S. 65). Die echten lysinfesten Stämme seien wegen der ausgesprochenen Spezifität für die Diagnostik von Bakteriophagen wichtig (Teil I, S. 51).

Immunitätsvorgang, sondern eine Umstimmung der bakteriellen Reizempfindlichkeit gegen das die Agensvermehrung auslösende Moment zugrunde. Zu diesem Schlusse kommt er, weil sich erstens die Resistenz nicht, wie die serologischen Antikörper, lediglich nach der lytischen Artspezifität des lytischen Agens richtet, sondern zunächst ihrer funktionellen Reizstärke parallel geht, und weil zweitens automatisch eine Lysosensibilität für eine ganz andere, unter Umständen vorher völlig unwirksame Lysingruppe in Erscheinung tritt, wenn es zur Resistenz gegen eine bestimmte Lysingruppe kommt.

Daß lysinogene Keime nicht so selten vorkommen, geht aus den neueren Befunden von Otto und Munter hervor, welche bei genauem Beobachten von Bakterienreinkulturen in dem Bakterienrasen mehrfach das Auftreten von „taches vièges“ feststellen konnten. Allerdings ist die Zahl dieser „taches“ immer nur ganz vereinzelt, so daß ihr Auftreten daher wohl häufig übersehen wird.

Die unter dem Einfluß des Lysins eintretenden Veränderungen der Bakterien machen sich nicht nur allein in dem Auftreten von Resistenzerscheinungen bemerkbar, sondern sind oft auch (vgl. Teil I, S. 65) schon morphologisch erkennbar. Vielleicht hängt auch das von Gory beobachtete Auftreten schleimig entarteter, frieländerartig aussehender Colibacillen in konzentrierten Abwässern mit dem bakteriophagen Lysin zusammen. Es wäre jedenfalls zu empfehlen, in derartigen Fällen nach bakteriophagem Lysin zu fahnden.

Wagemans betont in einer neueren Arbeit, daß die Gewinnung eines wirksamen Antibakteriophagenserums nicht immer gelingt. Manche Sera wirken schon in Dosen von 0,001—0,1 neutralisierend, während andere Sera gar keine neutralisierende Wirkung besitzen. Auf Grund seiner Versuche kommt er zu dem Schlusse, daß die Individualität der antiserumspendenden Tiere hierbei keine Rolle spielt. Nach unserer Erfahrung ist für die Gewinnung eines Serums in erster Linie das Lysin ausschlaggebend, daneben kommt aber dem Tiere bzw. der Tierart Bedeutung zu.

Bezüglich der Spezifität hat Wagemans die Beobachtung gemacht, daß ein Antiserum, welches durch Injektion eines Bakteriophagen vom Kaninchen gewonnen war, nur den zur Herstellung benutzten, nicht aber andere Bakteriophagen neutralisierte. Es gibt dabei 3 verschiedene Arten der Wirksamkeit eines Antilylins auf das Lysin: völliges Versagen, vorübergehende Neutralisierung, völlige Neutralisierung. Im Falle der vorübergehenden Neutralisierung erhält man einen schwach wirksamen Bakteriophagen, dessen Wirkung man aber durch Passagen steigern kann.

Auch Wagemans konnte feststellen, daß das Serum einige Komponenten des Bakteriophagen neutralisieren kann, andere intakt läßt, Befunde, die sich mit denen von Otto und Munter decken würden. Er gibt ferner an, daß ein Bakteriophage, den man an andere Bakterien als diejenigen, gegen welche er ursprünglich wirksam war, gewöhnt, in der Mehrzahl der Fälle durch ein mit dem Originalbakteriophagen gewonnenes Antiserum neutralisierbar bleibt, daß aber hierbei Ausnahmen vorkommen.

Nach neueren Versuchen von Seiffert verhalten sich die verschiedenen Lysine und Lysingruppen im Neutralisierungsversuch mit antilytischem Serum gegeneinander streng spezifisch. Das gesamte Lösungsvermögen eines wirksamen

Agens den verschiedensten Bakteriophagen gegenüber sei eine einheitliche Funktion. Wenn ein Lysat durch irgendein Serum sein Wirkungsvermögen nur für einzelne Stämme verliert, so sei es nicht einheitlich zusammengesetzt gewesen. Nach den Untersuchungen von Seiffert erfolgt die Neutralisierung nicht als strikte Absättigung der einzelnen Teilchen nacheinander, sondern als eine gleichzeitig sämtliche lytische Elemente umfassende, immer weiter schreitende Abschwächung jedes einzelnen Teiles.

Bei Versuchen mit einem inagglutinablen Flexnerbacterium gegenüber einem Flexner-Bakteriophagen konnte Flu feststellen, daß dieser inagglutinable Stamm Bakteriophagen bindet, und zwar analog gegenüber dem Verhalten von Agglutininen, welche von dem Stamm gebunden wurden. Jedoch erfolgte ebensowenig Agglutination wie bakteriophage Lyse. Er hat aus weiteren Versuchen den Schluß gezogen, daß der Bakteriophage sehr fest an das Bakterienplasma gebunden wird, und daß auch die abgetöteten Keime die Fähigkeit, Lysin zu binden, besitzen. Im Gegensatz zu den toten Bacillen, welche einen Teil des von ihnen gebundenen Lysins wieder abgaben, war es unmöglich, die einmal durch lebende Bakterien gebundenen Bakteriophagen abzutrennen. Wir dürften wohl mit der Annahme nicht fehlgehen, daß es sich bei der Bindung durch tote Bakterien nur um eine rein unspezifische Bindung gehandelt hat (siehe auch S. 603).

Watanabe hat bei seinen eingehenden serologischen Untersuchungen an Shigabakteriophagen die (bereits von Otto und Munter festgestellte) Tatsache bestätigt, daß der Bakteriophage trotz anscheinender Paralysisierung seiner Wirkung doch lebensfähig bleiben kann. Rein gezüchtete Bakteriophagen ergaben ihm ausgesprochen spezifisch wirkende Antisera. Lysine verschiedener Herkunft, die aber als zusammengehörig oder als identisch erkannt wurden, verhielten sich im allgemeinen gleich, doch galt diese Regel nicht durchgehend. Bei der Immunisierung mit Mischbakteriophagen entstanden Antily sine, deren Analyse unmöglich war, da die antigene Wirkung der verschiedenen, in solchen Filtraten enthaltenen Teilbakteriophagen wahrscheinlich eine zu verschieden große war. Auch Watanabe machte die Beobachtung, daß die Wirkung der Antibakteriophagensera, wenn man sie z. B. mit der agglutinatorischen Wirkung von Seren vergleicht, sehr gering ist. Er führt die sehr großen Verluste bei der Immunisierung von Kaninchen mit Shigabakteriophagen auf typische Toxinwirkung zurück und sieht darin einen Beweis, daß durch bakteriophage Zerstörung der Bacillen ihr Gift wenigstens nicht vollständig beseitigt wird. Versuche, die antibakteriophage Serumwirkung durch Behandlung der Sera mit den lebenden zugehörigen Bacillen zu beeinflussen, hatte in der Mehrzahl der Fälle keinen Erfolg. Behandlung von Tieren mit Bakterien hatte meist nicht zur Ausbildung antibakteriophager Serumwirkung geführt. Dies trat aber, wie schon von Bordet beschrieben, bei jenen bakteriophagenfesten Bacillen ein, die selbst Bakteriophagen bildeten.

Okuda hatte gelegentlich seiner Versuche mit *Pyocyaneus*bakteriophagen und Antibakteriophagenserum auch eine Beeinflussung des Lysins durch normales Kaninchenserum beobachtet, wobei manche Besonderheiten, die noch der Aufklärung bedürfen, auftraten.

Über therapeutische Versuche mit dem bakteriophagen Lysin an Tieren berichtet Seiffert. Er behandelte etwa 100 Mäuse mit Mäusetypus-

bacillen ( $1/500$  Öse) und einem Lysin (0,01—0,1 ccm), das diese Bacillen auf der Platte restlos auflöste. Sowohl Lysin wie Bakterien wurden in allen denkbaren Kombinationen per os, subcutan und intraperitoneal verabfolgt. Auch nicht ein einziges der mit Lysin behandelten Tiere überlebte die Kontrollen. Bei der Sektion konnten Bacillen und lytische Agentien in reichlichen Mengen nebeneinander nachgewiesen werden. Für die negativen Ausfälle dieser Versuche gibt Seiffert die Erklärung, daß die Bakterien eine derartige Fähigkeit, sich der verschiedenen lytischen Agentien zu erwehren, besäßen, daß die Wirkung aufgelöster Keime neben der Wirkung lysoresistenter Keime kaum ins Gewicht fiel. Da wir in der Praxis gar nicht wüßten, welches Lysin auf den in dem betreffenden Patienten kreisenden Erreger überhaupt abgestimmt ist, und da wir nicht imstande sind, auf irgendeine Weise (z. B. durch chemische Zusätze) die bakterielle Lysinresistenz zu brechen, hält er die Aussichten für die therapeutische Verwendbarkeit des d'Herelleschen Phänomens für recht gering.

Theoretisch könnten 2 Elemente als Hilfsfaktoren in Frage kommen: die aufgelösten Bakterien und die lytischen Agentien. Ob die Lysininjektion der gewöhnlichen Vaccinetherapie überlegen ist, bedürfe noch der Nachprüfung. Da die lytischen Agentien als Heilfaktoren versagt haben, sei außerdem bei der Lysininjektion Vorsicht geboten, weil die Lysine Toxine und Endotoxine enthielten.

Aus der lysinauslösenden Rolle des aktivierten Trypsins des Pankreas hat Borchardt den Schluß gezogen, daß dem Trypsin die Rolle eines natürlichen Immunitätsprinzips für den Organismus zukommt, indem es eine nicht unwesentliche Rolle bei der Entkeimung und damit Gesundung des darminfizierten kranken Menschen und Tieres spielt. Zu dieser Schlußfolgerung kam er nicht allein direkt auf Grund seiner Versuchsbefunde, sondern auch auf Grund der klinisch-bakteriologischen Beobachtung, daß das bakteriophage Lysin sich vorwiegend im Stadium der Rekonvaleszenz gewinnen läßt.

Eine Anzahl Arbeiten beschäftigt sich mit der Natur des bakteriophagen Lysins im engeren Sinne:

d'Herelle tritt erneut unter Hinweis auf die Möglichkeit, daß viele Autoren bei der Gewinnung ihres Lysins Mischkulturen mit Bakteriophagen in den Händen gehabt haben, dafür ein, daß es sich bei dem Bakteriophagen um ein Lebewesen handelt, und lehnt den Standpunkt, daß das bakteriophage Lysin von den Bakterien stamme, weiter als irrtümlich ab.

Dieser Lebewesentheorie hat sie außer den von uns früher (Ref. 1, S. 85) schon aufgeführten Autoren auch noch Asheshow angeschlossen, und zwar auf Grund der Gewöhnung der Bakteriophagen an Säuren. Wieweit seine Versuche beweisend sind, müssen erst weitere Nachprüfungen ergeben. Sie bestanden darin, daß es ihm nach mehreren Passagen über Traubenzuckeragar gelang, seine Flexnerbakteriophagen an eine H-Ionenkonzentration von 6,6 zu gewöhnen, wobei sich die lytische Wirksamkeit allerdings abschwächte. Ob es sich hierbei nicht um eine Beeinflussung der Bakterien handelt, wäre zu erwägen.

Auch Flu schließt aus seinen Versuchen, daß sie die Ansichten d'Herelles stützen; das aktive, lebende Protoplasma der Bakterien, und zwar hauptsächlich das der resistenten Stämme, soll sich dem Bakteriophagen gegen-

über wehren, und zwar in analoger Weise, wie sich der Makroorganismus gegen die ihn infizierenden Bakterien verteidige. Der durch die Bakterien geführte Abwehrkampf führe bei resistenten Formen zur Zerstörung sonst kräftig wirkende Bakteriophagen. Flu läßt es allerdings noch offen, ob es sich bei dem Bakteriophagen tatsächlich um ein ultramikroskopisches Lebewesen handelt.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren sprechen sich eine Reihe anderer entschieden gegen die Lebewesentheorie und für einen rein fermentativen Prozeß beim d'Herelleschen Phänomen aus.

In früheren Arbeiten hatte Ha u d u r o y beobachtet, daß 1. Dysenterieantiserum die Auflösung des Shiga-Kruse-Bacillus momentan zu hemmen vermag und daß es 2. für die Bakteriophagen eine Hemmungstemperatur gibt, die je nach ihrer Virulenz verschieden ist, daß aber 3. die Abtötungstemperatur für alle bakteriophagen Lysine wahrscheinlich die gleiche ist. Auf Grund dieser Versuche nimmt Ha u d u r o y an, daß von den Bakterien eine lösliche Substanz sezerniert wird, die zum Eintritt der Lyse erforderlich ist.

Nach Seiffert sind die lytischen Agentien wahrscheinlich keine Fermente, sondern Katalysatoren; sie würden zwar durch Erhitzung im Wasserbad inaktiviert, doch könnten sie nach 1stündigem Kochen durch bloße Berkefeldfiltration wieder aktiviert werden. Da diese Katalysatoren in den Bakterien zur Vermehrung gelangen, faßt er sie als ein Zwischenprodukt des bakteriellen Stoffwechsels auf, das unter normalen Umständen sofort weiter abgebaut wird. Die Auflösung selbst würde dagegen wohl von den aktivierten, bakteriellen Stoffwechselfermenten vollzogen.

Nach v. Liebermann beruht das d'Herellesche Phänomen auf einem allgemein gültigen Naturgesetz, indem die Stoffwechselprodukte bzw. die Anhäufungen der durch den Zellzerfall bedingten Stoffe eine Vergiftung und Auflösung der diese Stoffe produzierenden Lebewesen hervorruft. Auch die d'Herelleschen Bakteriophagen sind nach seiner Ansicht nichts anderes als solche enzymartigen Stoffe, welche nicht nur in den Zellen des Organismus, sondern auch im Bakterienleibe vorhanden sind, und die durch ihre proteolytischen, diastatischen usw. Wirkungen gewisse Nahrungsbestandteile und Zellbröckel im Inneren des Bakteriums auflösen. Die Fortpflanzung des Bakteriophagen sei nur scheinbar, weil in die bakteriolytische Flüssigkeit frische Bakterien hineingelangen. Hajós faßt die Lysine als fermentative Bakterien- und Zellprodukte auf.

Aus verschiedenen Beziehungen zwischen Lysin und Antilysin, welche denen zwischen Toxin und Antitoxin ähnelten, hatten Otto und Munter auf eine gewisse Ähnlichkeit des Lysins mit den toxinartigen Stoffen geschlossen. Die Gründe, welche uns veranlaßt haben, es andererseits von diesen aber scharf zu trennen, haben wir bereits im 1. Teil des Referates behandelt. Doerr und Zdansky haben, um die in der Literatur vorliegenden, z. T. sich widersprechenden, z. T. nicht einwandfrei angestellten Versuche über die Dialysabilität der Lysine zu klären, neue Experimente angestellt, bei denen sich ergab, daß sich eine Passage von Lysin durch Diffusionshülsen oder Kollodiummembran bei bestimmter Versuchsanordnung nicht nachweisen ließ (s. S. 603). Dieser Umstand beweist die physikalische Verschiedenheit von Toxin und Lysin. Nach wie vor wird man sich also das bakteriophage Lysin am besten als ein

kolloidales Gemisch vorstellen können, dessen disperse Phase aus allerkleinsten Bakterieneiweißteilchen<sup>1)</sup> besteht.

Doerr, der bereits früher unter Hinweis auf die Arbeiten von Haberlandt die Vermutung ausgesprochen hatte, daß das bakteriophage Agens ein „Wuchshormon“ der Bakterien sein könne (ohne daß er auf den Namen als solchen ein besonderes Gewicht legt), betont neuerdings, daß die endgültige Abtrennung der Bakteriophagen von den übrigen invisiblen Ansteckungsstoffen zur Zeit nicht nur unberechtigt sei, sondern auch nachteilig wirke. Andererseits warnt Uhlenhuth davor, das infektiöse, filtrierbare Virus mit dem d'Herelleschen Phänomen zu verwechseln. Man müsse streng daran festhalten, daß ein spontanes Entstehen der Pocken, der Maul- und Klauenseuche, Schweinepest usw. nicht vorkommt. Das d'Herellesche Phänomen könne zwar von außen angeregt werden, entstehe aber auch ohne jede Infektion spontan in der Zelle. Allerdings weist auch Uhlenhuth auf gewisse Beziehungen zu den Tumoren, z. T. den Hühnersarkomen hin, die durch Impfung von Tier zu Tier übertragen werden, aber auch spontan entstehen können. Jedenfalls hält Uhlenhuth die Frage für diskussionsfähig, ob bei den Tumoren nicht eine Dysfunktion der normalen Zelle auf die benachbarten Zellen übergriffe und sie zur Wucherung anregen könne (vgl. Teil I, S. 96).

Eine endgültige Entscheidung der Frage, ob es sich beim d'Herelleschen Phänomen um die Wirkung eines neuartigen Lebewesens oder eines unbelebten Agens handelt, haben auch die hier nachgetragenen Arbeiten nicht erbracht, allerdings auch keine Beweise für die „Bakteriophagen“-Theorie d'Herelles.

#### Literatur.

(Zum Nachtrag.)

- Andrewes: Journ. of pathol. a. bacteriol. Bd. 25, Nr. 4. 1922.  
 Aschoff: ref. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1479.  
 Asheshov: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1343. 1922.  
 Beckerich und Hauduroy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1124. 1922.  
 Borchardt (1): Klin. Wochenschr. 1923, S. 791.  
 — (2): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. I, Bd. 37, S. 1. 1923.  
 Ciuca: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 143. 1923.  
 Doerr: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20, S. 909.  
 Doerr und Zdansky: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 100, S. 79. 1923.  
 Flu: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 90, S. 362 und 374.  
 Gildemeister: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 89, H. 1/3. 1922.  
 Gory: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 1, S. 49.  
 Gratia und de Kruif: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 308 u. 629. 1923.  
 Hajós (1): Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20, S. 931.  
 — (2): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Abt. I, Orig., Bd. 37, S. 147.  
 Hauduroy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 59. 1923.  
 Hauduroy und Peyre: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 688. 1923.  
 d'Herelle (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 407. 1923.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 723. 1923.

<sup>1)</sup> Nach Bail würde es sich bei den Bakteriophagen um funktionell tätig gebliebene Teilchen der Bakterienerbsubstanz handeln (vgl. Teil I, S. 88).

- Janzen und Wolff (1): Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 90, H. 1, S. 6 u. 41.  
 — (2): Verhandl. d. koninkl. akad. v. wetensch. te Amsterdam (Naturw. Abt.) Bd. 31, S. 56. 1922.
- Krencker: Inaug.-Diss. Straßburg 1903.
- v. Liebermann: ref. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1240.
- Lode, Arch. f. Hyg. Bd. 93, 1923.
- Monteiro, I. Lemos: Brazil. med. Bd. 2, Nr. 31, S. 72. 1922.
- Nakamura (1): Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 18.  
 — (2): Arch. f. Hyg. Bd. 92, S. 61. 1923.
- Okuda: Arch. f. Hyg. Bd. 92, S. 109. 1923.
- Otto und Munter: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 100.
- Putter und Vallen: Klin. Wochenschr. 1923, S. 1072.
- Quiroga: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 363. 1923.
- Scheidegger: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 99, S. 403. 1923.
- Schittenhelm: Med. Klin. 1922, S. 953.
- Seiffert (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 98, S. 482.  
 — (2): ref. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1049, 1479.  
 — (3): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Abt. I, Orig., Bd. 37.
- Seiser: Arch. f. Hyg. Bd. 92. 1923.
- v. Soden: Inaug.-Diss. Erlangen 1922.
- Tschang Kouo Ngen und Wagemans: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1253. 1922; Bd. 88, S. 303. 1923.
- Uhlenhuth: ref. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1479.
- Wagemans (1): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1244. 1922.  
 — (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 304. 1923.
- Watanabe (1): Arch. f. Hyg. Bd. 92, S. 1. 1923.  
 — (2): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Abt. I, Orig., Bd. 37, S. 106.
- Weichardt, W. (1): Klin. Wochenschr. 1922, S. 1725.  
 — (2): Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1922, H. 10.
- Wigand: Irrenpflege Jg. 27, Nr. 3, S. 41. 1923.

Nach Abschluß des Nachtrages uns bekannt geworden:

- Bail: Versuche über die Vielheit von Bakteriophagen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. I. Teil, Bd. 38. 1923.
- Blanc, Jean: Transformation de bacille pyocyanique en bacilles sans pigments. Essai d'interprétation. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 52. 1923.
- Davison: Filtrable „Substance“ antagonistic to dysenterie and other organisms (D'Herelles Phenomenon, Bacteriophage, bacteriolytic agent, Bakteriolytant etc.). Abstracts of Bakteriologie 1922. VI, S. 159.
- Frey: Die Ansteckung gesunder Zellen durch kranke. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 17. S. 535.
- Friedberger und Vallen: Über die Wirkung eines Typhusbakteriophagen in Gegenwart von roten Blutkörperchen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 35, S. 1649.
- Gildemeister und Herzberg: Über das d'Herellesche Phänomen. III. Mitt. C. f. Bakt. I, Orig., Bd. 91, 1923.
- Hauduroy, Paul: Recherches du bactériophage de d'Herelle dans différents milieux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 1084. 1923.
- Janzen und Wolff: Bakteriophagstudien II. Nederlandsch tydschr. v. geneesk. Jg. 67. 1. Hälfte, Nr. 20, S. 2107. 1923.
- Kropveld, S. M.: Studien über den Bakteriophagen gegen Staphylococcen. Nederlandsch tydschr. v. geneesk. Jahrg. 67, 1. Hälfte, Nr. 12, S. 1228. 1923.
- Ohlsen und Yoshio Yasaki: Die Flüchtigkeit des d'Herelleschen übertragbaren lytischen Agens. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 41, S. 1879.
- Okuda: Weitere Untersuchungen an Pyocyaneusbakteriophagen, Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 36, S. 638.
- Prausnitz: Das Twort-d'Herellesche Phänomen. Med. Klinik 1923, S. 1316.

## Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abbot, A. C. 564, **570**.  
 Abderhalden, Emil 399, 400, 401, 403, 414, 415, 436, 442, 443, 474, 481, 491, 503, 527, 537, 570, **570**.  
 — Kölker und Medigrescanu **570**.  
 — und Medigrescanu **570**.  
 — und Rona **570**.  
 — und Weichardt 570.  
 Abrami, P. 120, 184, **213**.  
 Adam 167, **199**, **291**.  
 Ade **342**.  
 Adler, H. 152, 182, **199**, 485, **570**.  
 — und Metalnikoff. 485.  
 Agazzi, B. **570**.  
 Aitoff, Marguerite 181, **199**.  
 Åkerberg, H., Almkvist und Jundell 185, **199**.  
 Albarran, J., u. Bernard **570**.  
 Albrecht 287.  
 Alcock 329.  
 Alder, A. **199**.  
 — E. 144.  
 Alessandri, R. **570**.  
 Alexandrescu, J. 188, **199**.  
 Allen 366, 363, 364, 369, 370, **391**.  
 Allison 12, **99**.  
 Almkvist, J., **199**, **215**.  
 — und Sandman 185.  
 Alpinus, Prosper 384, **395**.  
 Altstaedt, E. 135, **200**, 167, **210**.  
 Amako, T. **570**.  
 Amelin **291**.  
 Amenille, P. **97**, 176, **225**.  
 Amison **344**.  
 Ammon **267**.  
 Amrein, O. 117, **200**.  
 Anacker **291**.  
 Andersen, C. W. 128, 136, 154, **202**.  
 — und Schultz 374.  
 — R., und Schultz **391**.  
 Andrejew, P. **570** 473, 476.  
 Andrewes 598, **610**.  
 Andrus, P. M. 159, **200**.  
 Angerer, v. 88, **97**.  
 Angleitner, Fr., und Danek 241, 248, 251, **267**.  
 Anzillotti **570**.  
 Aoki und Kodama **267**.  
 Apolant, H. 521, 531, **570**, **576**.  
 Appelmans 31, 32, 33, 46, 53, 56, 58, 59, 62, 66, 71, 80, 82, 87, 89, **97**, **98**.  
 — und Wagemans **97**.  
 Aquino 22, 90, **97**.  
 Aragão **342**.  
 Archangelski und Tschernogoroff **267**.  
 Arisawa **571**.  
 Arloing, F. 107, 169, 115, 289, **292**, 111, **200**.  
 — — und Biot 148, 155, 181, **200**.  
 — — und Debombourg 112, **200**.  
 — — und Langeron 178, **200**.  
 — S. 112, **200**.  
 — — und Courmont 105, 106, 108, 109, 111, 113, 181, **200**, **201**.  
 — W., Bayle und Dumarest 111, **201**.  
 Armand-Delille, P. F. 133, 165, 175, 182, **201**, 561, 562, 563, **570**.  
 — Hillemand und Lestocquoy 165, 177, **201**.  
 — und Lienhard **571**.  
 — und Nègre 164, **201**.  
 — Rist und Vaucher 161, **201**.  
 Arnberg, S. **571**.  
 Arnold 168.  
 Arnoldoff **292**.  
 Aronson, J. D., und Lewis **232**, 178.  
 Arthur 56, **571**.  
 Ascher **231**.  
 Aschoff, L. **571**, **610**.  
 Ascoli 421, 529.  
 — und de Grigorio 106, **201**.  
 — A. **571**.  
 — G., und Figari 556, 557, 558, 561, **571**.  
 — M. **571**.  
 — — und Izar. **571**.  
 Asheshow 84, **97**, 608, **610**.  
 Assmann, W. 153, 154, **201**.  
 Auché und Portmann 128, **202**.  
 Augé, R. 384, **391**.  
 Avery, T. 360, 364, 368, 370, **396**.  
 Aviragnet, E. C. 175.  
 — — —, Goldenberg und Peignaux 202.  
 Axamit, O. **202**.  
 Axe **292**.  
 Axenfeld 351, 353, 354, 358, 359, 362, 379, 380, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, **391**, **392**.  
 Aznar, J. de 23, 86, **102**.  
 — — — und Covisa 186, **202**.  
 Baars 16, 45, 81, **101**.  
 Babes 569.  
 — A. **589**.  
 — V. **202**.  
 — — und Busila 160, 187, **202**.  
 Babet 56, **97**, 604.  
 Bach, V. 153, **202**.  
 — und Neumann 384.  
 Bachmann und Aquino 22, 90, **97**.  
 Baduel, A. **571**.  
 Bail, O. 12, 16, 25, 29, 38, 44, 45, 48, 50, 51, 52, 62, 65, 67, 86, 88, 89, 93, 94, **97**, 120, **202**, 599, 603, 604, 605, 610, **611**.  
 — und Doerr 38.  
 — und Elschmig 479.  
 — und Margulis **571**.  
 — und Watanabe 25, 28, 39, 50, 51, **97**.  
 Bailey, K. 142, 156, 182, **206**.  
 Baldrey, F. N. S. **267**.  
 Baldwin, E. R. 115, **202**.  
 Balfour **343**.  
 Baltarescu, V. G. **267**.  
 Bamberg **572**.  
 Bandelier 112.  
 — und Roepke 108, 135, 151, **202**.  
 Bang, O. 265, 421, 452, 453.  
 — — und Andersen 128, 136, 154, **202**.



- Baer, G. 111, 184, **229**.  
 Barber 335, 341.  
 Barbone 78.  
 Baermann, G., und Wetter 186, **202**.  
 Baron, Ch. **267**.  
 Baroncini, L., und Giacometti 571.  
 Barrière 384.  
 — und Vasquez **392**.  
 Bartels **292**, 384.  
 — N. **392**.  
 Bashford 521, 539, **571**.  
 Baeslack **574**.  
 Bass, A. 173, 175, 183, **202**, **219**, **225**.  
 Basset **343**.  
 Bates, L. B. 186, **203**.  
 Bauer 150, **211**, 455, 512.  
 — J. 147, 134, **202**, **571**.  
 — und Engel **202**, 509, 571.  
 — und Sassenhagen **571**.  
 — — und Wüsthoff **571**.  
 — R., und Meier 185, **203**.  
 Bauereisen 509, 512, 514, 517, **571**.  
 Baum, F., und Schumann 126, **203**.  
 Baumann, E. **292**, **571**.  
 Baumgärtel, Tr. **203**.  
 — und Moebius **292**.  
 Bayer, G. 544, **571**.  
 Bayle 111, **202**.  
 Bayon, H. 186, **203**.  
 Beach 358, **394**.  
 Beatty, J. C. 154, **208**.  
 Beauvy, A., und Chirié **571**.  
 Bechhold 52.  
 Beck, M., und Rabinowitsch **203**, 108.  
 Beckerich und Hauduroy 9, 19, 21, 22, 27, 33, 76, 80, 85, **97**, 597, **610**.  
 Béco 109.  
 Beebe, S. P. **572**.  
 Behring, E. v. 68, 106, 107, 114, **203**.  
 Beitzen 289, **292**.  
 Beloglasow **293**.  
 Belonowski 137, **203**.  
 Bélenowsky **571**.  
 Belot, J. 175, **203**.  
 Bendix, E. 106, 111, **203**.  
 Benjamin, E. A., v. Reuss, Sluka und Schwarz **572**.  
 Benkewitsch **293**.  
 Bentham **343**.  
 Benui, W. 108, **216**.  
 Beranek **203**, 136.  
 Berdel, G. 159, **204**.  
 Berge **343**.  
 Bergel, O., und Liepmann **572**.  
 — und Wolf 527.  
 Berger 43, 44, 45, 91, **98**, 599, 600.  
 Bergeret und Bonin **267**.  
 Bergeron, A. 142, 147, 165, **203**, **204**.  
 — A., und Letulle **203**.  
 — E., und Letulle 162.  
 Bergmann, G. v. 528, 533, 552, **572**.  
 — — — und Bamberg **572**.  
 — — — und Savini **572**.  
 Bergstrand 22, 60, 64, **97**.  
 Berichte s. Zeitschriften.  
 Bermbach, P. 133, 134, 150, **203**.  
 Bernard, L. **570**, **572**.  
 — — und Valtis 177, 182, 183, **203**.  
 — S. 178, **223**.  
 Berndt **293**.  
 Bertarelli, E. 112, 121, 134, **203**.  
 — und Datta **203**.  
 Besredka, A. 105, 119, 129, 166, 169, 171, 172, 176, 195, 199, **203**, 435, 470, **572**, **584**.  
 — und Bronfenbrenner **572**.  
 — und Jupille **203**, **204**.  
 — und Manoukhine 170, **204**.  
 Bessemans **267**.  
 Beumer, H. 117, 139, **204**.  
 — und Weidanz 420.  
 Beyer, Ch. 108, 109, 116, **222**.  
 Bezançon und Bergeron 142, 165, **204**.  
 — F. und de Serbonnes 111, 123, 151, 180, **204**.  
 Bianchi, Cesa 486, 487, 505.  
 Bianci, C. D. **572**.  
 Bickel **278**.  
 Biedl und Kraus 430, 460, 461.  
 Biehler, R. **204**.  
 — R., und Eliasberg 189, **204**.  
 Bieling, R. **392**, **584**.  
 — und Joseph 375, 376, **392**.  
 — und Weichbrodt 375, **392**.  
 Bielitzer, A. W. **267**.  
 — Kohl - Yakimoff, Nina, und Yakimoff **267**.  
 Bier, A. **572**.  
 Bierbaum, K. 123, 181, **225**.  
 — — und Berdel 159, **204**.  
 Bierry, H. 561, **572**.  
 — und Meyer 552, **572**.  
 — und Pettit **572**.  
 — H., Pettit und Scheffer **572**.  
 Bigard und Bernard **572**.  
 Biljarsky **293**.  
 Binder **293**.  
 Biot, R. 148, 155, 181, **200**, **204**.  
 Birger, O. 189, **217**.  
 Bjarnhjedinson, S. 185, **229**.  
 Blackkovic **267**.  
 Blacklock, B. **280**.  
 — — und Yorke **267**.  
 Blake, F. 378.  
 — und Cecil 378, **392**.  
 Blanc **611**.  
 Blanchard **343**.  
 Blandford **271**.  
 Bley **274**.  
 — und Meinicke 253.  
 Blicke, de **293**.  
 — — und Douwes **343**.  
 Blier **293**.  
 Bloombergh, H. D. 186, **204**.  
 Blumberg, A. 168, **210**.  
 Blumenthal, F. 96, 240, **268**, **343**, 527, 533, 540, **573**, **582**.  
 — — und Jacoby **268**.  
 — Jakobi und Neuberg **573**.  
 — und Neuberg **573**.  
 — und Schilling 240.  
 — und Wolf **573**.  
 Boas, H. 186, **204**.  
 Boeck **343**.  
 Boecker, E. 105, 170, **204**, **232**.  
 Bode und Morris 240.  
 Boër, L. 136, 168, 183, **205**.  
 — — und Duhot 162, 182, **204**.  
 Bogaert, van, und Klynens 106, **204**.  
 Boege **97**.  
 Bogolomez, A. 137, **204**.  
 Boikinoff **268**.  
 Boinet, G. **573**.  
 Böing **277**.  
 Bolton, C. **573**.  
 Bonacorsi, L. 125, **204**, **232**.  
 Bongaert, van, und Klynens 106, **204**.  
 Bongert, J. **204**.  
 Bonin **267**.  
 Bonn 508.  
 Bonome, A. 121, 122, **204**.  
 Boquet, A. **207**, 222, **268**.  
 — und Nègre 129, 130, 139, 140, 142, 149, 164, 165, 170, 174, 175, 176, 179, 182, 199, **204**, **205**.  
 Borchard 21, 22, 89, 90, **97**, 595, 596, 605, 608, **610**.  
 Bordet 10, 50, 61, 68, 87, **97**, **98**, 281, **293**, **573**, 598, 600, 607.  
 — und Ciuca 9, 16, 18, 19, 21, 27, 34, 38, 40, 41, 49, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 68, 70, 71, 79, 86, 87, 90, **98**, 601.

- Bordet und Gengou 126, 127, 191, **205**, 425.  
 Borelli, L. 160, **220**.  
 Boeri, G. **573**, **586**.  
 Bornhause **343**.  
 Börnstein, F. **573**.  
 Borrel, A. 282, **573**.  
 — und Boër 168, 136, 183, **205**.  
 — Dujardin-Beaumetz, Jeantet und Juan **293**.  
 Borrissjak, A. M., Sieber und Metalnikow 138, **205**.  
 Borthwick **270**.  
 Botez **98**.  
 Boucek 16, 38, 42, **100**, 600.  
 Boulet **100**, 87.  
 — und Carrère 18, 21.  
 Bouley, H. **268**, **293**.  
 Boureau **573**.  
 Bourret, G. 185, **210**.  
 Bouveyron, A. 124, **205**.  
 Boynton, Clarence N. 157, 182, 195, **231**.  
 Brauer 399.  
 Braun, H. 241, 248, **268**, **279**, 319, **343**, 107, 146, 185, 191, **205**, **231**, **591**.  
 — — und Teichmann 241, 248, **268**.  
 Braunstein 538.  
 Bredow 109, **205**.  
 Breinl, A. **268**, **277**, **278**.  
 Breton, M. **207**, **219**.  
 — — und Duhot 161, 162, **205**.  
 — und Guérin 162.  
 — M., Massol und Minet 146, **205**.  
 Bretsch **293**.  
 Briant, L. **584**.  
 Brickert 15, **205**.  
 Bricout, H. 132, **213**.  
 Brieger, L., und Trebing 533, **573**.  
 — und Uhlenhuth 486.  
 Briot, A. **573**.  
 Brito-Fontes, A. de 176, **205**.  
 Brockmann, H. 447, 463, 466, **573**.  
 Brocq-Roussen, Urbain und Cauchemez 178, 183, **205**.  
 Bronfenbrenner, J. 172, 183, **205**, **572**.  
 — C. Kahn, Morris, Rockmann und M. Kahn 205.  
 — und Rockmann **205**.  
 — und Schlesinger **205**.  
 Broughton-Alcock und Thomson 329, **343**.  
 Brown, L. **293**.  
 — — und Petroff 164, **205**.  
 — Pusey 384, **392**.  
 Bruce **268**, **293**.  
 Bruce und Loir **293**.  
 Bruck 191, **279**, 422.  
 — C. 121, 130, 131, 146, **206**, **230**, 482, 483, 510, **573**, **590**.  
 — — und Gessner 185, **206**.  
 Brug **343**, 338.  
 Brumer **573**.  
 Brumpt **343**.  
 — und Lavier **268**.  
 Bruschetti 149.  
 Bruylans und Verriest **293**.  
 Bruynoghe 8, 85, **98**.  
 — und Appelmans 62, 66, 67, 71, 87, **98**.  
 — und Maisin 45, 58, 63, 80, 81, **98**.  
 Buard, G. **206**, **221**.  
 — M. 106.  
 Buchner, E. 6, 88.  
 Buck 240, **274**.  
 Buffard, M. 234, **268**, **277**.  
 — — und Schneider **268**.  
 Bugge und Heinke 325, **343**.  
 — Warringholz und Sieg **343**.  
 Bundschuh, K. 136, **206**.  
 Bürger 45.  
 — M., und Möllers 139, **206**.  
 Bürgers 6, 9, 86, **98**.  
 — Schermann und Schreiber **98**.  
 Burmeister 456.  
 Burns 182.  
 — F. H., Slack, Casteman u. Bailey 142, 156, **206**.  
 Burrow 533, 534.  
 Buschke und Harry **98**.  
 — und Langer **98**.  
 Bushnell, E. **232**.  
 — — und Maddux 167.  
 Busila, Vl. 160, 187, **202**.  
 Busquet und Chenot **268**.  
 Busse **268**.  
 Busy **268**.  
 Butler und Mefferd 134, **206**.  
 Butschi 340.  
 Caffarena, D. 106, 107, 116, **219**, 148, **206**, **227**.  
 Cagny **293**.  
 Cafiero 552, **573**.  
 Calcaterra **343**.  
 Callow, Bessie R. 16, 18, 46, **98**.  
 Calmette, A. 105, 108, 112, 115, 132, 145, 149, 151, 160, 161, 162, 167, 176, 182, **206**.  
 — und Besredka 172.  
 — und Guérin **206**.  
 — und Massol 122, 123, 135, 137, 144, 145, 148, 161, 162, 165, 173, **206**, **207**.  
 Calmette, A., Massol und Breton **207**.  
 — — — und Guérin **207**.  
 — — — und Mezie **207**.  
 — Nègre und Boquet **207**.  
 Camus, J., und Pagniez 130, 151, **207**.  
 Čančić 594, 595, 601.  
 Cantacuzène **573**.  
 Cantani 364, 365, 366, 368, 369, 379, **392**.  
 Capaldi **573**.  
 Carapelle, E. 114, **207**.  
 Carell und Burrow 533, 534.  
 Carnot, P. **573**.  
 Caro, A. 162, **207**.  
 Carpi, U. **207**.  
 Carrère, L. 18, 21, 22, 86, 87, **100**, 132, 598, **207**.  
 Carrière, G. 106, **207**.  
 Casagrandi **207**.  
 Castaigne und Rathéry **573**.  
 Castano, Savini 364, 366, 369, **588**.  
 Castellani 375.  
 Castelli, G. **578**.  
 Castleman, Ph. 142, 156, **206**.  
 — und Bailey 182.  
 Cauchemez 178, 183, **205**, 323, 324, **343**.  
 Caučik **98**.  
 Caulfeild, A. W. H. 133, 138, 145, 182, **207**.  
 — — — und Beathy 154, **208**.  
 Cecil, R. **392**.  
 Cégoni, A. und Micheli **573**.  
 — und Robechi **573**.  
 Céli, C. **573**.  
 Centanni, E. 440, 528, 560, **573**, **574**.  
 — und Ravenna **574**.  
 Čepulič, Vl. 128, 167, 189, **208**.  
 Cesa Bianchi 486, 487, 505.  
 Chamberlain 186, **208**.  
 Chang, Pu Young 192, **217**.  
 — — — s. a. Pu.  
 Chapman, H. G. **591**.  
 Charcot, S. R. **574**.  
 Charlet 112, **222**.  
 Charrin und Delamare **574**.  
 Chatton 329.  
 Chaubaud **98**.  
 Chauveau und Nocard 284.  
 Chauvrat **268**.  
 Chesney, A. M. 374, **392**.  
 Chirié, J. L. **571**.  
 Chomel **268**.  
 Chou, C. C. 43, 46, 69, 600.  
 Christensen, E. 109, 117, 118, **208**, 232.  
 Christian, H. A. **574**.  
 — und Leen **574**.

- Christian, M. **208**.  
 — M., und Rosenblatt 134, 136, 180.  
 Christiansen und Kristensen 373, **392**.  
 Cioffi, E. **574**.  
 Ciric **238**.  
 Citron, J. 131, 133, 136, 137, 192, **208**, **230**, 240, **268**.  
 — und Klinkert 137, 147, **208**.  
 Ciuca 9, 16, 18, 19, 21, 27, 34, 38, 40, 41, 49, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 68, 70, 71, 79, 86, 87, 90, **98**, **276**, 601, **610**.  
 Civia 179, 180.  
 Clarence, N. Boynton **231**.  
 Clarke **343**.  
 Claude und Renaud **269**.  
 Clegg, M. T. 120, 186, 189, **208**, **209**.  
 Clément, H. 106, **208**.  
 Cloves und Baeslack **574**.  
 Coca, A. F. 140, 538, **542**, **574**, **575**.  
 — und Dorrance 523, 533.  
 — Dorrance u. Lebbede **574**.  
 — und Gilmann 541.  
 Cohen, M. 377, **394**.  
 Cohn, S. 132, 133, 146, 180, **208**, 374.  
 Cohnheim 520.  
 Cole und Hadley **343**.  
 Colin **293**.  
 Collier **578**.  
 Collini, M. **574**.  
 Collumella 281.  
 Colombier, P. 186, **217**.  
 Combe, E. 122, **230**.  
 Combiesco 22, **98**.  
 Connal und Young **343**.  
 Conradi, R. 44, 148, **227**.  
 — und Kurpjuweit 4, 5, 8, 15, 29, 86, 90, 92, 94, 95, **98**, 592, 593, 599.  
 Constant **293**.  
 — und Mesnard **293**.  
 Conti, L. 166, 143, **208**.  
 Cooke, J. V. 150, 156, 182, **208**.  
 Cooper, A. 141, **228**.  
 Cords 383, 385, **392**.  
 Corper 172, 182.  
 — H. C. **208**.  
 — H. J., und Sweany 142, 156, **208**.  
 Corvini, F. 146, **208**.  
 Costa-Cruz, da 34, 46, 66, 71, **98**, **101**.  
 Courcoux, A. 176, **208**.  
 Courmont, P. 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 119, 180, 181, **200**, **201**, **208**, **209**, **222**.  
 Courmont, P. und Descos 113, **209**.  
 — — und Dumas 109, 181, **209**.  
 — — und Nicolas **209**.  
 — — und Potet 106, 113, **209**.  
 Covisa, S. J. 186, **202**.  
 Cragg 338, **343**.  
 Craig, C. F. 142, 162, 163, 166, 172, 182, **209**.  
 Cramer 406.  
 Crampon, P. 162, **209**.  
 Cristina, di, und Leone 116, **209**.  
 Crocker **346**.  
 Crocket, J. **230**.  
 Cropper und Row 335, 341.  
 Croquet, J. 168, 183.  
 Crossonini, E. 151, 181, **218**.  
 Cruz 34, 46, 66, 71.  
 Cuel **224**.  
 — und Prieux 149.  
 Cullom **293**.  
 Cunningham **294**.  
 Curasson, G. **294**.  
 Curbichley **294**.  
 Curlo, G. und Sivori 115, **209**.  
 Currie und Clegg 120.  
 — D. A., und Clegg **209**.  
 — H., und Clegg 189.  
 Curschmann, H., und Gaupp **574**.  
 Curson **343**.  
 Czastka, W. 127, 133, **209**.  
 Czeslas **216**.  
 Dahman und David **269**.  
 Dahmann 354, 355, 357, 360, 374, 383, 386, 387, 389, **392**.  
 Dahmen 235, 239, 249, **269**, **275**, 282, 283, 286, 287, 289, **294**.  
 Damann und Stedefeder 121, **209**.  
 Danck, St. **241**, 248, 251, 267.  
 Danielopulo, D. 135, 137, 151, 186, 187, **209**, **227**, **228**.  
 Dansel **269**.  
 Danysz 4, 69, **98**.  
 Daranyi, J. v. 126, **209**.  
 Datta, L. 134, **203**.  
 Dauthuille **294**.  
 David 22, 91, 249, 251, 250, 251, 260, **269**.  
 Davidovics, J. 132, 148, **209**.  
 Davidsohn, H. 550, 551, **577**.  
 Davis, J. D. 359, 360, 362, 365, 366, 368, 369, 371, **392**.  
 Davison 16, 24, 28, 38, 64, 80, **98**, **269**, 600, **611**.  
 Day **269**.  
 Dean, G. 120, **209**.  
 Debains 165.  
 — E., und Jupille 172, 173, 183, **209**.  
 Debomboury 112, **200**.  
 Debré und Hagenau 16, 17, **98**.  
 — R., und Paraf 148, **209**, **210**.  
 Defalle, W. 113, **210**.  
 Dégive 291, **294**, **303**.  
 Dégoix **343**.  
 Deilmann, O. 128, 135, 138, **210**.  
 Delafond **269**.  
 Delaforge **294**.  
 Delamare **574**.  
 Dèle **294**.  
 Delezenne, C. 550, 552, **574**.  
 Delille, Armand 561, 562, 563, **571**.  
 — — und Leonhard **571**.  
 Delius, W. 372, 378, 379, **392**.  
 — und Kolle 378, 379, **392**.  
 Demarbaix **294**.  
 Dembinski, M. 127, **210**.  
 Demel, Cesaris, und Sotti 551, **574**.  
 Demor, J., und van Lint 566, **574**.  
 Descos, A. 106, 109, 110, 113, **209**, **210**.  
 Dessart **294**.  
 Detre-Deutsch 121, **210**.  
 Deutsch 121, 550, **574**.  
 Dexter **269**.  
 Deyeke, G. 137, 138, 167, 190, **210**.  
 — — und Altstadt **210**.  
 — — und Much 134, 138, **210**.  
 D'Herelle (s. Herelle) 1.  
 Dianoux 384.  
 Dida (s. a. Vida) 563, 564, **575**.  
 Didonna **294**.  
 Diener, J. 118.  
 Dieterlen 136, **210**, **231**.  
 Dietrich **294**.  
 — W., und Klopstok **232**.  
 Dietrichs 289.  
 Dieudonné, A. 108, **210**.  
 Dilla-Dida (s. a. Vida) 563, 564, **575**.  
 Dineur **210**.  
 Ditthorn, F. 138, **210**.  
 Dittler, R. 488, **575**.  
 Dmitrijew **294**.  
 Dobell 310, 328, 334, 335, 336, 338, **343**.  
 — und Jameson 309.  
 — und O'Connor **343**.  
 — und Stevenson **343**.

- Doflein 233, 234, **269**, 310, **343**.  
Dold, H. 145, **222**, **269**, 478, 486, 486, 504, 505, **575**.  
— und Kodama **575**.  
— und Niederhoff 260.  
— und Rados **575**.  
Donath, L. **575**.  
— und Landsteiner 464.  
Donatien **278**.  
Döpner, H. **574**.  
Dorofoew **294**.  
Doerr, R. 9, 13, 30, 38, 41, 42, 44, 52, 53, 60, 63, 65, 70, 81, 84, 86, 87, 92, 94, 96, **98**, 430, 453, 460, **574**, **575**, **581**, 598, 599, 605, 610, **610**.  
— und Berger 43, 44, 45, 91, **98**, 599, 600.  
— und Grüninger 34, 59, 82, 91, **98**, 600.  
— und Moldavan 460.  
— und Pick 555, **574**.  
— und Weinfurter 460, **575**.  
— und Zdansky 599, 600, 603, 609, **610**.  
Dorrance 523, 533, **574**.  
Dorset 160.  
Does, de **269**.  
Douwes 323, 324, **343**, **344**.  
Doyon und Petitjean **575**.  
Dschemkowsky **294**, **303**.  
Dubard, M. 105, **210**.  
Dubin **269**.  
Dubois-Roquebert **220**.  
Duclaux **98**.  
Duclou 383.  
Ducloux **344**.  
Dudgeon, L. S. 132, 182, **210**.  
— L. D., Meek und Weir 160, **210**.  
Duhot, E. 161, 162, 182, **204**, **205**.  
Dujardin-Beaumetz 282, 283, 287, 291, **293**, **294**, **300**.  
Dulancy, A. D. 141, **210**.  
Dumarest 111, **202**.  
Dumas, A. 17, 19, **98**, 109, 149, 181, **209**.  
Dunbar, P. W. 491, 493, **575**, **576**.  
Dungern, E. v. 159, 422, 463, 450, 467, 489, 521, 522, 524, 525, 529, 531, 538, 541, 569, **575**.  
— — — und Coca 140, **575**.  
— — — und Hirschfeld 447, 466, **575**.  
Duprez **301**.  
Durham **271**.  
During 250, **269**.  
Durme, van **269**.  
Duttenhofer **278**.  
Duval, Ch. W. 189.  
— — — und Harris 120, **210**.  
Duviensart **294**.  
Eberhardt **294**.  
Eberlein **294**.  
Eckardt **344**.  
Edsall, D. L. 106, **210**.  
Effront **98**.  
Eggeling **294**.  
Ehlers, E., und Bourret 185, **210**.  
— — — und With 185, **210**.  
Ehrenberg 85, 90, 96, **98**.  
— und Loewenthal 85, 90, **98**.  
Ehrlich 461, 517, 521, 541.  
— H. **217**, **581**.  
— P. **269**, 421, 447, 451, 453, **576**.  
— und Apolant **576**.  
— und Bashford 539.  
— Kohl und Gulbranson **269**.  
— und Morgenroth 463, **576**.  
Eichhoff **98**.  
Eichholz 325.  
Eichhorn, A. 240, **274**.  
— — und Blumberg 168, **210**.  
Eickhoff 16, 45, 80, 81.  
Eijkmann 4, 5, 6, 15, 29, 86, 92, 94, **98**.  
— Conradi und Kurpjuweit 44.  
Eimer 311, 335, 344.  
Eisenberg, Ph., und Keller 108, **211**.  
Eisler, v., und Sohma **576**.  
Eisner, G., 153, **220**.  
Eitner, E. 184, **211**.  
— — und Stoerk 151, **211**.  
Elias, Neubauer, Porges und Salomon **576**.  
Eliasberg, E. 186.  
— J. 189, **204**, **211**.  
Eliava 7, 19, 38, 66, **98**, **100**.  
— und Pozerski 35, 56, 57, 61, 64, 65, 85, **98**.  
Ellinger **270**, **294**.  
Ellis 39, 49, **98**.  
— und Seiffert 58.  
Elmassian, M. 376, 380, **394**.  
Elschnig, 382, 389, **392**, 479, **576**.  
Emmerich, E. **576**.  
— R. 3.  
— und Löw 2, 3, 86, 92, **99**, 592, 595.  
Emsmann 92, **99**.  
Engel 509, 531, **571**, **576**.  
— und Bauer 134, 150, **211**.  
Engelhorn 503, **591**.  
Engelmann und Seese 499, **576**.  
— E., und Stade **576**.  
Enriquez, E., und Sicard **576**.  
Erdt **278**.  
Esch, P. 499, **576**.  
Este, de, Emery W. **211**.  
Euler und Lindner 6, 7, **99**.  
Evers **274**.  
Fabry 16, 72, **99**, **294**.  
Fahr 408, 555.  
Falk **295**.  
Falkenheim, C., und Gottlieb 140, **211**.  
— — und György 140, **211**.  
Faltin 5, **99**.  
Fanelli, Z. F. 122, **211**.  
Fantham 327, 339, 340, **344**.  
Farmer **270**.  
Farnum **576**.  
Fauser 401.  
Faust-Heim 53.  
Favero **270**.  
Faville **270**.  
Fedeli, A. 109, 112, 149, 180, **211**.  
Feigenbaum 389, **392**.  
Feitu 106, **211**.  
Felisch **295**.  
Felix 93.  
Felländer, J. **576**.  
Fellner, O. **576**.  
Felsenthal und Stamm **344**.  
Fernbach, H. 356, 362, 369, 371, 375, 384, **394**.  
Ferran, J. 105, 109, 117, **211**.  
Ferrannini, L. **576**.  
Ferré, S., und Mosny **211**, 106.  
Fex **577**.  
Fichtner 365, 367, 368, **392**.  
Ficker, M. 23, 90, **99**, **102**, 108, 112, **211**, 305.  
Fiebiger **344**.  
Fiessinger, N. 560, **576**.  
Figari, F. 109, 211, 219, 556, 557, 558, 561, **571**.  
Fildes, P. 141, 155, **218**.  
— — und Mc. Intoch **211**.  
Finck 331, **344**.  
Finsterer, J. 529, 530, **585**.  
Finzi, G. 114, 115, 122, 123, 127, 180, **211**, **230**.  
Fiori, P. **576**.  
Fischer, W. **576**.  
Fischer 234, 235, 236, 239, 240, 250, 266, **280**, 381.  
— G. 188, **228**.  
— Theodor **392**.  
Fischera 539.  
Fischl 532.  
Flad **344**.

- Fleckseder, R., und Ritter v. Steiskal **577**.  
 Fleig und Lisbonne **440**.  
 Fleischmann, P. **549**, **577**.  
 — und Davidssohn **550**, **577**.  
 Fleming, A. **11**, **99**, **185**, **211**.  
 — und Allison **12**, **99**.  
 Fletcher, B. **211**.  
 — W. **186**.  
 Flex **452**.  
 Flexner, S. **577**.  
 — und Noguchi **577**.  
 Florez **270**.  
 Flu **608**, **610**.  
 Foà, E. **577**.  
 Fontes, A. **115**, **211**.  
 Formad **270**.  
 Fornario, G. **577**.  
 Fornet, W. **116**, **117**, **119**, **176**, **181**, **211**, **212**, **232**.  
 Forsmann, J. **430**, **452**, **461**, **577**.  
 — und Fex **577**.  
 — und Bang **421**, **447**, **448**.  
 Forssner **577**.  
 Forster **270**.  
 Foster **270**.  
 Fox **186**, **212**.  
 Franca, C. **577**.  
 Françon und Marquézy **97**, **99**.  
 Frank, R. T. **577**.  
 Franke **270**.  
 Fränkel, C. **108**, **212**.  
 — L. **506**, **507**, **567**, **568**, **577**.  
 — und Bonn **508**.  
 Frankenthal **371**.  
 Frankland **7**, **99**.  
 Franz, R. **324**, **577**.  
 Frasar, U. **381**, **396**.  
 Fraser, E. T. **132**, **154**.  
 — Elisabeth **212**.  
 Frayberger **295**.  
 Frei **270**.  
 Freund **505**.  
 — E. **577**.  
 — — und Kaminer **534**, **535**, **536**, **539**, **577**.  
 — H. **577**.  
 — R. **437**, **438**, **442**, **577**.  
 Frey **295**, **611**.  
 Frieber **372**.  
 Fried, B. **99**, **142**, **176**, **183**, **212**, **213**, **215**, **221**, **230**.  
 — — und Moser **174**, **212**.  
 Friedberger, E. **421**, **430**, **431**, **450**, **453**, **460**, **461**, **525**, **555**, **578**.  
 — — und Castelli **578**.  
 — — und Collier **578**.  
 — — und Goldschmidt **145**, **212**.  
 — und Goretta **578**.  
 Friedberger und Schiff **578**.  
 — und Suto **578**.  
 — und Vallen **611**.  
 Friedemann, U. **80**, **99**, **456**, **578**.  
 Frisch, A. **126**, **140**, **212**, **217**.  
 — — und Kollart **212**.  
 — — und Starlinger **126**, **212**.  
 Fritzsche, E. **114**, **127**, **212**.  
 Fröhner **235**, **236**, **237**, **270**.  
 — und Zwick **270**, **285**, **295**.  
 Froment, M. J. **106**, **110**, **111**, **212**.  
 Frosch **281**, **282**, **283**, **286**, **289**, **295**.  
 — und Dahmen **283**.  
 Frugoni, C. **186**, **212**.  
 — — und Pisani **187**, **212**.  
 Fua, R., und Koch **135**, **212**.  
 Fuchs, S. v. Wolfring **124**, **212**.  
 Fukuhara, Y. **137**, **212**, **578**.  
 Fuld, E. **578**.  
 Fülleborn **335**, **341**.  
 Funck **578**.  
 Fürstenberger **295**.  
 Fürth **29**, **44**, **212**.  
 Gadsden **295**.  
 Gaffky, G. **351**, **392**.  
 Gallagher **344**.  
 Gallerian **279**.  
 Galli-Valerio, B. **321**, **344**, **493**, **497**, **578**.  
 Gamaleia **3**, **86**, **92**, **99**.  
 Ganghofer und Langer **517**.  
 Garin und Laurent **186**, **212**.  
 Gaté, J., und Papacostas **126**, **213**.  
 Gaethgens, W. **455**, **578**.  
 Gaucher, E., und Abrami **120**, **184**, **213**.  
 — — Salins und Bricout **132**, **213**.  
 Gaupp **574**.  
 Gay, F. P. **213**, **367**, **369**, **395**.  
 Gebb **476**.  
 Gebhardt, F. v., und v. Tor-day **108**, **110**, **213**.  
 Gehlen, W. **366**, **369**, **370**, **371**, **392**.  
 Gengou, O. **126**, **127**, **136**, **191**, **205**, **213**, **425**.  
 Gennerich, W. **143**, **213**.  
 George, E. **183**, **213**, **178**, **179**.  
 Georgi, W. **143**, **239**, **252**, **253**, **277**, **455**, **456**, **552**, **578**, **587**.  
 — und Seitz **578**.  
 Gérard **344**.  
 Geret **6**.  
 Gerlach **295**.  
 Germani, A. **112**, **213**.  
 Germont und Loir **295**.  
 Géronne **470**, **588**.  
 Gerson, D. **153**, **232**.  
 Gescheit, J. **108**, **111**, **213**.  
 Gessner, E. **185**, **206**.  
 Ghedini, C. **578**.  
 Ghedini-Weinberg **440**.  
 Ghon, A., und v. Preyss **364**, **365**, **366**, **368**, **369**, **370**, **371**, **392**.  
 Giacometti **571**.  
 Giani und Picchi **383**, **392**.  
 Giberton **143**, **175**, **223**.  
 Gibier **578**.  
 Gideon-Wells **493**, **578**.  
 Gierke, von **325**.  
 Giese **282**, **287**, **295**, **303**.  
 Gilbricht **252**, **270**.  
 Gilchrist **347**.  
 Gildemeister **8**, **14**, **16**, **24**, **30**, **56**, **60**, **63**, **64**, **87**, **99**, **593**, **594**, **610**.  
 — und Herzberg **611**.  
 Gildersleeve, N. **578**.  
 Gilmann **541**.  
 Gjorup **99**.  
 Gladin, C. P. **578**.  
 Glasmer **295**.  
 Gliksman **159**, **223**.  
 Gmeiner **295**.  
 Goggia, C. P. **115**, **213**.  
 Goldbaum, M. **561**, **562**, **563**, **578**.  
 Goldbeck **270**.  
 Goldenberg, L. **66**, **102**, **173**, **174**, **175**, **202**, **213**, **215**.  
 — — und Fried **213**.  
 Goldschmidt, E. **145**, **212**.  
 Golowin, S. **578**.  
 Gomez **17**, **20**, **24**, **27**, **39**, **46**, **63**, **100**, **594**.  
 Gonder **278**.  
 Gonin, J. **384**, **392**.  
 Gontscharukow **565**, **566**, **578**.  
 Göppert **270**.  
 Gordon **295**.  
 Gordjalkowsky **295**.  
 — und Iwanow **270**.  
 Goretta, E. **578**.  
 Göring **295**.  
 Görnitz **371**.  
 Gorowitz **541**.  
 Gory **606**, **610**.  
 Gosse, A. H. **158**, **159**, **224**.  
 Gotschlich **6**, **99**.  
 — und Kruse **7**.  
 — und Weigang **99**.  
 Gottlieb, K. **140**, **211**.  
 Gourfein, D. **133**, **213**.  
 Govenlock **9**, **44**, **100**.  
 Gozony, L., und Wiesinger **499**, **500**, **579**.  
 Graf, R., und Landsteiner **579**.

- Gräfenberg, E., und Thies 488, 489, 490, 492, 493, **579**.
- Graff, E. v. **581**.
- Graham **579**.
- Grassberger, Roland 358, 363, 364, 366, 368, 669, 373, 374, **393**.
- und Meunier 569, 370.
- Grasset, E. **223**.
- Grassi 319.
- Graetz, Fr. 460, 507, 509, **579**.
- Grau, H., und Schulte-Tiggens 167, **213**.
- Gray und Borthwick **270**.
- Graybill **348**.
- Grazia, F. de 8, 9, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 43, 45, 49, 50, 56, 60, 61, 63, 73, 80, 85, 86, **99**, 108, 116, **213**, 598.
- und Jaumin 48, 49, 55, 67, 81, **99**.
- und de Kruif 598, **610**, 601.
- und de Namur **99**.
- Gregorio, de 106, **201**.
- Greve, L. **295**, **296**.
- und Graham **579**.
- Grigorio, de 106, **201**.
- Grijns 186, **214**.
- Gromakowski 382, **393**.
- Gros, P. 173, **213**.
- Gross **278**.
- Grosse 321, **344**.
- Gruber 305.
- B. G. **579**.
- M. v. 88, **99**.
- Gruber-Widal 376.
- Grumbach, A. 143, 148, 174, 175, 176, 183, **213**, **214**, **223**.
- Grünbaum, A. S. 579.
- Grund, G. 544, 546, 551, 554, 555, **579**.
- Gruner, O. 108, 112, 180, **213**, **295**.
- Grüninger 34, 42, 59, 82, 91, **98**, 600.
- Grysez, V. 142, **219**.
- Grzedziewski **296**.
- Guérin, C. 112, 162, 167, **206**, **296**.
- Guinard 111.
- Gugisberg, H. 500, 504, 505, 506, **579**.
- Guillebeau 332, **344**.
- Guinard, L. 112, **226**.
- Gulbranson **269**.
- Gundelach **296**.
- Gutfeldt, F. v. **589**.
- — — und Weigert 170, 171, 179, **232**.
- Guth, F. 455, **579**, **587**.
- Gutmann, L. H. **579**.
- György, P. 140, **211**.
- Haan, de 24, 52, 184, **214**.
- — und Grijns 186, **214**.
- Haberland 610.
- Hadley 326, 327, 343, **344**.
- und Amison **344**.
- Hadwen **279**.
- Haffkine 4.
- Haguenan 16, 17, **98**.
- Hahn 6, 88.
- Hajós 86, **99**, 592, 593, 603, 603, 609, **610**.
- Hall 332, **344**.
- und Vigdor **344**.
- Haller 281.
- Hallot **270**.
- Halpern, J. 523, 542, **579**.
- Hamburger, F. 509, **579**, **584**.
- und Reuss **579**.
- Hammarsten 545.
- Hammer, C. 159.
- K. **214**.
- Hammerschmidt 355, 359, 375, 379, 380, 383, **393**.
- Haen, de 603.
- Haendel, F. 473, 509, 510, 512, 540, 541, **590**.
- und Kodama 493.
- Hanes 541.
- Hankin 7, **99**.
- Hansemann, v. 519, 520.
- Haentjens, A. H. 184, **214**.
- Hanus 149, 151, **223**, **227**.
- Harenburg **296**.
- Harms **270**.
- Harpe, de la **296**.
- Harris 120.
- W. H. **210**.
- — M. und Lanford 113, 120, 129, **214**.
- Harry **98**.
- Hartmann 319.
- Hartoch, O., Rothermund u. Schürmann **270**.
- — und Skerenski **579**.
- und Yakimoff 240, **270**.
- Hauduroy, Paul 9, 19, 21, 22, 27, 33, 58, 76, 80, 85, 87, **97**, **99**, 597, 609, **610**, **611**.
- und Peyre 594, 595, 602, **610**.
- Haughwout 335, 336, 337, 338, **344**, **345**.
- Haupt **100**.
- Hauptmann **296**.
- Hausen 120.
- Hausmann 289.
- Hawke 248, **270**.
- Hawthorn, E. 106, 107, **214**.
- Haxthausen **270**.
- Hayne **270**.
- Hehewer **99**.
- Heidrich **296**.
- Heile, H. **579**.
- Heilner, C. 403, 413, 414, 415, 418, **579**, **580**.
- E. **580**.
- Heim, L. 53, 373.
- Heindl **345**.
- Heinemann, H. 143, 152, **214**.
- Heinke 325, **343**.
- Heinrich **296**.
- Heitz-Boyer, M. 148, **214**.
- Hekman, J. 151, 152, **214**.
- Helber **583**, 470.
- Hélouin, M. 176, **214**.
- Hennepe, Jzn. B. J. te 135, **214**.
- Henry **296**.
- Herelle, de 1, 2, 4, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 79, 80, 82, 83, 85, 86, 89, 90, 92, 93, 95, 97, **99**, 592, 593, 594, **610**, 604, 608, 609, 610.
- — und Eliava 100.
- — und Pozerski 55, **100**.
- Héricourt, J. **586**.
- Herman, M. 149, **214**.
- Herrmann, E. **585**.
- Hertle 528.
- und Pfeiffer 559, **580**.
- Hertwig **270**.
- und Priens 234.
- Herzheimer 569.
- Herz 111, **214**.
- Herzberg **611**.
- Hess **296**, **345**.
- Hess, L., und Rimer **580**.
- und Saul **580**.
- Hessler **296**.
- Hetsch 36.
- Hetzer, M. 148.
- Margarete **214**.
- Heugge **580**.
- Heukelom s. Siegenbeck.
- Heyde, M. 499, **580**.
- Heyer 109, **223**.
- Heymann, F. **580**.
- Heyne **296**.
- Higgins **270**.
- Hillemand, P. 177, **201**.
- und Lestoquoy 165.
- Hilsum **100**.
- Himmelstoss **296**.
- Hintze **270**, 414, 417, 452, 453.
- Hippokrates 384.
- Hirschfeld 447, 466, 533, 534.
- H. **575**, **580**.
- — und Brockmann 463.

- Hirschfelder, J. O. 162, **214**.  
Hodge, W. R. **214**.  
— — — und Maclennan  
144, 145, **214**.  
Hofbauer, J. 505, **580**.  
Hofmann 380.  
Hoffmann, R. 355, 358, 359,  
376, 382, 386, 387, 390.  
Hollaender, H. 124, **215**.  
Honeker 323, **345**.  
Horcicka, J. 108, **215**.  
Horiuchi, T. **580**.  
Hössli, H. 128, 189, **222**.  
— — — und Much 137, 138.  
Hösslin, v. 240, **277**.  
Hoste **345**.  
Hottinger 21.  
Howard 21, **100**.  
Hoyer, A. **296**.  
Hoynton, W. J. **580**.  
Hruska, Chr., und Pfenninger  
174, 183, **215**.  
Hübner **278, 296**.  
Hübschmann, P. 351, 389,  
391, **393**.  
Huist **296**.  
Hülot, S., und Ramond **580**.  
Humbert, G. 106, 111, **215**.  
Huntemüller **100**.  
Hürlimann **296**.  
Hutcheon **296**.  
Hueter 329, **345**.  
Hutyra **296**.  
— und Marek 236, **271, 296**.
- Ichok, G. 173, 183, **215**.  
— Goldenberg und Fried **215**.  
Ilvento, A. 108, **215**.  
Immendorf 16, 45, 55, 81, 87,  
**100**.  
Imminger **296**.  
Immisch 250, **271, 274**.  
Inada, R. **581**.  
Inman 183.  
— A. C. 171.  
— A. G. **215**.  
Isaak, I., und v. d. Velden  
**580**.  
Isabolinski, M. P. 178, **215**.  
Ischikawa, S. **580**.  
Ishiwara, R. 534, 535, **581**.  
Ivancevic, J. **223**.  
Ivanow, A. **215**.  
Iwanow 112, **270**.  
Izar, G. **100, 143, 166, 571**.
- Jablons, B. **582**.  
Jaboulay, M. 110, **215**.  
Jachontow **296**.  
Jackson, H. **585**.  
Jacobson, D. 146, **215**.  
Jacobsthal 89, **100**.  
Jacoby, E. **268**.  
Jacquot, R. **217**.
- Jadassohn, J. 186, **215**.  
Jaffé **277, 241, 248, 250**.  
Jakobi **573**.  
Jakobsen **271**.  
Jakoby 533.  
— und Frankenthal 371.  
Jameson 309.  
Jantzen **102**.  
— und Wolff 16, 45, 46, 51,  
57, 58, 61, 62, 84, 85, **100**,  
605, **611**.  
Jaquet, R. 176.  
Jarisch, A. **585**.  
Jaumain 9, 22, 45, 48, 49, 55,  
67, 81, **99, 100**.  
— und Meulemann **100**.  
Jeanselme, E. 120, 187, **215**.  
Jeantet **293**.  
Jervis **345**.  
Jessen, F. 111, 112, **215 271**,  
**296**.  
Joachimoglu **580**.  
Joannovicz, G. 458, 548, **580**.  
Jochmann 406.  
— und Kantorowicz 505.  
— G., und Möller 149, **215**.  
Jollos **345**.  
Joltrein 185, **215**.  
Jonescu, M. **580**.  
Jordan und Sharp 374.  
Joseph, K. 108, **296, 225, 375**,  
376, **392**.  
Joetten, K. W. 5, 8, 22, 38,  
42, 47, 51, 52, 90, 91, **100**,  
115, **229, 600**.  
Jouan 53, **293**.  
Jousset, A. 122, 149, 180,  
**215**.  
Jowett **345**.  
Jundell, J. 185, **199, 353, 354**,  
355, 383.  
— — Almkvist und Sand-  
man **215**.  
Junginger **296**.  
Jupille 183.  
— F. 172, 173, **203, 204**.  
— E. **209**.  
Jürgens, G. 111, 112, 115,  
**215, 250, 271, 345**.
- Kabelik 16, 42, 600.  
— Tomasek und Boucek 38,  
**100**.  
Kabeshima 49, 53, 56, 59, 82,  
86, 87, **100**.  
Kafka und Pförringer 435.  
Kahn, C. 172, **205**.  
— M. 172, **205**.  
Kalkbrenner 365, 367, 368,  
369, **393**.  
Kamen, J. 355, 359, 374, 380,  
382, 388, 389, 390, **393**.  
Kaminer 534, 535, 536, 539,  
**577**.
- Kanthack, Durham u. Bland-  
ford **271**.  
Kantorowicz **100, 505**.  
Kapsenberg, G. 476, **580**.  
Karsten **345**.  
Kartulis, O. 352, **393**.  
Karwacki, L. 107, 110, **216**.  
— — — und Benui 108, **216**.  
— — — und Czeslas **216**.  
Kaestner **271**.  
Kaumann **296**.  
Kawasoye **580**.  
Kedrowsky 189.  
— Clegg und Levy 120.  
Keller, E. 108, **211**.  
Kelling 519, 520, 524, 525,  
530, 532, **580**.  
Kellner, F. 118, **232**.  
Kepinow, L. **581**.  
Kern **271**.  
Kerstin 289.  
Kharina-Marinucci, R. 116,  
**216**.  
Khoury 384, **393**.  
Kikuchi 379, **393**.  
Kinghorn, A. M., und Twichell  
108.  
— H. M., und Twichell 151,  
**216**.  
Kister 421.  
— und Weichardt 523, **581**.  
— und Wolf **581**.  
Kitagima, T. 107, 122, **216**.  
Kitakata 381, 384, **393**.  
Kitt **271, 296**.  
Kiutsi, M. 502, **581**.  
Kiyokawa, W. 107, **216, 117**,  
118.  
Kjellberg 334, 337, 338.  
Klein **100, 296, 445, 446, 448**,  
449, 514, **581**.  
Kleinhaus **581**.  
Kleinpaul **271, 272**.  
— und Neumann 235, 239.  
Kleinschmidt, H. 137, 167,  
**216, 581**.  
Klieneberger, Carl 383, **393**.  
— und Zoeppritz 471, **581**.  
Kligler 368.  
— und Davis 360.  
Klimmer, M. 108, 151, 153,  
162, **216**.  
— und Haupt **100**.  
Klinger, J. J. **393**.  
Klinkert, D. 137, 147, **208**,  
**216**.  
Klopstock, F. **232**.  
Kluck, H., und Inada **581**.  
Klynens 106, **204**.  
Knapp 383, **393**.  
Knopf, A. C. **216**.  
— A. S. 113.  
Knorr, M. 353, 362, 369, 370,  
**393**.

- Knorr und Wissmann 380,  
381, 382, 383, **393**.  
Knuth 241, **279**.  
— und du Toit **271**.  
Koch, H. 135, 136, **216**, **212**.  
— Robert 106, 107, 108, 113,  
127, **216**, 351.  
Kocourek **297**.  
Kodama, H. **267**, 491, 492,  
493, **575**, **581**.  
Kofoid 338.  
— und Barber 335, 341.  
— Kornhauser und Plate **345**.  
— und Swezey **345**.  
Kogjen 107, **216**.  
Kohda, K. 120, 189, **216**.  
Köhl **269**.  
Kohl **280**.  
Kohler, A. 118, **232**, 253, **271**.  
Köhler, A. 281.  
— F., und Lenzmann 150,  
**216**.  
Kohn, L. A. **395**.  
Köhne **297**.  
Kojima 23, 90.  
Kölker, A. H. **570**.  
Kolle, W. **392**.  
— — und Delius 372, 378,  
379.  
— — und Schlossberger 195,  
**216**.  
— Rothermund und Schür-  
mann **271**.  
— Schlossberger u. Pfannen-  
stiel **216**, **297**.  
Kollert, V. **212**.  
— und Frisch 140.  
— W., und Frisch **217**.  
Kollmann, J. **581**.  
Kolmer, Schamberg und Rai-  
ziss **271**.  
Konde 372.  
Kondo, St. **393**.  
König **297**, **581**.  
Köppen, A. 107, **216**.  
Körber **271**, **297**.  
Kornhauser **345**.  
Kosaka und Seki 260, **271**.  
Kottubay **297**.  
Kraus 430, 460, 461.  
— F. 111, 112, **217**.  
— R. 86, 419, 519, 523, 527,  
529, 541.  
— — Dörr und Sohma **581**.  
— und Gomez 17, 20, 24, 27,  
39, 46, 63, **100**, 594.  
— und v. Graff **581**.  
— v. Graff und Ranzi **581**.  
— und Ishiwara 534, 535, **583**.  
— und Levaditi **297**.  
— und Marey 23, **100**.  
— und Müller **581**.  
— Ranzi und Ehrlich **581**.  
— und Sternberg 458, **581**.  
Krautbauer 6.  
Krauthauer **100**.  
Krediet 324.  
Krefting, B. 141.  
— R. 194, **217**.  
Krehl, L. 136, **217**.  
— — und Matthes 136.  
Krencker, E. 4, **100**, 109, **217**,  
592, 595, **611**.  
Krestow **297**.  
Kreuter 441.  
Kristensen, M. 362, 373, **392**,  
**393**.  
Kritschewsky, J., und Birger  
189, **217**.  
Krohn, H. 124, **217**.  
Kropveld 51, **100**, 611.  
Krüdenner 384.  
Kruif, de 598, 601, **610**.  
Krumhaar **271**.  
Kruse 5, 7, **100**.  
— und David 22, 91.  
— und Joetten 8.  
— und Pansini 2, **100**.  
Krusius, F. 472, 473, 474,  
476, 477, **581**.  
— und Kapsenberg 476.  
Kuczinsky 318, **345**, **394**.  
Kudicke, R. 512, **587**.  
Kuhn 66, **100**, **277**, **278**.  
Kuhnt 390.  
Kuleschow **297**.  
Kullmann **581**.  
Kumm **345**.  
Kümmell, R. 478, **581**, **591**.  
Kurpjuweit 4, 5, 8, 15, 29, 44,  
86, 90, 92, 94, 95, **98**, 592,  
593, 599.  
Kuers **297**.  
Küss, Leredde und Rubinstein  
171, 183, **217**.  
— und Rubinstein 176, **217**.  
Küster, E. 553.  
— — und Moritz 553, 554,  
555, 556.  
Kuttner, A. 22, 43, 53, 86,  
**100**.  
Kwasniewski und Civia 179,  
180.  
— und Ciric **232**.  
Labbé **345**.  
Labhardt, H. **581**.  
Lafosse 234, **276**, 290.  
Lagane, L., und Colombier  
186, **217**.  
Lagriffoul **217**.  
— und Pagès 106, 109,  
**217**.  
Laird, A. T. 160, **217**.  
Lakah und Khouri 384, **393**.  
Lambert und Hanes 541.  
Landis, H. R. M. 111, **217**,  
**224**.  
Landmann **217**.  
Landsteiner, K. **217**, 242, 422,  
437, 442, 447, 450, 453,  
463, 464, 465, 466, 483,  
525, **579**, 547, **581**, **582**.  
— und Ehrlich **217**.  
— und Jablons **582**.  
— und Leiner **582**.  
— Müller und Plötzl 240,  
**271**, **582**.  
— und Prasek **217**, **582**.  
Lanford, J. A. 113, 120, 129,  
**214**.  
Lanfranchi und Sani **271**.  
Lang 309.  
Lange 239, 250, 251, **271**.  
— und Winkler 266.  
— C. **231**.  
— L. B. 156, **217**.  
Langer, J. **98**, 517, **582**.  
Langeron, L. 178, **200**.  
Lanzenberg, A. **220**.  
— — und Jaquet 176, **217**.  
Lappe **297**.  
Laquerrière **271**, 289, **297**.  
— und Pouchet **297**.  
Larson, W. J., Nelson und  
Pu Yung Chang 119, 192,  
**217**.  
Laub 135, **217**.  
— und Novotny 150, **217**.  
Laubender 281, **297**.  
Laurent 186, **212**.  
Laveran **271**, **345**.  
— und Mesnil 249, 250, **271**,  
**272**.  
Lavier **268**.  
Law **272**, **297**.  
Lazillo **272**.  
Lebbede **574**.  
Leber, A. 127, 133, 137, **217**,  
**218**.  
Leblanc **297**.  
Leclainche **275**, **297**, **300**.  
Ledingham 46, 59, **100**.  
Leen **574**.  
Leenhard **571**.  
Léger 310.  
— und Reichenow 309.  
Lehmann, E. 321, **345**.  
— und Neumann 351.  
Leibkind, M. 139, **218**.  
Leiner, K. **582**.  
Leistikow **297**, **298**.  
— und Lothar **298**.  
Lemm, H. **393**.  
Lemoine **583**.  
Lemos Monteiro 23, **100**.  
Lensch **298**.  
Lenzmann, R. 150, **216**.  
Leod, T. M. **298**.  
Leone 116, 122, **209**.  
Leopold, E. **582**.  
Lépine, J. **582**.



- Lerche 321, 322, 326, 342, **345**.  
 Leredde 171, 183, **217**.  
 Leschke, E. 128, 138, 144, 167, 189, **218, 222, 468, 471, 582**.  
 Leslie, de **582**.  
 Le Sourd 106, 130, **231**.  
 Lesser 242, 252, **274**.  
 Lestocquoy, Ch. 165, 177, **201**.  
 Letulle, R. 162, **203, 218**.  
 Leuckart 311, 319, **345**.  
 — und Braun 319.  
 Leurink **272**.  
 Levaditi, C. **582**.  
 — und Mutermilch 240, 241, 248, **272**.  
 — und Yamanuchi 240, **272**.  
 Levence, P. A. **582**.  
 Levi della Vida 240, **272**.  
 — Dilla-Dida (?) 564, **575**.  
 Levin, C. 531, 537, 538, 539, 541.  
 Levinthal, Walter 358, 359, 361, 374, 375, 378, 390, **393**.  
 — und Fernbach 356, 362, 369, 371, 375, 384, 389, **393**.  
 — Kuczynski und Wolff **394**.  
 Levy 120.  
 Lewin, A. 186, **218**.  
 — C. **582**.  
 Lewis, P. A. 157, 178, **218, 232**.  
 Leyden, v., und Blumenthal **582**.  
 Lhéritier **278**.  
 Liautard **298**.  
 Lichtenstein, F. **582**.  
 Lichtwitz 506, 507, **582**.  
 Lieb, C. W. 115, 184, **218**.  
 Liebermann, J. J. 185, **219**.  
 — v. 609, **611**.  
 Liebig 92.  
 Liepmann, W. 502, **572, 582, 583**.  
 Lignières **272, 298**.  
 Lindemann **583**.  
 Lindenthal, O. T. 373, **394**.  
 Lindner, K. 6, 7, **99, 355, 380, 384, 390, 394**.  
 Lindquist **298**.  
 Lingard **272**.  
 Linossier und Lemoine **583**.  
 Linsler, P., und Helber 470, **583**.  
 — und Sick **583**.  
 Lint, van 566, **574**.  
 Lippmann 523.  
 Lipschütz **298**.  
 Lisbonne 18, 21, 440.  
 — Boulet und Carrère **100, 87**.  
 Lisbonne und Carrère 22, 86, **100, 598**.  
 Livierato, Sp. 132, 159, **218**.  
 — — und Crossonini 151, 181, **218**.  
 Lloyd **228**.  
 Loeb, L. M. **218, 583**.  
 Lockemann, G., und Thies 499, **583**.  
 Lode 4, **100, 594, 595, 602, 611**.  
 Löffler, F. 282, 538, **583**.  
 Loir **272, 293, 295, 298**.  
 Lomer, R. **583**.  
 London, E. C. **583**.  
 Lord und Nye **101**.  
 Lorenz **272**.  
 — und Kleinpaul **272**.  
 Lortat, J. L. 176, **220**.  
 Lother **298**.  
 Löw 2, 3, 86, 92, **99, 337, 592, 594, 595**.  
 Loewe **272**.  
 Löwenstein, E. 108, 112, 121, 131, 134, 184, **218**.  
 Loewenthal 85, 90.  
 Lucas, A. 112, **218**.  
 Lucet 316, 327, 332, 333, 334, 335, **345, 346, 347**.  
 Lucibelli, G. 147, **218**.  
 Lucke, B. 139, 142, **218**.  
 Lüdde, W. H. 384, **394**.  
 Lüdke, H. 131, 133, 136, 145, 146, **218, 566, 567, 568, 583**.  
 Lühle 311, **345**.  
 Lührs 253, **272**.  
 Lundsgaard 384.  
 Lüpke **298**.  
 Luerssen, Arthur 355, 359, 367, 368, 370, 374, 375, 380, 383, 387, 390, **394**.  
 Lustig **299**.  
 MacCall **293**.  
 — Callum **573**.  
 MacCaskey, G. W. 156, 182, **218**.  
 McFadyean **294**.  
 Mac Intosh 182, **211, 241, 271**.  
 — und Fildes 141, 155, **218, 393**.  
 McKee 380, 382, 383, 390, **393**.  
 MacIennan, M. F. 144, 145, **214**.  
 McLeod **100**.  
 — und Govenlock 9, 44, **100**.  
 Machado und da Costa Cruz **101**.  
 Maddux, C. 167, **232**.  
 Madsen 68.  
 Maisin 8, 37, 42, 45, 51, 56, 57, 58, 63, 66, 67, 71, 80, 81, **98, 101**.  
 Maissonnet, J., und Bass 175, 183, **219**.  
 Maitland 27, **101**.  
 Makarewsky **299**.  
 Malfitano 3, 24, **101**.  
 — und Strada 4, 61, **101**.  
 Maltaner, Fr. 165, **230**.  
 Mandelbaum, M. 146, **219**.  
 Mankowski, A. **583**.  
 Manoukhine, J. 170, **204**.  
 Manteufel 240, 250, **272, 273**.  
 — und Woithe 240, **273**.  
 Manteuffel **101**.  
 Maraglio 149, 155, 522, 523, 527.  
 — D. **583**.  
 — E. 112, 115, 116, **219**.  
 Marasescu **273**.  
 Marassini, A. 546, 549, 550, **583**.  
 Marchal **273**.  
 Marchetti, G. **583**.  
 — — und Stefanelli 108, **219**.  
 — P. und Stefanelli 109.  
 Marchoux 186.  
 Marco **273**.  
 Marek 234, 235, 236, 238, **271, 273, 296**.  
 Maresch **273**.  
 Marey 23, **100**.  
 Margulis **571**.  
 Marino **299**.  
 Mark **273**.  
 Markoff **273**.  
 Markus, Ch. 382, 384, 388, 389, **394**.  
 Markuse 36, 53, 81, **101, 318, 345**.  
 Marmorek, A. 4, **101, 115, 147, 148, 149, 219**.  
 Marotel **345, 346**.  
 Marquzey 97, **99**.  
 Martel **299**.  
 Martelli, A. 148, 149, **219**.  
 Martens **299**.  
 Martin 282, **299, 345**.  
 Marty **273**.  
 Martzinowski 282, **299**.  
 Marzagalli, A. 121, **219**.  
 — und Caffarena 106, 107, **219**.  
 — und Figari **219**.  
 Masius, V., und Béco 109.  
 Massaglia **345**.  
 Massay **583**.  
 Massias, Chr. 174, 177, 183, **219**.  
 Massini, G. 106, **219**.  
 — R. 142, **219**.  
 Masslakowetz, P. P., und Liebermann 185, **219**.  
 Massol, L. 122, 123, 135, 137, 144, 145, 146, 148, 161, 162, 173, **205, 206, 207, 219**.

- Massol, L. und Breton **219**.  
 — — und Gryse 142, **219**.  
 — — und Mézie 146, **220**.  
 Mátéfy, L. 126.  
 Mathes **583**.  
 Mattes **273**.  
 Matthes, M. 136, **220**, 251.  
 Mayer 260, 261, **273**, 331, **345**.  
 — und Mark **273**.  
 — Nast und Zeiss **273**.  
 — und Zeiss **273**.  
 Medigrescanu **570**.  
 Meek, W. O. 132, 160, **210**,  
**220**.  
 Mefferd 134, **206**.  
 Mehrdorf **299**.  
 Meier 252.  
 — G. 185, 187, **203**, **220**,  
**231**.  
 Meinicke, E. 125, 143, **220**,  
 239, 252, 253, 260, **273**,  
 455, 456.  
 — und Bley **274**.  
 — und Neumann **274**.  
 Melun **301**.  
 Mende, v. 384.  
 Mende, R. **394**.  
 Mendes, G. **220**.  
 Merieux 159, **223**.  
 Merklen, Pr. 176.  
 — — Lortat und Lanzen-  
 berg, de Dubois-Roque-  
 bert und Turpin **220**.  
 Merkuriew, W. A. 186, **220**.  
 Mertens, E. 553, 554, 556,  
**583**.  
 Mesnard **293**.  
 Mesnil 249, 250, **271**, **272**,  
**274**, 329, **345**.  
 — und Nicolle **274**.  
 — und Rouget **274**.  
 Metalnikow **101**, **205**, 485.  
 — G. J. 138.  
 — S. 82, **583**, **584**.  
 — und Strelnikow **584**.  
 Metschnikoff, Eli **299**, 405,  
 469, 470, 484, 485, 486,  
 488, **584**.  
 — und Besredka 470, **584**.  
 Metzner 317, **345**.  
 Meulemann **100**.  
 Meuli 35, 41, 70, 91, **101**.  
 Meunier, H. 369, 370, **394**.  
 Meunier 362, 363, 364.  
 Meyer 156, 182, 242, **276**, **299**,  
**346**, 552.  
 — A. **220**, **572**.  
 — und Crocker **346**.  
 — J. de **584**.  
 — K. 138, 139, 146, **220**.  
 — Kurt 441.  
 Meyerhof, M. 384, 385, 387,  
**394**.  
 Meyers, W. **584**.  
 Mézie, A. 146, **207**, **220**.  
 Mezinescu, D. 188, **220**.  
 Michaelides, N. 186, **223**.  
 Michaelis, L. 119, 140, 196,  
**584**.  
 — und Davidsohn 551.  
 — und Eisner 153, **220**.  
 — und Fleischmann 549, **584**.  
 — und Lesser 242, **274**.  
 — und Steindorf **584**.  
 Michailow, S. **584**.  
 Micheli **573**.  
 — F., und Borelli 160, **220**.  
 Miessner 55, 235, 239, 266,  
**274**, 286, 287, **299**.  
 — und Albrecht 287, **299**.  
 — und Baars 16, 45, 81,  
**101**.  
 — und Evers **274**.  
 — und Immisch 250, **274**.  
 — und Weber **274**.  
 Mihit 123, **220**.  
 Milchner, R., und Wolf **584**.  
 Miller 159, 182, 195.  
 — H. R. 132, 155, **220**.  
 — — — und Zinsser 156,  
**220**.  
 — J. W. 567, **584**.  
 — — — und Grütz 507.  
 — L. W. 508.  
 — — — und Skrobanski  
 506.  
 Milton, M. P. **584**.  
 Minet, E., und Briant **584**.  
 Minet, J. 146, **205**.  
 Miquel **101**.  
 Mirto, F. **584**.  
 Mita, L. **585**.  
 Mitsuda **220**.  
 Moebius **292**.  
 Mohler **274**.  
 — Eichhorn und Buck 240,  
**274**.  
 Mohn, V. H. 156.  
 Moldovan, J. 460, **584**.  
 Molisch, Hans 92.  
 Moeller, A. 109, **220**, **274**.  
 Molleran **299**.  
 — und Nocard **299**.  
 Möllers, B. 135, 139, 147, 149,  
 151, 187, 188, **206**, **215**,  
**221**, 266, **274**.  
 Momose, K. 139, 167, 168,  
**221**.  
 Mongour **221**.  
 — und Buard 106, **221**.  
 Monmayon, A. C. M. T. 106,  
**221**.  
 Monod **274**, **299**.  
 Monteiro 23, **100**, 595, **611**.  
 Montesanto, D., und Sotiria-  
 des 186, **221**.  
 Montgomery **346**.  
 Moon, H. V. 142, 182, **221**.  
 Morax, V. 352, 353, 354, 358,  
 359, 362, 380, 382, 383,  
 384, 388, 389, **394**.  
 — und Beach 358, **394**.  
 — und Elmassian 377, 380,  
**394**.  
 — und Petit 381, **394**.  
 — und Weeks 380.  
 Moreschi, C. **221**, 553, **584**.  
 Moretti **299**.  
 Morgenroth, J. 66, 452, 463,  
 525, **576**, **584**.  
 — und Bieling **584**.  
 — und Rabinowitsch 132,  
**221**.  
 — und Rosenthal **584**.  
 — und Sachs 421.  
 Moritz, Eva 553, 554, 555,  
 556.  
 Moro, E. 509, 517, **584**, **588**.  
 — und Hamburger **584**.  
 Morris 240, **280**.  
 — H. **205**.  
 — M. 172.  
 Morse **346**.  
 Mosbacher, E. 503, **584**, **591**.  
 Moser, M. **212**.  
 — — und Fried 142, 174, **221**.  
 Mosny 106, **211**.  
 Motas **274**.  
 Mott **274**.  
 Moursund, W. H. 157, **221**.  
 Moussu und Marotel **346**.  
 Moxter **584**.  
 Much, H. 134, 137, 138, 139,  
 140, 166, 167, 189, 190,  
 193, **210**, **221**, **222**, 471.  
 — — und Hössli 128, 137,  
 138, **222**.  
 — und Leschke 128, 138, **222**.  
 Mühsam, H. 133, 150, **232**.  
 Muir, R. **585**.  
 Müller 80, **101**, 240, **271**, **299**,  
 320, 342, **346**, 353, 355,  
 358, 359, 371, 373, 374,  
 380, 381, 382, 383, 384.  
 — F. **581**.  
 — und Jochmann 406.  
 — L. 381, 386, 390, **394**, **396**,  
**585**.  
 — M. 139.  
 — R. 141, **222**, **582**.  
 — — und Süß 137, 188, **222**.  
 — W. **222**.  
 Munkenbeck **299**.  
 Munter 15, 16, 17, 19, 20, 21,  
 24, 25, 27, 28, 29, 31, 36,  
 37, 38, 41, 43, 44, 45, 46,  
 48, 49, 53, 55, 58, 59, 62,  
 64, 66, 67, 68, 69, 71, 79,  
 80, 86, 87, 89, 91, 94, 95,  
**101**, 592, 593, 594, 598,  
 599, 600, 604, 606, 607,  
 609, **611**.

- Murray, F. 143, **222**.  
 Mutermilch 240, 241, 248, **272**.  
 Nakamura, H. 12, 44, 51, 62, 65, **101**, 599, **611**.  
 Nakajama, H. 132, **231**.  
 Namur, de **99**.  
 Nast **273**.  
 Nathan, E. 431, 447, **587**.  
 Nattan-Larsier **274**.  
 Nawrozky **274**.  
 Nebelthau 106, **222**.  
 Necker, de 13, 14, 15, 25, 51, 53, **101**, 603.  
 Nefedieff 556, 558, 563, **585**.  
 Nègre 129, 130, 139, 140, 142, 149, 164, 165, 170, 174, 175, 176, 179, 182, 199, **201**, **204**, **205**, **207**.  
 — L., und Boquet **222**.  
 Neisser **279**, 362, 365, 368, 372, 383, 428.  
 — A. 191, **590**.  
 — M. **394**.  
 — — und Wechsberg **222**.  
 Nelson, E. N. 119, 192, **217**.  
 Nesení **299**.  
 Nestlinger, v. 354, 358, 359, 374, 377, 378, 382, 383, 386, 387, **394**.  
 — — Schmidt 353.  
 Netter, M. 171, 175, **222**.  
 Neubauer **576**.  
 Neuberg, C. 527, 533, 534, 539, 536, **573**, **585**.  
 Neufeld, F., und Dold 145, **222**.  
 Neumann **235**, 239, 253, **274**, 351, 384.  
 — und Dahmen 235, **275**.  
 — J., und Herrmann **585**.  
 — L. 157, **229**.  
 — W. **222**.  
 Neven **275**.  
 Nevermann **275**, **300**.  
 Newham und Robertson **346**.  
 Niccolini, C. **585**.  
 Nicolas, H. J. **209**.  
 — — — und Courmont 106, 113, **222**.  
 — — — Courmont und Charlet 112, **222**.  
 Nicolle **274**.  
 Niederhoff 260, **275**.  
 Nieschulz **346**.  
 Nishiwa, K. 185, **222**.  
 Nissle **275**.  
 Nissle-Wasielewski 325, 330.  
 Noack 289, **302**.  
 Nobeles, de, und Beyer 108, 109, 116, **222**.  
 Noc 338, **346**.  
 Nocard **275**, **279**, 284, **299**, **300**.  
 — und Leclainche **275**, **300**.  
 — und Roux 282, 283, 291, **300**.  
 — Roux und Dujardin-Beaumetz **300**.  
 — — Porrel, Salimbeni und Dujardin-Beaumetz **300**.  
 Noguchi 185, **222**, **577**.  
 — und Cohen 377, **394**.  
 Nolen **300**.  
 Nöller 305, 323, 324, 325, 331, 333, 340, 341, 342, **346**.  
 — und Eichholz 325.  
 — und Frenz 324, **346**.  
 — und Otten 342, **346**.  
 — Schürjohann und Vorbrodt 321, 323, **346**.  
 Nolte **275**.  
 Nossen **276**.  
 Nouri **101**.  
 Novotny, J. 150, **217**.  
 Nowy 6.  
 Nunn **300**.  
 Nussbag, W. 235, 242, 248, 249, 261, **275**, 276.  
 — Miessner und Dahmen 239.  
 Nutall 420, 452, 495, 525.  
 Nye **101**.  
 Obermeyer und Pick 432, 433, 435, 437, 442, 473, 474, 515, 527, 540, 552.  
 Oebius 6, **101**.  
 Oboldujew **300**.  
 O'Connor **343**, **346**, **349**.  
 Offermann 241, 248, 251, **275**.  
 Ogawa, J. 123, 141, 164, **222**.  
 Ohkubo 528, **585**.  
 — und Ranzi 528.  
 Oehlecker 466.  
 Oehler **101**.  
 Ohlsen und Yoshio Yasaki **611**.  
 Okuda **101**, 594, 595, 602, 605, 607, **611**.  
 Olsen, Otto 359, 364, 369, 370, 372, **395**.  
 Olt 323.  
 Oemler **300**.  
 Onorato, R. 386, **395**.  
 Opitz **585**.  
 — und Weichardt 503.  
 Oppenheimer **585**.  
 OrNSTein, E. G. **223**.  
 — G. G. 144, 164.  
 Oertzen 383.  
 Orudschiew, D. **585**.  
 Ostertag 178, **275**.  
 Ostwald, Wo. 52.  
 Ott **346**.  
 Otten 342, **346**.  
 Otto, R. 96, **101**.  
 — und Hetsch 36.  
 — und Munter 16, 19, 20, 21, 24, 25, 27, 29, 31, 36, 37, 38, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 53, 55, 58, 59, 62, 66, 68, 69, 79, 80, 87, 91, 94, 95, **101**, 592, 593, 594, 598, 599, 600, 604, 606, 607, 608, 609, **611**.  
 — — und Chon 69.  
 — — und Winkler 15, 16, 17, 20, 28, 37, 41, 44, 46, 47, 49, 53, 58, 62, 64, 66, 67, 68, 71, 86, 89, **101**.  
 — und Sachs 68.  
 — und Winkler 43, 45, 49, 71, 72, 90, **101**, 125, **222**.  
 Ottolenghi und Pabis **346**.  
 Oyuéla 149, **222**.  
 Pabis **346**.  
 Pagés 106, 109, **217**.  
 Pagnier, P. 130, 151, **207**.  
 Paltauf, R. **222**.  
 Panisset, L. 122, **223**.  
 — — und Verge 177, 183, **223**.  
 — — — und Grasset **223**.  
 Panja-Dianoux 384.  
 Paltauf 535, 540.  
 Pansini 2, **100**.  
 Panzacchi 585.  
 Paolucci 38, **101**, 600.  
 Papacostas, G. 126, **213**.  
 Paraf, J. 148, **209**, **210**, **223**.  
 Paraskeropoulos, P. 151, **223**.  
 Parisot, J., und Hanuš 149, **223**.  
 Park, W. H. 110, **223**.  
 Pasini, A. **101**, 185, **223**.  
 Pasteur 290, **300**.  
 Pasteur-Liebig 92.  
 Pataki 266.  
 Pauli **300**.  
 Pavlosevici **275**.  
 Pearce, R. M. 546, 548, 549, **585**.  
 — und Sackson **585**.  
 — und Seidelin 325.  
 Pease **275**.  
 — und Smith **275**.  
 Pèchère und Heyer 109, **223**.  
 Peignaux, J. 175, **202**.  
 Pèkanovitsch, St. 162.  
 Pèkanovich, St. **223**.  
 Penfold 337, **349**.  
 Penning **275**.  
 Perazze **101**.  
 Perazzi 16.  
 Perroncito 323.  
 Perutz, A. 124, 181, 186, **223**.  
 Pesch 359, 360, 374, 380, 383, **395**.

- Pesch und Hammerschmidt 375.  
 Peschtitsch **301**.  
 Pestitsch **300**.  
 Peters, A. **300, 585**.  
 Petersen **585**.  
 Petit, P. J. 381, **394**.  
 — und Schäffer 561.  
 Petitjean **575**.  
 Petri 290, 492.  
 Petroff, S. A. 123, 129, 141, 142, 163, 164, 182, **205, 223**.  
 — und Ornstein 144, 164, **223**.  
 Pettit, A. 83, **101, 325, 572**.  
 Peyre 594, 595, 602, **610**.  
 Peyri Rocamora, J. 185, 186.  
 Peyton-Roux 96.  
 Pfannenstiel, W. 119, 129, 195, 196, **216, 217, 223, 226**.  
 Pfaundler und Moro 517.  
 Pfeiffer 82, **580**.  
 — H. 481, 482, 483, 499, 529, 559, **585**.  
 — — und Finsterer 529, 530, **585**.  
 — und Hertle 528.  
 — H. und Jarisch **585**.  
 — — und Mite **585**.  
 — — Proskauer und Oppenheimer **585**.  
 — L. **346**.  
 — Richard 13, **346, 374, 375, 386, 395**.  
 — — und Hübschmann 391, 351.  
 Pfeiler 249, **275, 276**.  
 — und Dahmen 249.  
 — W., und Nussbag **276**.  
 Pfenninger, W. 174, 176, 183, **215, 223**.  
 Pffringer 435.  
 Pfreimbter, Sell und Pistorius 10, 27, **101**.  
 Philibert **101**.  
 Phisalix **346**.  
 Phonites, G., und Michaelides 186, **223**.  
 Picchi **392**.  
 Pichler, A. 383, 387, **395**.  
 Pick 432, 433, 435, 437, 440, 442, 473, 474, 475, 515, 527, 540, 552, 555, **574**.  
 — E. **586**.  
 — — P., und Schwarz **586**.  
 — F. **585**.  
 — R. **585**.  
 Pinkus, A. 540.  
 Pico 22, 23, 86, 88, 90, **101**.  
 Picot 21.  
 Pierret 147, **223**.  
 Piéry, Mérieux und Gliksman 159, **223**.  
 Pietro, E. San 586.  
 Pillwax **276**.  
 Pilz **591**.  
 Pinkus 140.  
 Pinner, M. 167, **223**.  
 — und Ivancevic **223**.  
 Piorkowski 16, 80, **101**.  
 Pirone, R. **586**.  
 Piquet, v. 479.  
 Pisani, S. 187, **212**.  
 Pissavy, A., und Bernard 178, **223**.  
 — Grumbach und Giberton 143, 175, **223**.  
 Pistorius 10, 27, **101**.  
 Piticarín, J. 123, **223**.  
 Plate **345**.  
 Plehn **346**.  
 Plötzl 240, **271**.  
 Poatolka **303**.  
 Pock-Steen **101**.  
 Podwysodsky 313.  
 Pokrenzky, W. 185, 186, **223**.  
 Polano, O. 517, **586**.  
 Poletti 22, **101**.  
 Pollock 384.  
 Pollovio **300**.  
 Poels **300**.  
 — und Nolen **300**.  
 Poor und Suto 555.  
 Poorter, de, und Maisin 56, 57, **101**.  
 Popescu **276**.  
 Poppe 286, 287, **300**.  
 Porges **276, 576**.  
 — und Meyer 242, 252, **276**.  
 Porrel **300**.  
 Porter, A. E. 123, **224, 338, 346**.  
 Portis, M. **586**.  
 Portmann 128, 148, **202, 224**.  
 Pospiech 331, 332.  
 Possek, Rigobert 383, **395, 586**.  
 Potet, M. 106, 113, **209**.  
 Pötzl, O. **582**.  
 Pouchet **297**.  
 Povitzki, O. R. 362, 363, 365, 367, 368, **396**.  
 Pozerski 35, 55, 56, 57, 61, 64, 65, 85, **98, 100**.  
 Prasek, E. **217, 582**.  
 Praussnitz 51, 52, 56, 57, 66, 69, 73, 84, 85, 90, **101, 611**.  
 Preisich, K., und Roman 115, 121, 181, **224**.  
 Preiss, H. 96.  
 Preyss, W. v. 364, 365, 366, 368, **392, 369, 370, 371**.  
 Priens 234.  
 Prieur **300**.  
 Prieux 149, **224**.  
 Prietzsch und Schaller **300**.  
 Prince und Lafosse **276**.  
 Pritchard, J. St., und Roderich 157, 182, **224**.  
 Proskauer **585**.  
 Prosper Alpinus 384, **395**.  
 Prowazek, v. 250, **276**.  
 — — und Nöller 305.  
 Pruner, F. **395**.  
 Pruvost, P. 176, **227**.  
 Pu Yung Chang 119, **217**.  
 Pugnât, A. 176, **224**.  
 PUNCH, A. L. 158, 182, **224**.  
 — — — und Gosse 158, 159, **224**.  
 Puntoni **101**.  
 Pusey 384.  
 — Brown **392**.  
 Putnam, J., und Gay 367, 369, **395**.  
 Putter und Vallen 21, 22, **101, 595, 596, 611**.  
 Putz **300, 301**.  
 Quin **276**.  
 Quiroga 594, 595, **611**.  
 Raebiger 290, **301**.  
 Rabinowitsch - Kempner, L. 108, 113, 114, 125, 132, 142, 179, 183, **203, 221, 224, 276**.  
 Rchette **301**.  
 Radiul und Serebrenikoff **301**.  
 Radcliffe, J. A. D. 154, 184, **224, 228**.  
 Rados, A. **575, 586**.  
 Rahn **101, 603**.  
 Raillat **346**.  
 Railliet und Lucet 327, 332, 334, 335, **346, 347**.  
 Raiziss **271**.  
 Rajewsky und Peschtitsch **301**.  
 Ramond, F. **580**.  
 Ramsbottom 183.  
 — E. N. **227**.  
 — G. N. 168.  
 Ranque, A., und Senez 177, 176, 224.  
 Ranzi, E. 132, 224, 541, 528, 529, 530, **581, 559, 586**.  
 Rapisardi, S. 166, **224**.  
 Rathéry **573**.  
 Raubitscheck, H. 439, **586**.  
 Rautmann 318, **347**.  
 Ravaut 106, 110, **231**.  
 Ravenel und Landis **224**.  
 Ravenna, E. **574, 586**.  
 Recio, A. 186, **224**.  
 Reckenberg **276**.  
 Rehms **586**.  
 Reich 311, 316, **347**.

Reichenow 305, 306, 309, 310,  
317, 321, 323, 325, 326,  
329, 331, 334, 340, 347.  
— und Schellack 347.  
Reiht 361, 364, 386.  
Reilly, J. 151, 192, 226.  
Reis, Victor 395, 586.  
— W. 383.  
Reiss 355.  
Reiter, H. 184, 224, 232.  
Remlinger und Nouri 101.  
Renaud 269.  
Renaux, E. 143, 144, 172,  
224.  
Renner 276, 301.  
Rénon, L. 162, 224.  
Renzi, E. de 586.  
— — — und Boeri 586.  
Rettger 347.  
Reuss 579.  
— E. A. v. 572.  
Rey, L. A. 177, 224.  
Reynolds und Schöning 241,  
276.  
Rhode 334, 335, 336, 338,  
341.  
Rhodes 101.  
Ribadeau-Dumas 149.  
— Cuel und Prieux 224.  
Ribbert 520.  
Richaud 101.  
Richt, Ch., und Héricourt  
586.  
Richter 301.  
Richters 182, 253, 276.  
— E. 129, 130, 166, 179, 224.  
— R. 168.  
Ricketts, H. 586.  
Rickmann, W. 122, 131, 132,  
145, 149, 226.  
Rieckenberg, H. 124, 224.  
Riegler, Cima und Popescu  
276.  
— und Popescu 276.  
Rieux, J. 183, 224.  
— — und Bass 175, 183,  
225.  
— — und Zoeller 143, 175,  
225.  
Rimpau 53, 101.  
Rincón, Torre F. 126, 225.  
Riquier 276.  
Risling, P. 108, 225.  
Rist 161, 201.  
— E., und Amenille 176.  
— F., und Amenille 225.  
Ritz, H. 587.  
Rivers, T. M. 361, 372, 395.  
— und Cohn 374, 395.  
Rivolta 331, 335, 347.  
Rixfort und Gilchrist 347.  
Robechi, P. 573.  
Robeis 301.  
Robertson 301, 346, 348.

Robois und Duprez 301.  
Rocamora, J. Peyri 185, 186,  
225.  
Roche 338, 347.  
Rockmann, J. 172, 205.  
Roderich 182.  
Roderick, C. E. 157, 224.  
Rodloff 276.  
Rodriguez 301.  
Roger 276.  
Rogers, J. B. 129, 142, 164,  
225.  
Röhl 276.  
Rolly, F. 101, 151, 225.  
Roloff 301.  
Roman, E. 115, 121, 181, 224.  
Romanelli, G. 146, 225.  
Romanow 301.  
Romberg, E. 107, 109, 110,  
111, 225.  
Römer, P. H. 225, 476, 477,  
517, 580, 586.  
— — — und Gebb 476.  
— — — und Joseph 108,  
225.  
Rominger, E. 141, 225.  
Rona, P. 570.  
— und Michaelis 140.  
Rondoni, P. 225, 277.  
Roepke, O. 108, 135, 151, 202,  
225.  
— — und Sturm 108, 162,  
225.  
Rose 301.  
Rosenbaum, B. 586.  
Rosenberger, F. 106, 109, 225.  
Rosenblat, St. 134, 136, 180.  
Rosencrantz, E. 149, 225.  
Rosenhauch, E. 354, 383, 395.  
Rosenthal 276, 484.  
— E. 584, 387.  
— F. 450.  
— L. 450.  
— und Nossen 276.  
Rossi 102, 587.  
Rossignol 301.  
Rossignol-Melun 301.  
Rössle, R. 524, 525, 532, 544,  
547, 559, 560, 586.  
Rostovski 587.  
Roth, O. 109, 225.  
Rothacker 587.  
Rothamel, J. H. N. 106, 225.  
Rothe, E., und Bierbaum 123,  
181, 225.  
Rothermund, Haroch 270,  
271.  
Rotschild, D. 167, 225.  
Rougentzoff 301.  
Rouget 277, 234, 274.  
Rouslacrois 176, 225.  
Roux 83, 84, 96, 102, 282,  
283, 291, 300.  
Rover 226.

Rovery 120.  
Row, R. 122, 226, 335, 341.  
Rubinstein, M. 217, 226.  
— N. 171, 176, 183.  
Rubner, Gruber und Ficker  
305.  
Ruck, K. v., und S. v. Ruck  
226.  
— S. v. 111.  
Rudowsky 301, 325, 347.  
Rüffert 301.  
Ruitinga, P. 108, 131, 226.  
Rumjanzew 301.  
Rumpf, E., und Guinard 111,  
112, 226.  
Ruppel, W. G. 226.  
— und Rickmann 122, 145,  
149, 131, 132, 226.  
Ruppert 251, 277.  
Ruschenzoff 301.  
Rüscher, E. 142, 238.  
Rust, L. H. 382, 387, 395.  
Ruthe 277.  
Rutherford 277.  
Ruths 302.  
Rymowitsch 353, 355, 377,  
395.  
Saalfelder 277.  
Sabaréanu 111, 112.  
— und Salomon 112, 226.  
Sabola 277.  
Saceghem, van 277.  
Sachs, H. 68, 421, 424, 426,  
428, 446, 455, 587.  
— und Georgi 239, 252, 253,  
277, 455, 456, 552, 587.  
— — und Meinicke 143.  
— und Guth 587.  
— und Kudicke 512, 587.  
— und Morgenroth 452.  
— und Nathan 431, 447,  
587.  
— und Ritz 587.  
— und Rondoni 277.  
Sadomoff 302.  
Sahli, H. 108, 151, 152, 226.  
Saint-Cyr 277.  
Sakamoto, T. 587.  
Saldanha 40, 46, 102, 600.  
Salge 517.  
— B. 109, 111, 226.  
— W. 111.  
Salimbeni 83, 102, 300.  
Salin, H. 132, 213.  
— — und Reilly 151, 192,  
226.  
Salkind, B. 124, 226.  
Salkowski 5, 102.  
Salmon 302.  
Salomon, F. 112, 167, 226,  
533, 576, 587.  
Salus, R. 477, 478, 587.  
Salvin-Moor und Breinl 277.

- Salvioli, J. **587**.  
 Sampson **347**.  
 Sandman, F. 185, **215**.  
 Sanders **302**.  
 Sänger **396**.  
 — und Stählin 382, 389.  
 Sangiorgi 337, **347**.  
 Sani 252, **271**, **277**.  
 San Pietro, E. **586**.  
 Santuzzi 478, **587**.  
 Sartirana 564, 565, 566, **587**,  
**588**.  
 Sassenhagen **571**.  
 Sata, A. 135, **226**, **588**.  
 Sauberg **302**.  
 Sauerbeck, E. 568, 569, **588**.  
 Saul, P. **580**.  
 Savini, E. 364, 368, 369,  
**395**, 488, 489, 552, **572**,  
**588**.  
 — — und Savini-Castano  
**588**.  
 Savini-Castano 364, 366, 368,  
 369, **395**.  
 Sazaki 12.  
 Schäffer 561.  
 Schaller **300**.  
 Schamberg **271**.  
 Schaudinn **347**.  
 — und Siedlecki **347**.  
 Schaumann 143, **226**.  
 Schaumkell **302**.  
 Scheer, K. **588**.  
 Scheffer **572**.  
 Scheidegger 600, 601, 604,  
**611**.  
 Schellack **347**.  
 — Nöller und Reichenau 340.  
 Scheller, R. 358, **395**.  
 Schenk, F. 134, 146, 149, **226**,  
 487, 504, 505, 506, **588**.  
 Schermann **98**.  
 Scherrer, P. 106, 110, 111,  
**226**.  
 Schewerinsky **302**.  
 Schickele, G. 486, **588**.  
 Schieck, F. 146, **226**.  
 Schiff, F. **578**, **588**.  
 Schiller **234**, **280**.  
 Schilling 240.  
 — und Jaffé 241, 248, 250,  
**277**.  
 — und Hosslin **277**.  
 Schischkowsky **302**.  
 Schittenhelm, A. 405, 406,  
 413, 414, 458, **588**, 597,  
**611**.  
 — und Ströbel 438, 439.  
 — und Weichardt 413, 417,  
**588**.  
 Schkarin, A. N. 108, **226**.  
 Schleicher und Schüll 52, 254,  
 600.  
 Schlesinger, M. J. **205**.  
 Schlossberger, H. **102**, 195,  
**216**, **226**.  
 — und Pfannenstiel 119, 129,  
 195, 196, **226**.  
 Schlossmann, A. 134, **226**.  
 — und Moro 509, **588**.  
 Schmaltz **302**.  
 Schmidt 282, **302**, 353.  
 — A. **227**, **588**.  
 — H. 139, 453.  
 — J., und Géronne 470, **588**.  
 — L. **395**.  
 — L. S. 185, **227**.  
 — W. A. 434, 435, 437, 512,  
 515, **588**.  
 Schmorl, G. 498, 500, 501,  
**588**.  
 Schneider **347**, 353, 355, 356,  
**302**.  
 — und Ruffard 234, **277**.  
 — G. E. **268**.  
 — R. 374, 375, 378, 380, 381,  
 383, 389, **395**.  
 Schochowsky **302**.  
 Scholte, R., und Veit **588**.  
 Scholz 593.  
 — K., und Vermes 384,  
**395**.  
 Schöne, G. **588**.  
 Schongen und Ruths **302**.  
 Schöning 241, **276**.  
 Schoug **302**.  
 Schrapf 110, **227**.  
 Schreiber **98**.  
 Schröder, G. 133, **227**.  
 Schröders, W. D. 135, 154,  
**227**.  
 Schuberg **347**.  
 — und Bögel **277**.  
 — und Kuhn **277**, **278**.  
 Schubert **278**, 288.  
 Schuchard 371.  
 Schucht **279**.  
 Schücking, A. **588**.  
 Schüffner, W. 186, **227**.  
 Schüll 52, 254, 600.  
 Schulte-Tigges, H. 167, **213**.  
 Schultz **347**, 374.  
 — J. H. 154, **227**.  
 — O. **391**.  
 Schulze, W. **589**.  
 Schumann, M. 126, **203**.  
 Schumm 359.  
 Schürer, J. 112, 133, **227**.  
 Schürjohann 321, 323, **346**.  
 Schürmann **270**, **271**.  
 Schuscha **278**.  
 Schütz, W. **589**.  
 — und Schubert **278**, 288.  
 — und Steffen 290, **302**.  
 Schütze, A. 420, 545, 546,  
 548, 553, 554, 556, **588**,  
**589**, **590**.  
 Schwanitz, A. **302**.  
 Schwartzkopf, E. 115, **227**,  
 380.  
 Schwarz, G. **572**.  
 — O. **586**.  
 Schwarzkopff, S. 354, 383,  
**395**.  
 Schweinitz, de **278**, **280**.  
 Seelemann 288, **303**.  
 Seeligmann und W. v. Gut-  
 feldt **589**.  
 Seese, W. 499, **576**.  
 Seidelin 325.  
 Seiffert 28, 31, 32, 37, 40, 44,  
 47, 50, 51, 53, 57, 58, 60,  
 64, 86, 88, 96, **102**, 593,  
 594, 597, 598, 600, 601,  
 603, 605, 606, 607, 609,  
**611**.  
 Seiser **611**.  
 Seitz, A. **578**.  
 Seki 260, **271**, **278**.  
 Seligmann und Pinkus 140.  
 Sell 10, 27, **101**.  
 Sellers, A., und Ramsbottom  
 168, 183, **227**.  
 Semmler **278**.  
 Senez, Ch. 176, 177, **224**.  
 Seng, H. **589**.  
 Serafini und Tietz 527.  
 Serbonnes, H. de 111, 123,  
 151, 180, **204**.  
 Serebrennikoff **301**.  
 Sergent, Donatien und Lherit-  
 tier **278**.  
 — E., und Pruvost 176, **227**.  
 Serra, A. 186, 188, **227**.  
 Sevi, J. 175.  
 — L. **227**.  
 Seydel **589**.  
 Sharp 374.  
 Shebrowsky, E. 108, **227**.  
 Shibayama, G. 107, 145, **227**.  
 Sicard, A. **576**.  
 Sichert **302**.  
 Sick **583**.  
 Sieber, N. O. 138, **205**.  
 — und Gonder **278**.  
 Siedamgrotzky **302**.  
 — und Noak 289, **302**.  
 Siedlecki **347**.  
 Sieg **343**.  
 Siegenbeck, J. van Heukelom  
 106, 107, 112, 114, 115,  
**227**.  
 Siemens, W. v. 92.  
 Silvestri, F. **589**.  
 Simon und Erdt **278**.  
 — und Hanns 151, **227**.  
 Simond **347**.  
 Sirve, A. **589**.  
 Sivori, L. 115, 209, **227**.  
 — — Caffarena und Conradi  
 148, **227**.  
 Sjobring **347**.

- Skabocky, J. v. 150.  
 Skerenski 579.  
 Skrobanski 506.  
 Skropansky, K. 589.  
 Skwirsky, P. 135, 227.  
 Slack, H. 142, 182, 156, 206.  
 Slatineanu, A. L. 589.  
 — und Danielopolu 135, 151, 186, 187.  
 — M., und Danielopolu 227, 228.  
 Slick, van 401.  
 Sluka, E. 572.  
 Smith 275, 302, 348.  
 — und Graybill 348.  
 — Lloyd und Radcliffe 184, 228.  
 — A. N. 159.  
 — — Nimmo 228.  
 — J. 115, 228.  
 — Th. 318.  
 Smythe 348.  
 Snijders 329, 348.  
 Snow, C., und A. Cooper 141, 228.  
 Sobernheim, G. 114, 127, 228.  
 Soden, J. v. 597, 611.  
 Sohma, H. 576, 581.  
 Sordelli, A., und Fischer 188, 228.  
 Sotiriades, D. 186, 221, 228.  
 — J. 186.  
 Sotti 574, 551.  
 Spät 468, 477.  
 — W. 589.  
 Späth, W. 120, 228.  
 Spengler, C. 124, 228.  
 — H. 112.  
 Spiegl 321, 322, 327, 348.  
 Spielmeyer 278.  
 Spindler, A. 186, 228.  
 Springefeld 302.  
 Stade, C. 576.  
 Stahl 302.  
 Stählin 382, 389, 396.  
 Stamm 344.  
 Stanziale, R. 186, 228.  
 Starlinger, W. 120, 126, 212, 228.  
 Stedefeder 121, 209.  
 Stefanelli, P. 108, 109, 219.  
 Steffani, C. 302.  
 Steffen 290, 302, 303.  
 Steffenhagen 188, 228, 541, 590.  
 Stein, R. O. 189, 229.  
 Steindorf 584.  
 Steinmetz und Lerche 325, 326.  
 Steiskal, Ritter v. 577.  
 Sternberg, C. 458, 583.  
 Stevenson 343, 348.  
 Sticker, A. 303, 589.  
 Stieda 328, 329.  
 Stiles 348.  
 Stillmann, E. 372, 395.  
 Stimson, A. M. 162, 163.  
 — H. M. 229.  
 Stivelmann, B. 156, 229.  
 Stoll, H. F., und Neumann 157, 229.  
 Stolnikow 303.  
 Storch 348.  
 Stoerk, A. 151.  
 — E. 122, 211, 229.  
 Strada 4, 61, 101.  
 Stradiotti, G. 589.  
 Strauss, W. 131, 133, 231.  
 Strelnikow 584.  
 Streng, O. 119, 120, 229.  
 Stricker, A. 542.  
 Ströbel, 438, 439.  
 Ströse 348.  
 Strube, G. 589.  
 Strubell, A., und Theodora 149, 229.  
 Stuber, B. 117, 229.  
 Stühmer 278.  
 Sturm 108, 162, 225.  
 Stursberg, H. 589.  
 Such, J. 172, 229.  
 Sugai, Th. 120, 184, 229.  
 Sulli 589.  
 Surmont 589.  
 Süß, E. 137, 188, 222.  
 Sustmann 319, 348.  
 Suto 555, 578.  
 Sweany, H. C. 142, 156, 208.  
 Swellengrebel 332, 348.  
 Swezey 345.  
 Szabocky, J. v. 108, 111, 115, 121, 180, 182, 229.  
 Szacz, E. 229.  
 Szekeres 303.  
 Takenomata, N. 123, 176, 228.  
 Tartakowsky und Dschunkowsky 303.  
 Tatscheff 278.  
 Taylor, A. E. 589.  
 Tedesco, Fritz 383, 395.  
 Teichmann, E. 232, 241, 248, 268.  
 Teleshinsky 303.  
 Teppaz 303.  
 Terada, M. 360, 369, 395.  
 Teutschländer 96.  
 Teyschl 144, 170, 176, 229.  
 Thanhofer 278.  
 Theiler 278, 291, 303.  
 Thellung, F. 108, 112, 229.  
 Theohari und Babes 569, 589.  
 Thiernesse und Dégive 291, 303.  
 Thiroux 102.  
 Thies, J. 488, 489, 490, 492, 493, 499, 579, 583.  
 Thjötta 360, 396.  
 — und Avery 360, 364, 368, 370, 396.  
 Thomas und Breinl 278.  
 Thomassen 303.  
 Thomsen, O., und Bjarnhjedinson 185, 229.  
 Thomson 329, 343.  
 — und Robertson 348.  
 Tietz 527.  
 Tinti, M. 361, 396.  
 Tirifonoff 589.  
 Tietze 303.  
 — und Giese 287, 303.  
 — und Seelemann 288, 303.  
 Todd, C., und White 589.  
 Toit, du 271.  
 Tokarewsky 303.  
 Tomašek 38, 100.  
 — und Bouček 16, 42, 600.  
 Torday, A. v. 108, 110, 213.  
 Torindo 589.  
 Torre, F. Rincón 126, 225.  
 Toskano und Poatolka 303.  
 Toussaint 290.  
 Trasbot 278.  
 Trebing, J. 533, 573.  
 Trenkel, H. 118, 229.  
 Trinchera 303.  
 Trommsdorf 516.  
 Trommsdorff 589.  
 Truffi 187, 229.  
 Tschang Kono Ngen und Wagemann 603, 611.  
 Tscherkassow 303.  
 Tschernogoroff 267, 278.  
 Tschulin und Duttenhofer 278.  
 Tschirkowski 354, 377, 381, 383, 396.  
 Tsumuri, M. 124, 186, 229.  
 Tsuneoka, R. 589.  
 Turban, K., und Baer 111, 184, 229.  
 Türk 329, 348.  
 Turpin 220.  
 Turro 11, 91, 102, 596, 600.  
 Twichell, D. C. 216, 108, 151.  
 Twort, C. C. 1, 7, 8, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 25, 28, 30, 55, 60, 61, 65, 86, 90, 92, 94, 96, 102, 114, 128, 229, 593, 601.  
 Uhlenhuth, P. 166, 179, 278, 414, 417, 419, 420, 421, 422, 427, 428, 448, 472, 473, 474, 476, 483, 486, 491, 492, 493, 495, 496, 539, 589, 590, 610, 611.  
 — Gross und Bickel 278.  
 — und Haendel 509, 512, 540, 590.

- Uhlenhuth, P. und Steffenhagen 541, **590**.  
 — Hübner und Woithe **278**.  
 — und Joetten 115, **229**.  
 — und Kodama 492.  
 — und Schütze 553, 554, 556.  
 — und Steffenhagen **590**.  
 — und Weidanz **590**.  
 — und Woithe 240, 261, **278**.  
 Ulrich **303**.  
 Ungermann **102**.  
 Unna 383, **396**.  
 Urbain, A. 129, 170, 176, 178, 183, **205, 229, 230**.  
 — — und Fried 176, **230**.  
 Usher und Frasar 381, **396**.  
 Vacquez, A. **392**.  
 Valentini 281.  
 Valerio s. Galli.  
 Valettas, Alex. 383, 388, **396**.  
 Vallée, H. 115, 149, **230**.  
 — — und Finzi 123, **230**.  
 Vallen 21, 22, **101, 595, 596, 611**.  
 Valtis, J. 130, 142, 143, 177, 182, 183, **203, 230**.  
 Vandremmer, A. 105, **230**.  
 Vassaturo, A. 162, **230**.  
 Vaucher 161, **201**.  
 Veit, J. 498, 501, **588, 590**.  
 Veith 289.  
 Velden, v. d. 527, **580**.  
 Velu **348**.  
 Venema, F. A. 488, **590**.  
 Verfügungen s. Zeitschriften.  
 Verge, J. 130, 177, 183, **223, 238**.  
 Verhandlungen s. Zeitschriften.  
 Verhagen und Petri 290.  
 Vermes, L. 384, **395**.  
 Verotti, E. 186.  
 — G. **230**.  
 Verriest **293**.  
 Versell, A. 512, **590**.  
 Verzar, Fritz 359, 383, 387, **396**.  
 Viardot **279**.  
 Vida, Levi della (s. a. Dida, Dilla, Levi) 240, **272, 590**.  
 Vidal 538.  
 — d'Arras **590**.  
 Vigder **344**.  
 Vincent, H. 107, 122, **230**.  
 — und Combe **230**.  
 Virchow 331, 332, 334, **348**.  
 Virgil und Collumella 281.  
 Vital **279**.  
 Vogel **348**.  
 Vorbrodth 321, 323, **346**.  
 Wackelin, Baratt **590**.  
 Wadsworth, A. E., und Mal-taner 166, **230**.  
 Wageman 62, **97, 603, 606, 611**.  
 Wagenfeld **303**.  
 Walbum **102**.  
 Waldemann und Knuth 241, **279**.  
 Waele, de **102**.  
 Walker **279**.  
 Walley **303**.  
 Walther **303**.  
 Wang, Ch. Yik 168.  
 — und Crocket 183, **230**.  
 — und Croquet 168.  
 Warden, C. C. 142, **231**.  
 Warner, W. **231**.  
 — und Boynton 182, 195.  
 — Watkins. W. und Boynton 157.  
 Warringholz **343**.  
 Wasielewski, v. 321, 325, 330, **348**.  
 Wassermann, A. v. 23, 130, 140, 191, 192, 197, 198, 199, **230, 238, 239, 252, 425, 456, 590**.  
 — — — und Bruck 121, 130, 131, 146, **230**.  
 — — — und Citron 136, 137, **230**.  
 — und Ficker **102**.  
 — — und Kojima 90.  
 — und Lange **231**.  
 — Neisser und Bruck 191, **279, 590**.  
 — — — und Schucht **279**.  
 — und Schulze **590**.  
 Wassilevsky **280**.  
 Watanabe 24, 25, 28, 39, 41, 45, 49, 50, 51, 56, 57, 88, 89, **97, 102, 604, 607, 611**.  
 — und Praussnitz 90.  
 Watkins, Warner und N. Boynton Clarence 231.  
 Watson 235, 240, 241, 248, 249, 266, **279**.  
 — und Gallerian **279**.  
 — und Hadwen **279**.  
 Weber 240, **274, 279, 303**.  
 — und Nocard **279**.  
 — A., und Dieterlen 136, **231**.  
 Wechsberg **222**.  
 Wechselmann und Meier 185, **231**.  
 Wedel, H. O. v. 157, 158, 168, 182, **231**.  
 Weeks, J. E. 352, 353, 358, 359, 380, 384, 389, **396**.  
 Weese **303**.  
 Wehrbein 240, 248, **279**.  
 Weichardt, W. 193, **396, 413, 417, 421, 498, 501, 502, 503, 505, 523, 361, 570, 581, 588, 590, 591, 597, 611**.  
 Weichardt, W., Mosbacher und Engelhorn **591**.  
 — und Kümmel **591**.  
 — und Pilz **591**.  
 Weichbrodt 375, **392**.  
 Weichselbaum, A. und Müller 353, 358, 359, 371, 373, 380, 381, 382, 386, 390, **396**.  
 Weidanz 420, **590**.  
 Weidmann 332, **348**.  
 Weigang **99**.  
 Weigert 179.  
 — E. 170, 171.  
 — Edith **232**.  
 Weil und Felix 93.  
 — und Nakajama 132, **231**.  
 — und Sasaki 12.  
 — E. 130, 132, **231, 591**.  
 — — und Braun 185, 191, 197, 231, **279, 591**.  
 — — und Strauss 131, 133, **231**.  
 — R. 185, **231, 532, 591**.  
 Weinberg, L. 440, **591**.  
 — und Aznar 23, 86, **102**.  
 Weinfurter 460, 575.  
 Weinland 414.  
 Weir, H. B. 132, 160, **210**.  
 Weleminsky **102**.  
 Wells 493, **578**.  
 Welsch, D. A., und Chapman **591**.  
 Wendelstadt **279**.  
 Wenyon 328, 329, 334, 338, **348, 349**.  
 — und O'Connor **349**.  
 Wernike, Th. **591**.  
 Werthemann 33, 59, 91, **102**.  
 Wetter, E. 186.  
 — N. **202**.  
 Wetzel, E. 152, 182, **231**.  
 White, R. C. 158, **231, 589**.  
 Whitmore, E. R. 127, **231**.  
 Wibo, Maurice 353, 355, 382, **396**.  
 Widal, F. 114, **231, 376**.  
 — — und Le Sourd 106, 130, **231**.  
 — — und Ravaut 105, 110, **231**.  
 Wiedersheim, O. 353, 382, 387, 388, 389, 390, **396**.  
 Wiesinger 499, 500, **579**.  
 Wigand **611**.  
 Wilbrand 382, 389.  
 — Säger und Stählin **396**.  
 Willems 290, **304**.  
 Williams **280**.  
 — und Poritzki 362, 363, 364, 365, 367, 368, 369, **396**.  
 Wills, F. F. 189, **231**.  
 Wilson, M. A. 168, **231**.



Wilson-Barker **280**.  
 Winkler, F. W. 15, 16, 17, 28, 37, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 53, 58, 62, 64, 66, 67, 68, 71, 72, 86, 89, 90, **101**, 125, **222**, 240, 266, **304**.  
 — und Wyschelessky 241, 248, 251, 261, 266, **280**.  
 Wissmann, R. 353, 380, 381, 382, 383, **393**, 478, **591**.  
 With 185, **210**.  
 Woithe 240, 261, **273**, **278**.  
 Wolf **304**, 364, 366, 368, 369, 527, **581**.  
 — E. **584**.  
 — H. **573**.  
 — J. E. **396**.  
 Wolff 16, 45, 46, 51, 57, 58, 61, 62, 84, 85, **101**, **102**, 533, 605, **611**.  
 — E. **394**.  
 — und Janzen **102**.  
 — M., und Mühsam 133, 150, **232**.  
 — — und Reiter 184, **232**.  
 Wolff-Eisner, A. 133, **231**, **591**.  
 — und Ascher **231**.  
 — und Teichmann **232**.  
 Wolfring, Sophie Fuchs v. (s. a. Fuchs) 124, **212**.  
 Wollmann, M. 38, 51, **102**, 600.  
 — und Goldenberg 66, 71, **102**.  
 Wollstein, Martha 16, 21, 22, 23, 61, 62, 64, 70, **102**.  
 Woltmann, H. **591**.  
 Woodcock **102**, 334, 337, **349**.  
 — und Penfold 337, **349**.  
 Woods, A. C. 167.  
 — — — Bushnell und Mad-  
 dux **232**.  
 — und Morris **280**.  
 — und de Schweinitz **280**.  
 Wormsen, E. **591**.  
 Wright, A. E. 107, 111, 112, **232**, 537.  
 Wüsthoff, F. **571**.  
 Wwedensky, K. K. 127, 154, **232**.  
 Wyschelessky, S. 154, **232**, 240, 241, 248, 251, 261, 266, **280**.  
 Yabe, S. 372, 374, **396**.  
 Yakimoff, W. L. 240, **267**, **270**, **280**.  
 — und Kohl **280**.  
 — und Schiller 234, **280**.  
 — und Wassilewsky **280**.  
 Yamanuchi 240, **272**.  
 Yates, J. L. **591**.  
 Yik Wang, Ch. (s. a. Wang) 168.

Yorke, W. **267**.  
 — und Blacklock **280**.  
 Yoshio Yaratti **611**.  
 Young 343.  
 Yvart 290.  
 Zapfe 325, 331, 333, **349**.  
 Zdansky 598, 599, 600, 603, 609.  
 Zeiss **273**.  
 Zeitschriften, Berichte, Verfügungen, Verhandlungen usw.  
 — Ann. rep. Bur. of Anim. Ind. Un. St. Depart. o. Agric. f. 1899-1900, S. 134. Maladie du coit in Nebraska (second outbreak of). **272**.  
 — Ann. rep. of anim. Ind. U. S. Dep. of Agric. f. 1893—1894, S. 62. Maladie du coit in Italy for 1893, 1894. **272**.  
 — Ann. de l. soc. de méd. de Gand, Bd. 5, H. 5. 1905. **269**.  
 — Arch. f. wissenschaft.-prakt. Tierheilk. Bd. 11, S. 320. Lungenseuche in den Ver. St. v. Amerika. **298**.  
 — Arch. f. wissenschaft.-prakt. Tierheilk. Bd. 23, S. 224. Lungenseuche. **298**.  
 — Arch. f. wissenschaft.-prakt. Tierheilk. Bd. 24, S. 464. Ref. Lungenseuche. **299**.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1889, S. 31. Lungenseuchenimpfung. **298**.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1891, S. 400. Beratung d. preuß. Landes-Ökon.-Koll. üb. d. Lungenseuchenimpfung. **297**.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892, S. 598. Lungenseuchenimpfung. **300**.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1896, S. 60. Institut zur Gewinnung von Lungenseuchenlymphe. 296.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1904, S. 88. Lungenseuchentilgung in Österreich. **298**.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1905, S. 480. Lungenseuche. Jahresber. d. Gesundheitsamts (1903). **303**.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1911, S. 658. Lungenseuche. Statistik. **302**.

Zeitschriften usw.  
 — Berl. tierärztl. Wochenschr. 1919, S. 369. Ministerialerlaß betr. Lungenseuche. **299**.  
 — Centraal-Laboratorium voor de Volksgezondheid 1920, Tuberkulosekomplementbindung. **208**.  
 — Dep. of agric. Ottawa 1909, 10. 11. Special rep. of mal. du coit or dourine. 278.  
 — Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 47. Ber. d. engl. Veterinärdepartements (Lungenseuche) **299**.  
 — Journ. of the trop. vet. sc. Bd. 1, S. 347. 1906. Rules for the efficient inspection of stallions in Algeria. **277**.  
 — Magaz. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 12, S. 343. Bekanntm betr. die im Altonaschen herrschende Lungenseuche d. Hornviehes. **298**.  
 — Magaz. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 13, S. 324, 341, 353; Bd. 14, S. 93, 327; Bd. 15, S. 332; Bd. 16, S. 185. 6—8 Ber. üb. d. zur Ermittlung d. Ansteckungsfähigkeit u. Gelegenheitsursachen d. Lungenseuche d. Rindviehes angestellten Versuche. **298**.  
 — Magaz. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 37, S. 315. Allerhöchste Anordnungen üb. Viehseuchen, d. Lungenseuche betr. **298**.  
 — Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 16, S. 259, 311. 1891. Das britische Lungenseuchengesetz. **298**.  
 — Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 16, S. 459. 1891. Gutachten üb. d. Frage, inwieweit d. Sektionsbefund f. d. Dauer d. vorausgegangenen Lungenseuchenerkrankung beweisend ist. **298**.  
 — Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. Bd. 28, S. 404. 1908 (?). Zur Geschichte der Pleuropneumonie d. Rinder. **298**.  
 — Rec. d'Hygiene et de med. vétér. S 91. (1909). Dourine unter d. französ. Militärfürden im Jahre 1908. **269**.

- Zeitschriften usw.
- Rec. de méd. vét. 1921, S. 387—395. Proc.-Verb. sommaires de la confér. intern. pour l'étude des épizod., réunie à Paris 1921. **276.**
  - Reichstagsverh. XII. Legislaturperiode, I. Session, Bd. 243. 1908. Denkschr. betr. Viehseuchenbekämpfung. **304.**
  - Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 17, 111, 202, 217. 1893. Lungenseuchenbekämpfung in Ungarn. **298.**
  - Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 201. 1893. Lungenseuchenverschleppung n. Mähren u. Böhmen durch Schweizer Rinder. **298.**
  - Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 263. 1893. Lungenseuchengesetz und Landwirte in Böhmen. **298.**
  - Tierärztl. Zentralbl. Bd. 16, S. 318. 1893. Lungenseuchenbekämpfung in Deutschland. **298.**
  - Veter.-Ber. Sachsen 1918, S. 36. Lungenseuche 1918 in Sachsen. **304.**
  - Veter.-Ber. Sachsen 1918, S. 36. Verfügung betr. Lungenseuchenbekämpfung. **304.**
  - Veter. Ber. Sachsen 1919, Bd. 15, S. 177. Verfügung betr. Lungenseuchenbekämpfung. **304.**
  - Ztschr. f. Infektionskr. d. Haustiere, II, S. 107. 1907. **269.**
  - Zenoni **591.**
  - Zettnow 357.
  - Zeyneck, v. 371.
  - Ziegenbein **304.**
  - Ziegler 286.
  - Zingher **102.**
  - Zinsser, H. 156, **220.**
  - Zoeller, Chr. 143, 175, **225.**
  - Zoeppritz 471, **581.**
  - Zschesche **349.**
  - Zschokke **349.**
  - Zublin 320, **349.**
  - Zucker **280.**
  - Zülzer und Moreschi 553.
  - Zunz, L. 505, **591.**
  - Zur Nedden 354, 383, **394.**
  - Zürn 319, **349.**
  - Zweig, V. **232.**
  - und Gerson 153, **232.**
  - Zwick, W. 121, **232, 270, 280,** 285, 295.
  - und Fischer 234, 235, 236, 239, 240, 250, 266, **280.**
  - Winkler und Wyseslesky 240.

## Sachverzeichnis.

- Abderhaldens  
 — Abwehrfermente und parenterale Eiweißverdauung 401, 414.  
 — Carcinomreaktion 536, 537.  
 Agglomeration bei Beschälseuche 240.  
 Agglutination,  
 — Beschälseuche 251.  
 — Lepra und (s. a. Serodiagnostik) 103.  
 — Lungenseuche des Rindviehs 288.  
 — Tuberkulose und (s. a. Serodiagnostik) 103.  
 Agglutinine, parenterale Eiweißzufuhr und 423.  
 Aggregatiden 310.  
 Albumin-Globulinverhältnis im Verlauf der Tuberkulose 144.  
 Allergische Reaktionen, Lungenseuche des Rindviehs 289.  
 Alphabacillenerkrankungen (Ferran), Tuberkelbacillenagglutination bei 109.  
 Alterserscheinungen, Leukotoxisches Serum gegen 469, 470.  
 Altersstar, Linsenantigene und 476 ff.  
 Alttuberkulin, Komplementbindungsreaktion mit 150.  
 Ammenwachstum bei Influenzabacillen und Koch-Weeksschen Bakterien (s. a. Koch-Weeks) 362.  
 Amyloidspezifität, konstitutionelle 439.  
 Anämie, Isoantikörper bei 465.  
 Anaphylaxie,  
 — Eklampsie und 500, 503.  
 — Carcinom und anaphylaktische Reaktionskörper 528 ff.  
 — Nephrolysine und 559.  
 — Ophthalmie, sympathische, und 478.  
 — Parenterale Eiweißzufuhr und 417, 418, 429.  
 Antigene (s. a. Organantigene).  
 — Spezifität der 432 ff.  
 Antikörper (Antigene), s. Serodiagnostik, ferner Beschälseuche.  
 Antikörperbildung, heterogenetische (heterophile) 446, 453.  
 Antilysin gegen das Bakteriophage Lysin (s. a. Antiserum unter „Lysin“) 66.  
 — Antikörper verschiedener Art im antilytischen Serum 70, 71.  
 — Bindung zwischen Lysin und Antilysin (Gesetz der Multiple, Reversibilität und Irreversibilität usw.) 68, 69.  
 — Nachweis der antilytischen Eigenschaften eines Antiserums 66.  
 — Resistente (Lysinresistente) Keime unter Einwirkung von 70.  
 — Spezifität 67.  
 — Titrierung des Antiserums 66.  
 — Wirksamkeit 67, 69.  
 Antiserumanaphylaxie Friedbergers (primäre Toxizität der Antiserum) 430, 460.  
 Antituberkulin im Komplementbindungsversuch (Wassermann u. Bruck) 130.  
 — Augentuberkulose und Antikörperbildung 132.  
 — Beanstandung der Wassermannschen Versuchstechnik 132.  
 — Blut Tuberkulöser, Nachweis von A. in dems. 133.  
 — Cutanprobe und 133.  
 — Gesunder (nichttuberkulöser) Organismus, Antikörpererzeugung in dems. und Nachweis von Antituberkulin 134, 136.  
 Antituberkulin,  
 — Tuberkulinüberempfindlichkeit u. 131.  
 — Unspezifische Faktoren bei der Komplementbindung gegen 136.  
 Arloing-Courmont, Tuberkelbacillenagglutination 105.  
 Arsenbehandlung, Beschälseuche 266.  
 Artspezifität 432.  
 Arzneidiagnosynkrasien 439.  
 Augenantigene und ihre organspezifische Struktur 472.  
 — Nutzenwendung der tierexperimentellen Ergebnisse auf Probleme der menschlichen Augenpathologie 476, 478.  
 Augentuberkulose, Antikörperbildung bei 132.  
 Ausflockungsreaktion Sachs-Georgis, Beschälseuche 252.  
 Autohämolyysinbildung bei paroxysmaler Hämoglobinurie 464.  
 Autoimmunisierung des Organismus unter dem Einfluß von (parasitären) Krankheitsprozessen 438, 439, 440.  
 Autolysine 463.  
 Autolysine von Conradi und Kurpjuweit in Kulturen der Typhus-Coligruppe und die Frage ihrer Identität mit dem bakteriophagen Lysin 592.  
 Autospermotoxine 485.  
 Autotoxine, bakterienlösende 5.  
 Bacillus fluorescens liquefaciens, Enzyme, bakteriolytische in Kulturen dess. 592.  
 Bakterien,  
 — Bakteriophagisch beeinflussbare (s. a. Bakteriophagie, ferner Lysin) 15, 16.

**Bakterien,**  
 — Bindung von bakterio-  
 phagen Lysin durch 600.  
 — Hetero- und Isoantago-  
 nismus ders. bei infek-  
 tiösen Erkrankungen  
 der Harnorgane 5.  
 — Lysinbildung in 597.  
 — Lysine und ihre Beziehun-  
 gen zu (s. a. Bakteriophagie,  
 ferner Lysine) 37, 598.  
 — Lysingewinnung aus (s. a.  
 Lysin) 19.  
 — Säurefeste, s. a. diese.  
 — Selbstverdauung durch  
 spezifische thermolabile  
 Stoffe 2.  
 — Subtilis s. Subtilisbacillen.  
 — Variabilitätserscheinun-  
 gen (Gildemeister) 7.  
 — Wachstumsförderung  
 bzw. -hemmung und  
 Beeinflussung der Gift-  
 bildung durch Spalt-  
 produkte im Körper  
 597.  
**Bakterienkulturen, Enzyme,**  
 bakteriolytische in flüs-  
 sigen 592.  
**Bakteriolysine 423, 424.**  
**Bakteriophagen (bakterio-**  
**phages Lysin) s. Bakterio-**  
**phagie, ferner Lysin.**  
**Bakteriophagie (d'Herelles-**  
**ches Phänomen, s. a.**  
**Lysin).**  
 — Antilysin (s. a. dieses) 66.  
 — Autolysine von Conradi  
 und Kurpyweit in  
 Kulturen der Typhus-  
 Coli-Gruppe und die  
 Frage ihrer Identität  
 mit dem bakteriophagen  
 Lysin 392.  
 — Autotoxine (-lysine) 5.  
 — Bakterien als Quelle des  
 Lysins und dessen Ent-  
 stehung ohne Mitwir-  
 kung des Organismus  
 19.  
 — Bakteriengruppen, beein-  
 flußbare 15, 16.  
 — Bakterienveränderungen  
 durch Lysine (s. a.  
 unter Lysin) 59.  
 — Bakteriophage Lyse und  
 ihr Verlauf 12.  
 — Bakteriophagentheorie  
 d'Herelles 2, 10, 11, 83 ff.  
 — Cholerastühle (-kulturen),  
 Lysine in dens. 594.  
 — D'Herellesches Phänomen  
 2.

**Bakteriophagie,**  
 — Duodenalsaft, bakterio-  
 lytische Wirkungen des-  
 selben 596.  
 — Enzymartige Stoffe (bak-  
 teriolytische) in Flüs-  
 sigkeitskulturen von  
 Bakterien 592.  
 — Erscheinungen der 9.  
 — Fermente, bakterienauf-  
 lösende 3, 11, 592.  
 — Fermenttheorie 86, 609.  
 — Filtrierbares (infektiöses)  
 Virus und seine Wesens-  
 verschiedenheit gegen-  
 über den Bakteriophagen  
 610.  
 — Flatterformen Gildemeis-  
 ters (s. a. Lysin) 8.  
 — Flemings bakterienlösen-  
 des Agens 11.  
 — Fundorte des Lysins 15,  
 17, 594.  
 — Gesunde mit Lysinbefun-  
 den 16, 17.  
 — Grundversuch d'Herelles  
 10.  
 — Hefekulturen, auto-  
 lytische Enzymwirkun-  
 gen 6.  
 — Hemmungsstoffe (bak-  
 terienlösende) in älteren  
 Kulturen 4, 5.  
 — Historischer Überblick  
 bis zu Twort und d'He-  
 relle 1, 592.  
 — Immunisierungsversuche  
 d'Herelles mit den  
 „Bakteriophagen“ 79.  
 — Immunität und 73.  
 — Inhaltsübersicht 1.  
 — Katalysatoretheorie 609.  
 — Literatur 97, 610.  
 — Lysin (s. a. dieses).  
 — Lysinbefunde außerhalb  
 des Organismus (Bo-  
 den, Flußwasser usw.)  
 18.  
 — Mechanismus der Bak-  
 terienauflösung 593.  
 — Milzbrandbacillenauflö-  
 sung 3.  
 — Mischkulturen d'Herelles  
 61; Reinigung ders.  
 64.  
 — Nachtrag 592 ff.  
 — Namengebung 1, 8, 9.  
 — Pankreastrypsin, bak-  
 teriolytische Wirkung  
 596.  
 — Pankreastrypsin, immu-  
 nisatorische Bedeutung  
 dess. bei kranken Men-  
 schen und Tieren 608.

**Bakteriophagie,**  
 — Pneumokokkenverschwin-  
 den in älteren Bouillon-  
 kulturen 2.  
 — Pyocyaneuskulturen  
 (Pyocyanase) und Ly-  
 sine 594.  
 — Schlußbetrachtungen 92.  
 — Schweinerotlaufbacillen-  
 auflösung 3.  
 — Selbstverdauung der Bak-  
 terien durch spezifisch-  
 thermolabile Stoffe 2.  
 — Streptokokken, Wachs-  
 tumshemmung in fil-  
 trierter Streptokokken-  
 bouillon 4.  
 — Taches vièrges 27, 49, 50.  
 — — Dunkle Löcher 602.  
 — — Pyocyaneuskulturen  
 601.  
 — Theorie d'Herelles (Lebe-  
 wesentheorie) 2, 10, 11,  
 83 ff., 608, 609.  
 — Therapeutische Versuche  
 an Tieren 80, 607.  
 — Thermolabile bakterien-  
 auflösende Stoffe 2 ff., 7.  
 — Turros Lysine aus Preß-  
 säften an Organen und  
 Geweben 11, 596.  
 — Tworts Untersuchungen  
 über das autolytische  
 Prinzip in Bakterien-  
 kulturen 6, 7.  
 — Variabilitätserscheinungen  
 bei Bakterien (Gilde-  
 meister) 8.  
 — Wachstumsförderung und  
 -hemmung von Bakte-  
 rien (Beeinflussung der  
 Giftbildung) durch  
 Spaltprodukte im Kör-  
 per 597.  
**Barbonekrankheit der Rinder,**  
 — Immunisationswirkungen  
 der „Bakteriophagen“  
 bei 76, 78, 79.  
 — Lysine bei 17.  
**Bayer 205, Beschälseuche 266.**  
**Behring, E. v., Tuberkelbacil-**  
**len-Agglutinationsver-**  
**fahren 107.**  
**Beschälseuche 233.**  
 — Agglomeration 249.  
 — Agglutination, makro-  
 skopische 251.  
 — Allgemeinerscheinungen  
 236, 237.  
 — Ätiologie 233.  
 — Behandlung 266.  
 — Diagnose 238, 239.  
 — Dourine und 235.  
 — Epizootologie 235.

- Beschälseuche,  
 — Fällungsphänomen 262.  
 — — Haupt- und Kontroll-  
 Extraktprüfung 262.  
 — — Serumprüfung 262.  
 — — Untersuchungstech-  
 nik 262.  
 — Geschichte und Geogra-  
 phie 233.  
 — Hauterkrankung 236, 237.  
 — Immunität und Immuni-  
 sierung 266.  
 — Komplementablenkung  
 240.  
 — — Alkoholextrakte 242.  
 — — Alkoholextrakt-Wir-  
 kung 243.  
 — — Antigengewinnung  
 240, 241.  
 — — Diagnostischer Wert  
 der Reaktion 248.  
 — — Extraktgewinnung  
 242.  
 — — Hunde als Versuchs-  
 tiere zur Gewinnung  
 von Extrakten 243.  
 — — Lipoidbindungsreak-  
 tion und Komple-  
 mentablenkung 258.  
 — — Schwankungen der Er-  
 gebnisse 246.  
 — — Spezifität der Reak-  
 tion 247.  
 — — Vergleichende Unter-  
 suchungen mit Was-  
 ser- und Alkohol-  
 extrakten 244.  
 — — Wässrige Extrakte  
 242.  
 — Lipoidbindungsreaktion  
 253.  
 — — Antigen und seine Ein-  
 stellung 254, 255.  
 — — Ergebnisse 257.  
 — — Extrakteinstellungen  
 254.  
 — — Hauptversuche 256.  
 — — Kontrollextrakt-  
 einstellung 255.  
 — — Pferdeherzextrakt 254.  
 — — Reagentien 254.  
 — — Schwankungen der  
 Komplementablen-  
 kung im Vergleich  
 zu den Resultaten  
 der Lipoidbindungs-  
 reaktion 258.  
 — — Spezifität der Reak-  
 tion 256.  
 — — Spezifitätsprüfung mit  
 Seren v. Pferden, die  
 an anderen Krank-  
 heiten als Beschäl-  
 seuche litten 257.
- Beschälseuche,  
 — Lipoidbindungsreaktion,  
 Technik 254.  
 — — Veränderungen des  
 Extrakts 255  
 — Lipoidpräzipitation 263.  
 — — Extraktprüfungen 264.  
 — — Hauptversuch 264.  
 — — Spezifität der Reak-  
 tion 265.  
 — Literatur 267.  
 — Lokale Erscheinungen 236.  
 — Namen der Krankheit 233.  
 — Nervenerkrankung 237.  
 — Pathogenese 235.  
 — Pathologie 238.  
 — Präzipitation 260.  
 — Sachs - Georgis Aus-  
 flockungsreaktion 252.  
 — Serologie (-Diagnostik) 239.  
 — — Ergebnisse der sero-  
 logischen Unter-  
 suchungen 266.  
 — Symptome 236.  
 — Trypanosoma equiperdum  
 233, 234.  
 — Übertragung 234.  
 — Verlauf 237.  
 — Veterinärpolizeiliche Be-  
 stimmungen 267.  
 Besredkas Komplementbin-  
 dungsverfahren bei Tu-  
 berkulose 169.  
 — Antigenherstellung 169.  
 — Deutsche Versuche 178.  
 — Erfolge im Tierversuch  
 und in der Klinik 171,  
 172, 174.  
 — Neueste Versuche 176.  
 — Patientenserum, aktives.  
 Technik der Komple-  
 mentbindung bei Ver-  
 wendung dess. 173.  
 — Technik 170, 173.  
 Blut, Antituberkulinnach-  
 weis bei Tuberkulösen im  
 133.  
 Blutoccidien 340.  
 Boden s. Erdboden.  
 Boquet und Nègre, Methyl-  
 alkoholextraktantigen aus  
 Tuberkelbacillen, Kom-  
 plementbindungsver-  
 suche 164.  
 Brechweinstein bei Beschäl-  
 seuche 266.  
 Bouillonfiltration, Lysin-  
 gewinnung durch 595.  
 Büffelsepticämie, hämorrhagi-  
 sche,  
 — — Immunisierungs-  
 versuche d'Herelles  
 mit den „Bakterio-  
 phagen“ bei 79.
- Büffelsepticämie, hämorrhagi-  
 sche,  
 — — Immunitätswirkungen  
 der „Bakteriophagen“  
 bei 78.  
 — — Lysine gegen Bak-  
 terien ders. 16.
- Calmette,  
 — Antigene B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub>, Bac-  
 cillensextraktkomple-  
 mentbindungsversuche,  
 Technik und Erfolge  
 160, 161.  
 — Cobragiftaktivierungs-  
 reaktion 162.  
 Carcinom s. a. Tumoranti-  
 gene.  
 Casein und Caseinantiserum  
 511, 512.  
 Chlorose, Ovarialantikörper  
 bei 568.  
 Cholera Stühle (-kulturen),  
 Lysine, bakteriophage in  
 dens. 594.  
 Cholera vibriionen, Lysine ge-  
 gen 16.  
 Cobragiftaktivierungsreak-  
 tion nach Calmette 162.  
 Coccidien, Fortschritte der  
 Forschung 305.  
 — Aggregatiden 310.  
 — Bestimmung 306.  
 — Bestimmungsschlüssel  
 nach Léger und Reiche-  
 now 309.  
 — Blutcoccidien 306, 340.  
 — Cristallospora 31.  
 — Cystosporen der 309.  
 — Diplospora 330.  
 — Eimeria-Gattung 311.  
 — Eimeriainfektionen beim  
 Menschen 328.  
 — Geflügelcoccidiose 326.  
 — Geißeln 305.  
 — Geschlechtliche Vermeh-  
 rung 308.  
 — Geschlechtszellenbildung  
 307.  
 — Goussia 314.  
 — Hundecoccidiose 331.  
 — Isosporagattung 330.  
 — Kaninchencoccidiose 314.  
 — Katzencoccidiose 331.  
 — Leukocytococcideae 310.  
 — Literatur 342.  
 — Makrogameten 307.  
 — — Form und Bau  
 308.  
 — Mäusecoccidiose 324.  
 — Meerschweinchencocci-  
 diose 325.  
 — Menschencoccidiose (s. a.  
 diese) 328, 333.

- Coccidien,  
 — Merozoiten 306, 307, 310.  
 — Mikrogameten 308.  
 — Mikrogametocyten 307.  
 — Nierencoccidiose der Gänse 327.  
 — Rattencoccidiose 324.  
 — Rindercoccidiose 319.  
 — Schafcoccidiose 321.  
 — Schizonten 307.  
 — Schweinecoccidiose 323.  
 — Selenococcidiae 310.  
 — Singvögelcoccidiose 331.  
 — Sporenbildung 309.  
 — Sporoziten 306, 307.  
 — Stellung im System der Protozoen 305.  
 — System der Coccidien 309.  
 — Teilung, ungeschlechtliche 307.  
 — Untersuchungstechnik 341.  
 — Ziegencoccidiose 321.  
 Coctolactosera 512, 513.  
 Colibacillen, Bakteriophages Lysin gegen (s. a. Typhus-Coli-Ruhrgruppe) 16.  
 Colostrum und seine antigenen Eigenschaften 515.  
 Conradi und Kurpjuweit, Autolysine in Kulturen der Typhus-Coli-Gruppe und die Frage ihrer Identität mit dem bakteriophagen Lysin 592.  
 Corpus-luteum-Antigene und Corpus-luteum-Antisera 506ff.  
 Courmont, P., s. a. Arloing.  
 Cristallospora 314.  
 Cutanprobe, Antituberkulin in Blut und 133.  
 Cystosporen der Coccidien 309.  
 Cytolyse (Cytolysine) 424, 425, 444.  
 Cytotoxische Sera, organspezifische Wirkungen 457.  
 Darmentleerungen, Bakteriophages Lysin bei Gesunden und Kranken in 15, 17.  
 Darmcoccidiose beim Menschen 328.  
 Debré und Paraf, Antigen-nachweis im Serum Tuberkulöser 148.  
 D'Herellesches Phänomen (s. a. Bakteriophagie) 1.  
 Diabetes mellitus, Pankreas-Cytotoxine (-Antikörper) und seine Beziehungen zu 568.  
 Dilutionsmethode zur Aus-titrierung des bakterio-phagen Lysins 598, 599.  
 Diphtherieantigen, Tuberkulosekomplementbin-dung mit 142.  
 Diphtheriebacillen, Lysine gegen 16.  
 Diplospora 330.  
 Dotterantigene 494.  
 Domine (s. a. Beschälseuche) 233.  
 Duodenalsaft,  
 — Bakteriolytische Wirkung 596.  
 — Immunisatorische Bedeutung des bei kranken Menschen und Tieren 608.  
 Echinokokkeninfektion, Antigene, diagnostisch nachweisbare, bei 440.  
 Eidotterantigene 494.  
 Eientwicklung, Schwangerschaftstoxikosen und 498.  
 Eiklarantigene 496.  
 Eimeria 311.  
 Eimeriainfektionen beim Menschen 328.  
 Eiter, Bakterienlysine im 17.  
 Eiweißdifferenzierungs-methoden, biologische 419, 422, 427ff., 431, 432.  
 — Anaphylaxie 430.  
 — Ausflockungsreaktion durch hammelhämolytische Immunsere (heterogenetische Antisera) 455.  
 — Harneiweißkörper 553.  
 — Milcheiweißkörper 509.  
 — Niereneiweißantigene 553.  
 Eiweißkörper,  
 — Abwehrkräfte des Organismus zur Beseitigung parenteral zugeführter E. und deren Schicksal 408ff.  
 — Antigene Eigenschaften und ihre Grundlagen 433.  
 — — Veränderungen ihrer antigenen Wirkungen durch chemische u. physikalische Eingriffe 433, 434, 439, 440.  
 Eiweißverdauung, enterale und parenterale 403ff.  
 Eiweißzufuhr, parenterale, und Reaktionen des Organismus gegen dies. (s. a. „Parenterale“, ferner „Organantigene“) 403ff.  
 Eklampsie,  
 — Anaphylaxie und 500, 503.  
 — Fermentwirkungen bei 505.  
 — Fruchtwassertoxtizität und 499.  
 — Placenta (Placentargifte) und 500, 504.  
 — Stoffwechselstörungen der Mutter bzw. des Foetus 499.  
 — Syncytiotoxine und Syncytiolysine 501, 502.  
 — Zottendeportation 501.  
 Elementarbakteriophagen (Bail) 50.  
 Enzyme, bakteriolytische in flüssigen Bakterienkulturen (s. a. Fermente) 592.  
 Enzymwirkungen, autolytische, bei Hefekulturen 6.  
 Erdboden, Bakterienlysine im 17, 18.  
 Erythrocyten, strukturchemische Unterschiede verschiedener Gruppen ders. 463.  
 Erythrocytenantigene und Organantigene der homologen Tierespecies 448ff.  
 Erythrocytenspezifität bei verschiedenen Tieren 445, 446.  
 Exanthema coitale paralyticum der Pferde (s. a. Beschälseuche) 233.  
 Faeces, bakteriophages Lysin in den 15.  
 Fällungsphänomen, Beschälseuche 189.  
 Fermente, bakterienauflösende 3.  
 — — Turros Lysine 11.  
 Fermenttheorie der Bakteriophagie 86.  
 Ferran, Tuberkelbacillenagglutination bei Alphabacillenerkrankungen 109.  
 Fettantikörper im Komplementbindungsversuch,  
 — — Lepra 189.  
 — — Tuberkulose 138.  
 Fette und Lipide der Tuberkelbacillen, Wirkung im Komplementbindungsversuch 137.  
 Fischrogen, organspezifische Struktur 492.  
 Flutterformen (Gildemeister) in Bakterienkulturen (s. a. Lysin) 8.

- Fleckfieber, Lysine gegen verschiedene darmpathogene Keime bei 18.
- Flemings Lysozym 11.
- Flexnerbacillen, bakteriophages Lysin gegen 16.
- Flockungsreaktionen,  
— Tuberkulose und 125.  
— Wassermannreaktion und 456.
- Flußwasser, Bakterienlysine im 7, 17, 18.
- Freund-Caminer, Carcinomreaktion 534 ff.
- Frosch *Micromyces peripneumoniae contagiosae bovis* 281.
- Fruchtwassertoxizität bei Eklampsie 499.
- Frühmilch und ihre antigenen Eigenschaften 515.
- Gastrotoxine und *Ulcerosum* 569.
- Geflügelcoccidiose 326.
- Geißeln der Coccidien 305.
- Gewebsextrakte aus tuberkulösen Herden, Komplementbindungsversuche 159.
- Globulin-Albuminverhältnis (im Serum) im Verlauf der Tuberkulose 144.
- Goussia 314.
- Greisenalter, Tuberkelbacterienagglutination im 110.
- Hammelhämolysine, heterogenetische 452.
- Hämoglobinurie, paroxysmale,  
— Autohämolysinbildung 464.  
— Kältehämolysine und 464, 465.  
— Syphilis und 464, 465.  
— Wassermannreaktion und 456.
- Hämolysine (Hämolyse) 425, 444.  
— Heterogenetische 452.  
— Krankheitsprozesse durch 462, 463.
- Hämolytische Sera, Wirkungen im Tierkörper 457 ff.
- Harneiwkörper, Differenzierung, biologische, Natur und Herkunft 553 ff.
- Harnorgane, Hetero- und Isoantagonismus bei infektiösen Erkrankungen der 5.
- Hasencoccidiose 318.
- Hautkrankheiten, Tuberkulosekomplementbindung bei 143.
- Hefekulturen, autolytische Enzymwirkungen bei 6.
- Hepatotoxine und ihre Wirkungen mit Berücksichtigung der Haupt- und Nebenwirkungen der Cytotoxine 457 ff.  
— Funktionsstörungen der Leber durch 552.  
— Hämatoxische Nebenwirkung 548.  
— Leberschädigungen durch 548, 549.  
— Nierenschädigungen 550.  
— Nucleoproteide der Leber und deren Antisera 550.  
— Wirkung auf Leber und Niere 550.  
— Nutzenanwendung der experimentell ermittelten Tatsachen für die Probleme der Pathologie 552.  
— Organspezifität gegenüber homo- und heterologen Tierspezies 551.  
— Spezifität 550.  
— Stoffwechselstörungen 552.
- Herelle, de, s. Bakteriophagie.
- Heteroantagonismus von Bakterien bei infektiösen Erkrankungen der Harnorgane 5.
- Hitzeprecipitation 434.
- Hodenaufschwemmungen (-extrakte),  
— Sterilisierung weiblicher Tiere durch Vorbehandlung mit 488.  
— Toxizität bei Tieren des gleichen und des anderen Geschlechts 488.
- Hogh-Cholera, Lysine gegen 16.
- Holländer, Übersichtungsprobe bei Tuberkulose 124.
- Hühnereier, organspezifische Struktur der 493.
- Hühnertyphose,  
— Immunisationswirkungen der „Bakteriophagen“ bei 76.  
— Immunisierungsversuche d'Herelles mit den „Bakteriophagen“ 79.  
— Lysine gegen Bakterien der 17.
- Hühnertyphose,  
— Seuchenverlauf, unter Einfluß der „Bakteriophagen“ 77, 78.
- Hundecoccidiose 331.
- Immunität (Immunisierung)  
— Bakteriophagie und 73.  
— Beschälseuche 266.  
— Parenterale Eiweißzufuhr und 403, 404, 423.
- Immunsera, Antigennachweis bei Tuberkulose mittels verschiedener 146 ff.
- Infektionskrankheiten,  
— Entstehungsmöglichkeit spezifischer Antigene bei 438, 439, 440.  
— Immunisierungsversuche d'Herelles bei 79.  
— Immunitätswirkungen der „Bakteriophagen“ bei 73, 76, 78.  
— Leukocytenantisera bei 470, 471.
- Influenzabacillus und das Koch-Weekssche Bacterium (s. a. Koch-Weeks) 350.
- Innersekretorische Störungen, serotherapeutische Beeinflussung durch Organocytoxine 567.
- Isoantagonismus, Hetero- und, bei infektiösen Erkrankungen der Harnorgane 5.
- Isoantikörper, (-lysine und -agglutinine) 463.  
— Anämie und 465.  
— Blutspenderauswahl bei Transfusion und 466, 467.  
— Diagnostische Verwertung 465.  
— Transfusionsschock 465, 466.
- Isospermatoxine 485.
- Isospora 330.  
— Epidemiologische Verbreitung 337.  
— Menscheninfektion mit 334.  
— Stuhluntersuchungen(-befunde) 335 ff.  
— Übertragungsweise 339.
- Kanalwasser, Bakterienlysine im 18.
- Kaninchencoccidiose 314.
- Kältehämolysine 464, 465.
- Karzinomreaktionen s. Tumorangene.
- Katzenccoccidiose 331.

- Keimplasma,  
 — Männliches, und seine biologische Sonderstellung 482.  
 — Weibliches und seine Sonderstellung (Fischrogen und Vogeleier) 491.  
 — — Biologie beim Menschen 498.
- Koch, R., Tuberkelbacillen-Agglutinationsverfahren 106.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus 350.
- Agglutinationsversuche 375.  
 — Ammenwachstum 362.  
 — — Abgetötete Keime auf bluthaltigen und auf hämoglobinfreien Nährmitteln 366, 367.  
 — — Art der Ammen 367.  
 — — Blutnährböden und blutfreie Nährböden mit lebenden Ammen 364.  
 — — Erklärungsversuche 368.  
 — — Technik 363.  
 — — V- und X-Körper 368 ff.  
 — — Verwertung zur Differentialdiagnose hämoglobinophiler Keime 362.  
 — Atiologie 351.  
 — Bakteriologisches 353.  
 — Chemische Leistungen 372.  
 — Dauerträgetum in bezug auf das Koch-Weekssche Bacterium 387.  
 — Entstehung von Koch-Weeks- und Influenza-epidemien 389.  
 — Epidemiologie der Koch-Weeks- Bindehautentzündung 382.  
 — — Alter 385.  
 — — Bacillenträger 387.  
 — — Bekämpfung 388.  
 — — Entstehung der Krankheit 382, 389.  
 — — Geschlecht 385.  
 — — Jahreszeitliches Vorkommen 384.  
 — — Klinisches 388.  
 — — Übertragung des Keimes 385.  
 — — Verbreitung der Krankheit 382.
- Koch-Weekssche Epidemiologie, Zusammenhang von Koch-Weeks- und Influenza-Epidemien 389.  
 — Färbbarkeit der Keime 353.  
 — Gestalt der Keime 353.  
 — Gruber-Widalsche Reaktion mit beiden Stämmen bei sicheren Influenza- und sicheren K.-W.-Kranken 376.  
 — Inhaltsübersicht 350.  
 — Kolonieform 373.  
 — Kulturasstriche 355.  
 — Literatur 391.  
 — Nährmittelsprüche 358.  
 — — Agargehalt 358.  
 — — Hämoglobin 359.  
 — — Optimale Nährböden, Erklärungsversuche 360.  
 — — Seröse Flüssigkeiten 358.  
 — Normalagglutination 375.  
 — Präcipitationsversuche 376.  
 — Sekretausstriche 353.  
 — Serodiagnostik 374.  
 — Temperatur und Wachstum 371.  
 — Tierversuche mit Koch-Weeks-Bakterien u. aus dem Auge gezüchteten Influenzabacillen 376.  
 — — Augeninfektionen 379.  
 — — Bindehautinfektionen 379.  
 — — Glaskörper- und Hornhautimpfungen bei Kaninchen 381.  
 — — Subcutane, intravenöse und intraperitoneale Impfungen 376.  
 — — Vorderkammerimpfungen bei vorher nicht geimpften Kaninchen sowie bei Tieren nach überstandener Infektion 381.  
 — Übertragung des Koch-Weeksschen Keimes bei Epidemien 385.  
 — — Dauerträgetum 387.  
 — — Direkte 387.  
 — — Indirekte 385.
- Kohlensäure, Tuberkelbacillenzertürmung zu Agglutinationsversuchen durch 119.
- Komplementbindung (bzw. -ablenkung),  
 — Beschälseuche (s. a. diese) 240.  
 — Lepra und (s. a. Serodiagnostik) 103.  
 — Lungenseuche des Rindviehs 287.  
 — Organantigene und 424, 425, 426.  
 — Tuberkulose und (s. a. Serodiagnostik) 126.
- Konglutination, Tuberkulose und 119.
- Konstitutionsspezifität 437, 438.
- Koryza, Lysine bei 12.
- Kurpjuweit s. Conradi.
- Lebercoccidiose beim Menschen 328.
- Leberdistomatose, Antigene, diagnostisch nachweisbare bei 440.
- Leberschädigungen, Hepatoxine und 548, 549.
- Léger und Reichenow, Cocci-dien-Bestimmungsschlüssel nach 309.
- Leichensera, Wassermannreaktion (Komplementbindung) mit 141.
- Leitungswasser, Bakterien-lysin in 17, 18.
- Lepra  
 — Fettantikörper bei 189.  
 — Leukocytenantiserum bei 470.  
 — Serodiagnostik (s. a. diese) 103.  
 — Wassermannsche Reaktion bei 185.
- Leprobacillen, verwandtschaftliche Beziehungen zu den übrigen Säurefesten im Komplementbindungsversuch 188.
- Leukämie, leukotoxische Sera bei 470.
- Leukocytococcideae 310.
- Leukotoxine und leukotoxische Antikörper 468.  
 — Therapeutische Verwertung 469 ff.
- Leukozyten, Unterscheidung der verschiedenen Formen auf biologischem Wege 470.
- Lipoidbindungsreaktion, Beschälseuche (s. a. diese) 253.
- Lipoide und Fette der Tuberkelbacillen, Wirkung im Komplementbindungsversuch 137.



- Lipoidausflockungsreaktionen, Hämolyse, heterogenetische und 455.
- Lipoidpräzipitation bei Beschälseuche (s. a. diese) 263.
- Literatur,  
 — Bakteriophagie 97, 610.  
 — Beschälseuche 267.  
 — Occidienforschung 342.  
 — Koch-Weckssches Bakterium und der Pfeifferische Influenzabacillus 391.  
 — Lungenseuche des Rindviehs 291.  
 — Organantigene, ihre Spezifität und Bedeutung für Fragen der menschlichen Pathologie 570.  
 — Serodiagnostik (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung) bei Tuberkulose und Lepra 199.
- Löcher, sterile in Bakterienrasen unter Einwirkung bakteriophager Lysin (s. a. Taches) 27, 49, 50.
- Lochialsekret, Colilysine im 16.
- Lungenseuche des Rindviehs 281.  
 — Agglutination 288.  
 — Allergische Reaktionen 289.  
 — Anatomische Veränderungen 285.  
 — Ätiologie 281.  
 — Benennungen der Krankheit 281.  
 — Diagnose 286.  
 — Geschichte 281.  
 — Inkubationsstadien 284.  
 — Intrauterine Übertragung 284.  
 — Komplementablenkung 287.  
 — Literatur 291.  
 — *Micromyces peripneumoniae bovis contagiosa*, Frosch 281.  
 — Präzipitation 287.  
 — Schutzimpfung 289.  
 — Serologie 287.  
 — Symptome 284.  
 — Übertragung 283.  
 — Verlauf 284.  
 — Veterinärpolizeiliche Bestimmungen 291.  
 — Züchtung des Erregers 282.
- Lysin, bakteriophages,  
 — Abgestorbene Bakterien, Fortzüchtung des Lysins aus dens. 38, 600.  
 — Absprengungstheorie Jacobsthal's 89.  
 — Adsorption, unspezifische (physikalische) durch 603, 607.  
 — Alkaliwirkungen auf 56.  
 — Antagonistische Wirkung von Bakterien auf die Lysinbildung 597, 598.  
 — Antigenwirkung 49.  
 — Antisera (Antilysin, s. a. dieses) 66.  
 — — Gewinnung 608.  
 — — Spezifität 606.  
 — — Wirkungsweise 607.  
 — Austitrierung d. Plattenverfahren u. Dilutionsmethode 31, 598, 599.  
 — Autolysine von Conradi und Kurpjuweit in Kulturen der Typhus-Coli-gruppe und die Frage ihrer Identität mit dem Lysin 592.  
 — Bakterien in ihren Beziehungen zum Lysin 37, 598.  
 — Bakterienschädigungen und Bildung von 42.  
 — Bakterienveränderungen und Veränderung der Kolonien, Kulturen u. Nährböden durch 25, 26, 49, 50, 59, 605, 606.  
 — — Antitoxinbildung (Antilysinbildung) 61.  
 — — Auflösung 59, 60.  
 — — Agglutinabilität 60, 61.  
 — — Biologische Veränderungen 60ff., 66.  
 — — Flatterformen Gilde-meisters 8, 29, 30, 63, 64.  
 — — Glasige Kolonien Tworts 60.  
 — — Lysinogene Keime 60, 61ff.  
 — — Mischkulturen d'Herelles 61, 64.  
 — — Morphologische Veränderungen 65.  
 — — Resistenzerscheinungen 60, 61ff., 605, 606.  
 — — Rötung von Nährböden 60.  
 — — Schleimiges Wachstum 65, 606.  
 — — Sekundäre Stämme d'Herelles 60, 61.
- Lysin, bakteriophages,  
 — Bakterienveränderungen  
 — — Taches viérges (sterile Löcher in Bakterienrasen) 27, 49, 50.  
 — Bakteriophagentheorie d'Herelles 83ff.  
 — Befunde außerhalb des Organismus (Boden, Fluß- und Kanalwasser usw.) 7, 17, 18.  
 — Bildung dess. und verschiedene sie begründende Momente 20, 21, 22, 39, 58, 597.  
 — — Spontane Lysinbildung in Kulturen 24.  
 — Bindung dess. an Bakterien (Affinität zu Bakterien) 46, 600.  
 — Bouillonfiltration und Lysin-gewinnung 595.  
 — Capillarsteigversuch mit 53.  
 — Charakterisierung (Nachweis) des Lysins 82.  
 — Chemikalien und ihr Einfluß auf Bildung (Wirkung usw.) von 41, 44, 56, 58, 604.  
 — Cholerastühle (-kulturen) und 594.  
 — Desinfektionsmittel und ihre Einwirkung auf 57.  
 — Diffusion der Teilchen durch Agarschichten 52.  
 — Dilutionsmethode zur Austitrierung von Lysin 598, 599.  
 — Duodenalsaft, bakteriolytische Wirkung 596.  
 — Einheit der Bakteriophagen 45, 48.  
 — Elementarbakteriophagen (Bail) 50.  
 — Entstehung aus den Bakterien 87.  
 — Enzyme, bakteriolytische, in flüssigen Bakterienkulturen 592.  
 — Fehlerquellen beim Arbeiten mit Lysin 34, 595.  
 — Fermente, bakteriolytische 3, 11, 592.  
 — Fermenttheorie 86, 609.  
 — Filtration und unspezifische Adsorption 51, 603.  
 — Filtration von Bakterien und ihr Einfluß auf die Bildung von 20, 51.

- Lysin, bakteriophages,  
 — Filtrierbares (infektiöses) Virus und seine Wesensverschiedenheiten gegenüber dem Bakteriophagen 610.  
 — Flemings Lysin 11.  
 — Fluornatriumlösung und ihr Einfluß auf Lysine 604.  
 — Fortzüchtung dess. 37.  
 — Fundorte 15, 17, 594.  
 — Gelatine und ihr Einfluß auf die bakteriophage Wirkung 599.  
 — Gewinnung aus Bakterien allein 19.  
 — — Fehlerquellen 34, 395.  
 — — Methodik 24.  
 — Glycerin und seine Einwirkung auf das 57.  
 — Größe der Lysinteilchen 51.  
 — Hitzeresistenz verschiedener Lysine 603, 607.  
 — Immunisierungsversuche d'Herelles mit den „Bakteriophagen“ 79.  
 — Immunitätswirkungen 73.  
 — Katalysatoretheorie 609.  
 — Konservierung 36.  
 — Konzentration und Mengenverhältnisse in ihrer Bedeutung für die Wirkung des Lysins 598.  
 — Kulturreinigung zur Gewinnung und Fortführung des Lysins 37.  
 — Kulturmedien und ihr Einfluß auf Wirksamkeit und Fortzüchtung von 43, 44.  
 — Lebewesentheorie hinsichtlich der Bakteriophagen 2, 10, 11, 83 ff., 608, 609.  
 — Literatur 97, 610.  
 — Mechanismus der Bakterienauflösung 593.  
 — Mischbakteriophagen 45, 50.  
 — Nachtrag 592 ff.  
 — Nachweis 25.  
 — — Auftropfverfahren 28.  
 — — Aussaat von Filtrat-Bakteriengemischen auf flüssigen und festen Nährböden 27.  
 — — Bakterienbeschädigungen (s. a. weiter oben in dieser Rubrik: Bakterienveränderungen) 25, 26, 29, 30.
- Lysin, bakteriophages,  
 — — Nachweis,  
 — — Bestreichung des Agarnährbodens mit Filtrat von der Bakterienaussaat 29.  
 — — Flutterformen 8, 29, 30, 63, 64.  
 — — Gelatineversuch 30.  
 — — Mikroskopischer 31.  
 — — Mischungsverfahren 29.  
 — — Taches vièrges (sterile Löcher) in den Nährböden 27.  
 — — Tierversuch 30.  
 — — Twortsches Phänomen 30.  
 — Natur dess. 82, 608.  
 — Opsoninwirkung des 48.  
 — Pankreastrepsin, bakteriolytische Wirkung 596.  
 — — Immunisatorische Bedeutung dess. bei kranken Menschen und Tieren 608.  
 — Physikalische Eingriffe und ihre Wirkung auf Bildung und Verhalten von 51 ff., 53.  
 — Plattenmethode zur Auszählung von Lysin 598, 599.  
 — Polyvalente Lysine 45, 46.  
 — Pyocyaneuskulturen (Pyocyanase) und 594, 595.  
 — Resistenz von Bakterienarten gegen die Fortzüchtung des 38.  
 — Säureempfindlichkeit 56, 604.  
 — Schicksal im Organismus (Verteilung, Elimination, Wirksamkeit in vivo) nach experimenteller Applikation 58, 59, 605.  
 — Schlangengifte, Lysingewinnung durch Behandlung von Bakterien mit dens. 595.  
 — Schubweise Bildung von 41.  
 — Spezifität (und Einheit) des 45.  
 — Splittertheorie Bails 88.  
 — Stark- bzw. schwach wirkende Lysine und ihre Gewinnung 601.  
 — Taches vièrges 27, 49, 50.  
 — — Dunkle Löcher 602.  
 — — Pyocyaneuskulturen 601.
- Lysin, bakteriophages,  
 — Teilbakteriophagen (Bail) 43, 50, 51.  
 — Temperatureinflüsse auf die Bildung und das Verhalten von 43, 53 ff.  
 — Therapeutische Versuche mit 80, 607.  
 — — Nachteile von Lysininjektionen 82.  
 — Turros Lysine aus Preßsäften in Organen und Geweben 11, 596.  
 — Ultraviolettbestrahlungen und ihre Einwirkung auf 56.  
 — Umzüchtungen, Qualitäts- und Variabilitätsänderungen 37, 47.  
 — Vermehrung (Wachstum, Konzentration) von Bakterien und Fortzüchtung (Bildung) von 39, 40 ff.  
 — Wasserstoffionenkonzentration und ihr Einfluß auf Lysine 604.  
 — Wirksamkeitsdauer 53.  
 — Wirksamkeitssteigerung 33.  
 — — Fortzüchtung 38.  
 — Zentrifugieren der Lysinpartikel 52, 53.
- Magengeschwür, Gastrotoxine und 569.  
 Makrogameten der Coccidien 307.  
 — Form und Bau 308.  
 Malaria, Tuberkulosekomplementbindung bei 143.  
 Marmorek, Antigennachweis im Serum Tuberkulöser 147.  
 Mäusecoccidiose 324.  
 Mäusetyphusbacillen, Lysine gegen 16.  
 Meerschweinchencoccidiose 325.  
 Meerwasser, Bakterienlysine in 18.  
 Meinicke's Flockungsreaktion bei Tuberkulose 125.  
 Menschencoccidiose 333.  
 — Eimeriainfektionen 328.  
 — Epidemiologische Verbreitung 337.  
 — Isosporainfektion 334.  
 — Klinische Erscheinungen 338.  
 — Übertragungsweise (Verbreitung) 339.  
 Merozoiten der Coccidien 306, 307, 310.

- Methylkoholextraktantigen aus Tuberkelbacillen nach Boquet und Nègre, Komplementbindungsversuche 164.
- Michaelis, Säureagglutination der Tuberkelbacillen nach 119.
- Micromyces peripneumoniae bovis, Frosch 281.
- Übertragung, künstliche 283.
- Züchtung 282.
- Mikrogameten der Coccidien 308.
- Mikrogametocyten der Coccidien 307.
- Milcheiweißkörper und ihre Biologie 508.
- Antigene Eigenschaften 509.
- Differenzierung 509.
- Säuglingsernährung und 516 ff.
- Millers Antigen, Komplementbindung bei Tuberkulose mit 155.
- Milzbrandbacillen, Spontankörperlyse von 3.
- Mischbakteriophagen 45, 50.
- Much, Partialantigene, Komplementbindungsversuche 166.
- Nebennierencytotoxine 563, 564.
- Nègre s. Boquet.
- Nephrolysine und ihre Beziehungen zu Problemen d. Nierenpathologie 553.
- Anaphylaktisierung des Organismus durch körpereigenes Nierengewebe 559.
- Autonephrolysine 558.
- Harneiweißkörper, Differenzierung, Natur und Herkunft 553.
- Heteronephrolysine 557.
- Isonephrolysinbildung 558, 559.
- Lipoidartige Komponente der Nierenantigene 555.
- Neurotoxische Komponente 557, 558.
- Niereneiweißkörper, Differenzierung gegenüber Harn- und Serumweiß 554 ff.
- Nutzenwendung der tierexperimentellen Ergebnisse auf die menschliche Pathologie 556, 560.
- Nephrolysine, Spezifische Wirkungen 557.
- Toxizität 557.
- Urämie 558.
- Neurotoxine, Nachweis auf tierexperimentellem Wege und Wirkungsweise 561 ff.
- Nierencoccidiose der Gänse 327.
- Niereneiweißantigene, Differenzierung, biologische 553 ff.
- Nierenschädigungen durch Hepatotoxine 550.
- Nucleoproteide der Leber und deren Antisera, Wirkung auf Leber und Niere 550.
- Ophthalmie, sympathische, Uveaeiweißantigene und 478 ff.
- Opsonischer Index, — — Bakteriophagie und 48.
- — Tuberkulose und (Beziehungen des Index zu den Seroreaktionen) 184.
- Organantigene und deren biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen 397.
- Abderhaldens Abwehrfermente und parenterale Eiweißverdauung 401, 414.
- Abwehrkräfte des Organismus zur Beseitigung der parenteral zugeführten Eiweißantigene und Schicksal der Eiweißkörper 408 ff.
- Agglutinine 423.
- Amyloidspezifität, konstitutionelle 439.
- Anaphylaxie 417, 418, 429.
- Antigene Eigenschaften der Eiweißkörper und ihre Grundlagen 433.
- — Veränderungen ders. durch chemische und physikalische Eingriffe 433, 434.
- Antiserumanaphylaxie Friedbergers (primäre Toxizität der Antisera) 430, 460.
- Antispezifität 432.
- Arzneiidiosynkrasien 439.
- Organantigene usw., — Augenantigene und ihre organspezifische Struktur 472.
- — Nutzenwendung auf Probleme der menschlichen Augenpathologie 476, 478.
- Autohämolysinbildung bei proxymaler Hämoglobulinurie 464.
- Autoimmunisierung des Organismus unter dem Einfluß von (parasitären) Krankheitsprozessen 438, 439, 440.
- Autolysine 463.
- Autospermatotoxine 485.
- Bakteriolyse 423, 424.
- Casein und Caseinantisera 511.
- Coctolactosera 512, 513.
- Colostrum 515.
- Corpus-luteum-Antigene und Corpus-luteum-Antisera 506 ff.
- Cytolyse (Cytolysine) 424, 425, 444.
- Cytotoxische Sera, organspezifische Wirkungen 457.
- Echinokokkeninfektion, diagnostisch nachweisbare Antigene 440.
- Eidotterantigene 494.
- Eiklarantigene 496.
- Eiweißdifferenzierungsmethoden 419, 422, 427 ff., 431, 432.
- — Anaphylaxie 430.
- — Ausflockungsphänomene hammelhämolytischer Immunsera (heterogenetischer Antisera) 455.
- — Harneiweißkörper 553.
- — Milcheiweißkörper 509.
- — Niereneiweißantigene 553.
- — Spermaeiweiß 482, 483.
- Eiweißverdauung, enterale und parenterale 403 ff.
- Eklampsiefrage 498 ff.
- Erythrocyten, strukturelle Unterschiede verschiedener Gruppen ders. 463.
- Erythrocytenantigene und Organantigene d. homologen Tierspezies 448 ff.
- Erythrocytenspezifität bei verschiedenen Tieren 445, 446.

- Organantigene usw.,  
 — Fischrogen und seine organspezifische Struktur 492.  
 — Gastrottoxine und Ulcus rotundum 569.  
 — Hammelhämolyse, heterogenetische 452.  
 — Hämoglobinurie, paroxysmale,  
 — — Autohämolysebildung 464.  
 — — Wassermannreaktion 456.  
 — Hämolyse (Hämolyse) 425, 444.  
 — — Heterogenetische 452.  
 — — Krankheitsprozesse durch Hämolyse 462, 463.  
 — Hämolytische Sera, Wirkungen im Tierkörper 457 ff.  
 — Hepatotoxine und ihre Wirkungen mit Berücksichtigung der Haupt- und Nebenwirkungen der Cytotoxine (s. a. Hepatotoxine) 547 ff.  
 — Heterogenetische (heterophile) Antikörperbildung 446, 453.  
 — Hitzepräzipitine 434.  
 — Hodenextrakte und ihre Toxizität bei Tieren des gleichen und des anderen Geschlechts 488.  
 — Immunisatorische Umstimmung des Organismus nach parenteraler Eiweißzufuhr und Methoden zu ihrem Nachweis 423.  
 — Immunität (bakterielle, antitoxische) und parenterale Eiweißverdauung 403, 404.  
 — Immunpräcipitine, Art-spezifität 419.  
 — Infektionskrankheiten und ihre Behandlung mit leukotoxischem Serum 470, 471.  
 — Innersekretorische Störungen und ihre serotherapeutische Beeinflussung durch Organ-cytotoxine 567.  
 — Isolysine (-agglutinine) 463.  
 — — Diagnostische Verwertung 465.  
 — Isospermotoxine 485.  
 — Kältehämolyse 464, 465.
- Organantigene usw.,  
 — Keimplasma, männliches, und seine biologische Sonderstellung 482.  
 — Keimplasma, weibliches, und seine Sonderstellung 491.  
 — — Biologie beim Menschen 498.  
 — Komplementbindungsmethode 424, 425, 426.  
 — Konstitutive Spezifität 437, 438.  
 — Krankheiten (parasitäre), Entstehungsmöglichkeit spezifischer Antigene bei dens. 438, 439, 440.  
 — Lactoserum 509, 511, 513.  
 — Leberdistomatose, diagnostisch nachweisbare Antigene 440.  
 — Leukämiebehandlung, serologische 470.  
 — Leukotoxine und leukotoxische Antikörper 468.  
 — — Therapeutische Verwertung 469 ff.  
 — Leukocytenformen und ihre Unterscheidung durch biologische Methoden 470.  
 — Linsenantigene und ihre organspezifische Struktur 473.  
 — — Nutzanwendung der tierexperimentellen Ergebnisse auf die Probleme des Altersstars 476 ff.  
 — Lipoidausflockungsreaktionen und ihre Beziehungen zu heterogenetischem Hämolyse 455.  
 — Literatur 570.  
 — Milcheiweißkörper 508.  
 — — Beziehungen zur Säuglingsernährung 516 ff.  
 — Molkenproteine 513.  
 — Nebennieren-Cytotoxine 563, 564.  
 — Nephrolysine und ihre Beziehungen zu den Problemen der Nierenpathologie (s. a. Nephrolysine) 553.  
 — Neurotoxine, Nachweis auf tierexperimentellem Wege und Wirkung 561 ff.
- Organantigene usw.,  
 — Ophthalmie, sympathische, und Uveaeiweißantigene 478 ff.  
 — Organextrakte und ihre Toxizität 486, 487.  
 — Organspezifität 432, 442 ff.  
 — Organzellen aus geschlossenen Organverbänden, Immunisierungsversuche 543.  
 — — Gastrottoxine und Ulcus rotundum 569.  
 — — Hämolytische Komponente der Antisera 545.  
 — — Hepatotoxine und ihre Wirkungen mit Berücksichtigung der Haupt- und Nebenwirkungen d. Cytotoxine (s. a. Hepatotoxine) 547 ff.  
 — — Innersekretorische Störungen und ihre therapeutische Beeinflussung durch Organcytotoxin-Antisera 567.  
 — — Nebennieren-Cytotoxine 563, 564.  
 — — Nephrolysine und ihre Beziehungen zu Problemen der Nierenpathologie (s. a. Nephrolysine) 553.  
 — — Neurotoxine, Nachweis auf tierexperimentellem Wege und Wirkungsweise 561 ff.  
 — — Ovarialantikörper 567.  
 — — Pankreas-Cytotoxine und Antikörper, Beziehungen zum Diabetes 668.  
 — — Schilddrüsen-Cytotoxin 565.  
 — — Schwierigkeit der Gewinnung spezifischer Antisera und der Differenzierung der verschiedenen Antigene 544 ff.  
 — Ovarialantikörper 567.  
 — Pankreas-Cytotoxine und Antikörper, Beziehungen zum Diabetes 668.  
 — Parenterale Eiweißzufuhr (-verdauung) und Reaktionen des Organismus gegen dies. 403 ff.

- Organantigene usw.,  
 — Parenterale Eiweißzufuhr u. Reaktionen des Organismus geg. dies.,  
 — — Ablauf der Eiweißaufspaltung von der Einspritzung bis zum Auftreten nachweisbarer Reaktionsprodukte 416 ff.  
 — — Agglutinine 423.  
 — — Antiserumanaphylaxie Friedbergers 430.  
 — — Artspezifität 419.  
 — — Bakteriolyse 423, 424.  
 — — Cytolyse 425.  
 — — Hämolyse 425, 444.  
 — — Immunisatorische Umstimmung des Organismus und Methoden zu ihrem Nachweis 423.  
 — — Immunitätsherbeiführung 418.  
 — — Präcipitine 419, 423.  
 — — Reaktionsprodukte und die Möglichkeit ihres Nachweises 417.  
 — — Schicksal der zugeführten Eiweißkörper 413 ff., 417.  
 — — Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) 417, 418, 429.  
 — — Verwandtschaftsspezifische Reaktionen 420, 421.  
 — Pfeifferscher Versuch 424.  
 — Präcipitine 419.  
 — Röntgenleukotoxine 470.  
 — Schilddrüsen-Cytotoxin 565.  
 — Schwangerschaftstoxikosen 498.  
 — Spermaantigene u. ihre Beziehungen zu d. übrigen Organantigenen des homolog. Organismus 484.  
 — Spermaeiweiß, forensische Differenzierung 482, 483.  
 — Spermatoxine und spermatoxische Antikörper 483.  
 — Spezifität der Antigene, ihre Formen und Grundlagen 432 ff.  
 — — Amyloidspezifität, konstitutionelle 439.  
 — — Artspezifität 432.  
 — — Entstehungsmöglichkeit spezifischer Antigene bei (parasitären) Krankheiten (Autoimmunisierung) 438, 439, 440.
- Organantigene usw.,  
 — Spezifität der Antigene,  
 — — Erythrocytenspezifität bei verschiedenen Tieren 445.  
 — — Konstitutive Spezifität 437, 438.  
 — — Organspezifität 432.  
 — — Strukturspezifität (Organ-, Konstitutions-, Zellspezifität) 432, 442.  
 — — Zellspezifität 432, 442, 443.  
 — — Zustandspezifität 435 ff.  
 — Sterilisierung des weiblichen Organismus durch Vorbehandlung mit Sperma- und Hodenaufschwemmungen 488.  
 — Syncytiotoxine und Syncytiolyse 501, 502.  
 — Syphilis und paroxysmale Hämoglobinurie 464, 465.  
 — Transfusionen, Blutspenderauswahl 466, 467.  
 — Transfusionsschock und Isoantikörper 465, 466.  
 — Tumorantigene bei benignen und malignen Geschwülsten 518.  
 — — Abderhaldens Carcinomreaktion 536, 537.  
 — — Anaphylaktische Reaktionskörper bei Carcinomkranken 528 ff.  
 — — Artcharakter der Tumoren 521, 524.  
 — — Autoimmunisierung des erkrankten Organismus 526.  
 — — Biochemische Struktur des Carcinomgewebes und Verhalten der Tumorzellen gegen physikalische und chemische Einflüsse 527.  
 — — Carcinolytische und hemmende Stoffe im Serum Krebskranker und in normalem Serum 532, 533, 534.  
 — — Freund-Kaminers Reaktion und ähnliche biologische Wirkungen des tierischen und menschlichen Serums 534 ff.
- Organantigene usw.,  
 — Tumorantigene,  
 — — Hämolyse bei Carcinomatösen 525, 532.  
 — — Kachexie und Tumorstoffwechsel 525, 532, 533.  
 — — Magensaft Carcinomatöser, Immunisierungsversuche mit dems. 527.  
 — — Neoplasma und Organismus des Tumorträgers 519.  
 — — Organspezifische Struktur 522.  
 — — Parasitismus der malignen Tumoren 520, 524.  
 — — Serodiagnostik der Tumoren 523, 526, 527.  
 — — Therapeutische Beeinflussung maligner Tumoren 537 ff.  
 — Uvaeiweißantigene und sympathische Ophthalmie 478 ff.  
 — Vaterschaftsfeststellung, serologische 467.  
 — Verwandtschaftsspezifische Reaktionen 420, 421.  
 — Vogeleier und ihre organspezifische Struktur 493.  
 — Wassermannreaktion 456.  
 — Zellspezifität 432, 442, 443.  
 — Zustandspezifität 435 ff.  
 — Zweck und Ziel der Abhandlung 399.
- Organextrakte, Toxizität der 486, 487.  
 Organspezifität 432, 442 ff.  
 Organzellen aus geschlossenen Organverbänden, Immunisierungsversuche (s. a. unter „Organantigene“) 543.  
 Osteomalacie, therapeutische Beeinflussung durch Ovarialantikörper 567.  
 Ovarialcytotoxine (-antikörper) 567.
- Pankreas-Cytotoxine u. -Antikörper, Beziehungen zu Diabetes 668.  
 Pankreastrepsin,  
 — Bakteriolytische Wirkungen 596.  
 — Immunisatorische Bedeutung bei kranken Menschen und Tieren 608.  
 Paraf s. Debré.

- Paratyphus, bakteriophages Lysin bei 15, 16.
- Parenterale Eiweißzufuhr und Reaktionen des Organismus gegen dies. (s. a. Organantigene) 403 ff.
- Ablauf der Eiweißaufspaltung von der Einspritzung bis zum Auftreten nachweisbarer Reaktionsprodukte 416 ff.
- Agglutininbildung (-verdauung) und Reaktionen des Organismus gegen dies. 423.
- Antiserumanaphylaxie Friedbergers 430, 460.
- Artspezifität 419.
- Bakteriolyse 423, 424.
- Cytolyse 425.
- Hämolyse (Hämolyse, s. a. Hämolyse) 425, 444.
- Immunisatorische Umstimmung des Organismus und Methoden zu ihrem Nachweis 423.
- Immunitätsherbeiführung 418.
- Präcipitine 419, 423.
- Reaktionsprodukte und die Möglichkeit ihres Nachweises 417.
- Schicksal der zugeführten Eiweißkörper 413 ff., 417.
- Überempfindlichkeit (Anaphylaxie, s. a. diese) 417, 418, 429.
- Verwandtschaftsspezifische Reaktionen 420, 421.
- Partialantigene nach Much, Komplementbindungsversuche 166.
- Peripneumonie des Rindviehs (s. a. Lungenseuche) 281.
- Peritonealexsudat, Lysine gegen Colibacillen bei Meerschweinchen im 18.
- Petroff, A. S., Tuberkelbacillenextraktantigen und Komplementbindungstechnik 163.
- Pestbacillen, Lysine gegen 16.
- Pfeifferscher Influenzabacillus und Koch-Weckssches Bakterium (s. a. Koch-Wecks) 350.
- Pfeifferscher Versuch 424.
- Pferdeseuche, venerische (s. a. Beschälseuche) 233.
- Placenta, Eklampsie und 500, 504.
- Plattenverfahren, bakteriophages Lysin, Austitrieren durch das Plattenverfahren 598, 599.
- Pleuropneumonia contagiosa bovum (s. a. Lungenseuche) 281.
- Pneumokokken, Verschwinden in älteren Bouillonkulturen 2.
- Polmonera (s. a. Lungenseuche) 281.
- Polyneuritis infectiosa der Pferde (s. a. Beschälseuche) 233.
- Präcipitation, — Beschälseuche 260.
- Lepra und (s. a. Serodiagnostik) 103.
- Lungenseuche des Rindviehs 287.
- Tuberkulose und (s. a. Serodiagnostik) 120.
- Präcipitinbildung, parenterale Eiweißzufuhr und 419.
- Prodigosusbacillen, Enzyme, bakteriolytische in Kulturen von 592.
- Proteusbacillen, — Enzyme, bakteriolytische, in Kulturen von 592.
- Lysine gegen 16.
- Pseudoruhrbacillen, bakteriophages Lysin gegen 16.
- Pyocyanase, Bakteriophagen in 595.
- Pyocyanus, Lysine gegen 17.
- Pyocyanuskulturen, — Bakteriophages Lysin in Pyocyanase und 594, 595.
- Enzyme, bakteriolytische, in Kulturen von 592.
- Taches vièrges bei 601, 602.
- Rattencoccidiose 324.
- Reichenow s. Léger.
- Rinder, — Barbonekrankheit der, s. Barbone.
- Coccidiose der 319.
- Lungenseuche der (s. a. Lungenseuche) 280.
- Röntgenleukotoxine 470.
- Ruhr, — Bakteriophagie (s. a. diese, bei 2, 10, 15, 16.
- Immunitätswirkungen der „Bakteriophagen“ bei 74.
- Ruhr, — Therapeutische Injektionen der „Bakteriophagen“ bei 80.
- Sachs-Georgis Ausflockungsreaktion, Beschälseuche 252.
- Salvarsanbehandlung, Beschälseuche 266.
- Säuglingsernährung, Milcheiweißkörper und 516 ff.
- Säureagglutination der Tuberkelbacillen nach Michaelis 119.
- Säurefesteste Bakterien, — Differenzierung im Agglutinationsversuch 113.
- Differenzierung im Komplementbindungsversuch 126 ff.
- Leprabacillen und, verwandtschaftliche Beziehungen im Komplementbindungsversuch 188.
- Schafcoccidiose 321.
- Schankerseuche der Pferde (s. a. Beschälseuche) 233.
- Schilddrüsen-Cytotoxin 565.
- Schizonten der Coccidien 307.
- Schlangengift, Lysingewinnung durch Behandlung von Bakterien mit 595.
- Schutzimpfung, Lungenseuche des Rindviehs 289.
- Schwangerschaftstoxikosen, Ei-Entwicklung und 498.
- Schweinecoccidiose 323.
- Schweinerotlaufkulturen, Auflösung der Bakterien in 2.
- Seidenraupen, Lysine gegen Bacillen aus toten 17.
- Selbstverdauung der Bakterien durch spezifische thermolabile Stoffe 2.
- Selenococcideae 310.
- Sepsis, Bakteriolyse bei 16.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation u. Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse 103.
- Agglutination und ihre Methoden (bzw. deren Urheber) bei Tuberkulose (Lepra s. weiter unten in dieser Rubrik) 105.

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra,<br/>     — Agglutination bei Tuberkulose,<br/>     — — Ablehnung des franz. Verfahrens (v. Arloig und Courmont) 108.<br/>     — — Agglutinine in Immunseris 114.<br/>     — — Agglutininbildung im gesunden tierischen Organismus 116.<br/>     — — Alphabacillen Ferrans 109.<br/>     — — Ältere Methoden (Anwendung und Beurteilung) 105, 107 ff.<br/>     — — Anreicherung von Tuberkelbacillen mittels agglutinierender Sera 112.<br/>     — — Arloing-Courmontsche Versuche 105, 106.<br/>     — — Auftreten von Agglutininen im Verlauf der Tuberkulose 110.<br/>     — — Bakterienveränderungen 192.<br/>     — — Behrings Verfahren 107.<br/>     — — Chemikalien und ihr Einfluß auf die Agglutininbildung 112.<br/>     — — Diagnostische Bedeutung 110, 193.<br/>     — — Di Cristina und Leone 117.<br/>     — — Differenzierung säurefester Bakterien 113.<br/>     — — Erstversuche mit Tuberkelbacillen 105.<br/>     — — Fernet, W. 117.<br/>     — — Greisenalter 110.<br/>     — — Kochs Verfahren 106.<br/>     — — Kohlensäurezertrümmerung der Tuberkelbacillen 119.<br/>     — — Komplementbindung und ihre Beziehungen zur Agglutination 180.<br/>     — — Kulturen, homogen wachsende, Technik ihrer Gewinnung 105.<br/>     — — Lokalisierte Tuberkulose 110.<br/>     — — Neuzzeitliche Methoden 117.<br/>     — — Prognostische Bedeutung 110, 192.<br/>     — — Säureagglutination nach Michaelis 119.<br/>     — — Säurefeste, Differenzierung 113.</p> | <p>Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra,<br/>     — Agglutination bei Tuberkulose,<br/>     — — Therapie, spezifische, und ihr Einfluß auf die A. 112.<br/>     — — Typhusagglutination (positive) mit Seris Tuberkulöser) 109.<br/>     — — Übertragung des Agglutinationsvermögens von der Mutter auf das Kind 109.<br/>     — — Flockungsreaktionen bei Tuberkulose 125.<br/>     — — Inhaltsübersicht 103.<br/>     — — Komplementbindung bei Tuberkulose (Lepra, s. weiter unten in dieser Rubrik) 126.<br/>     — — Agglutination und ihre Beziehungen zu Komplementbindung 180.<br/>     — — Alttuberkulin als Antigen 150.<br/>     — — Antigene und Antikörper in ihren gegenseitigen Beziehungen 148.<br/>     — — Antigennachweis statt Antikörpernachweis 146 ff.<br/>     — — Antikörper, Übergang von Mutter auf Kind 149.<br/>     — — Antituberkulin (s. a. dieses) 130.<br/>     — — Besredkas Verfahren (s. a. Besredka) 169 ff.<br/>     — — Boquet und Nègre, Methylalkohol-extraktantigen aus Tuberkelbacillen 164.<br/>     — — Calmettes Bacillen-extraktantigene B 1 und B 2, Technik und Erfolge 160, 161.<br/>     — — Cobragiftaktivierungsreaktion nach Calmette 162.<br/>     — — Debré und Parafs Antigennachweis 148.<br/>     — — Diagnostischer Wert 194.<br/>     — — Differenzierungsversuche bei säurefesten Bakterien 126 ff.<br/>     — — Diptherieantigenverwendung zur Komplementbindung bei Tuberkulose 142.</p> | <p>Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra,<br/>     — Komplementbindung bei Tuberkulose,<br/>     — — Emulsionen der Bacillen als Antigene 158.<br/>     — — Entfettete Tuberkelbacillen 167.<br/>     — — Extrakte aus tuberkulösem Gewebe als Antigen 159.<br/>     — — Fettantikörper 138.<br/>     — — Hautkrankheiten 143.<br/>     — — Immunitätsverhältnisse bei Tuberkulose 130.<br/>     — — Immunsera, Antigen-nachweis mittels derselben nach verschiedenen Methoden 146 ff.<br/>     — — Klinische Erfolge bei Verwendung der verschiedenen Antigene (Tabelle) 182, 183.<br/>     — — Klinische Verwertung der Methode und ihre Technik 150.<br/>     — — Komplementgehalt im Serum Tuberkulöser 145.<br/>     — — Leichensera und Wassermannreaktion 141.<br/>     — — Lipoide und Fette des Tuberkelbacillus, Wirkung im Komplementbindungsversuch 137.<br/>     — — Malaria 143.<br/>     — — Marmorekreaktion 147.<br/>     — — Methylalkohol-extraktantigen aus Tuberkelbacillen nach Boquet und Nègre 164.<br/>     — — Millers Antigen 155.<br/>     — — Partialantigene nach Much 166.<br/>     — — Petroffs Tuberkelbacillenextraktantigen und Technik 163.<br/>     — — Präzipitation u. ihre Beziehungen zur Komplementbindung 180.<br/>     — — Prognostischer Wert 194.<br/>     — — Säurefeste Bakterien, Differenzierungsversuche 126 ff.<br/>     — — Serumlipase 140.<br/>     — — Spezifität 191.<br/>     — — Syphilis, Komplementbindung mit Tuberkuloseantigenen 142.</p> |
|--|---|--|

- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra,  
 — Komplementbindung bei Tuberkulose,  
 — — Syphilis- und Tuberkulose-Komplementbindung, wirksame Faktoren (Erklärungsversuche) 140.  
 — — Syphilisreaktionskörper, Differenzierung von Tuberkulosereaktionskörpern 143.  
 — — Tuberkelbacillenantigene 153, 156, 157.  
 — — Tuberkelbacillenextrakte als Antigen 160, 162ff.  
 — — Tuberkelbacillenextraktversuche in neuester Zeit 139.  
 — — Tuberkulin als Antigen, neueste Versuche 152.  
 — — Umstimmung des Tuberkuloseantigens zum Luesantigen 141.  
 — — Verhinderung der Reaktion durch gewisse Tuberkuloseimmunsera 144.  
 — — Wassermannreaktion und Tuberkulosekomplementbindung 140ff.  
 — — Wassermanns Tuberkulose-Antigen und seine Darstellung 197.  
 — — Wesend. Reaktion 191.  
 — — Konglutination bei Tuberkulose 119.  
 — — Lepra-Agglutinationsversuche 120.  
 — — Lepra-Komplementbindung 184.  
 — — Extrakte aus Lepromen als Antigen 184.  
 — — Fettantikörper 189.  
 — — Organextraktantigene 186.  
 — — Tuberkulin als Antigen 186.  
 — — Verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Leprabacillen und den übrigen Säurefesten 188.  
 — — Wassermannsche Reaktion u. Lepra 185.  
 — — Lepra-Präcipitationsversuche 124.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra,  
 — Literatur 199.  
 — Nachtrag 197.  
 — Oponischer Index, Verhalten bei tuberkulösen Erkrankungen und seine Beziehungen zu den Seroreaktionen 184.  
 — Präcipitation bei Tuberkulose 120ff., 122.  
 — — Bonomes Verfahren 121.  
 — — Diagnostische Bedeutung 193.  
 — — Gesamtblutbenutzung 124.  
 — — Komplementbindung und ihre Beziehungen zur Präcipitation 180.  
 — — Überschichtungsprobe Holländers 124.  
 — — Schlußwort 190.  
 — — Vorwort 104.  
 Serumlipase, Tuberkulose und 140.  
 Shiga-Kruse-Bacillen, bakteriophages Lysin geg. 16.  
 Singvögelcoccidiose 331.  
 Spermaaufschwemmungen, Sterilisierung des weiblichen Organismus durch Vorbehandlung mit 488.  
 Spermaeiweiß, Differenzierung, forensische 482, 483.  
 Spermotoxine und spermotoxische Antikörper 483.  
 Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen (s. a. Organantigene) 397.  
 — Amyloidspezifität, konstitutionelle 439.  
 — Artspezifität 432.  
 — Entstehungsmöglichkeit spezifischer Antigene bei (parasitären) Krankheiten (Autoimmunisierung) 438, 439, 440.  
 — Erythrocytenspezifität 445.  
 — Formen und Grundlagen der Spezifität 432ff.  
 — Konstitutive Spezifität 437, 438.  
 — Organspezifität 432, 442ff.  
 — Strukturspezifität (Organ-, Konstitutions-, Zellspezifität 432, 442.
- Spezifität, Verwandtschaftsspezifische Reaktionen 420, 421.  
 — Zellspezifität 432, 442, 443.  
 — Zustandsspezifität 435ff.  
 Sporenbildung bei Coccidien 309.  
 Sporozooten der Coccidien 306, 307.  
 Staphylokokkenkulturen, Enzyme, bakteriolytische in 592.  
 Staphylokokkenlysine 16.  
 Starbildung, Linsenantigene und 476ff.  
 Sterilisierung des weiblichen Organismus durch Vorbehandlung mit Sperma- und Hodenaufschwemmungen 488.  
 Streptokokken,  
 — Lysine gegen 16.  
 — Wachstumshemmung in filtrierter Streptokokkenbouillon 4.  
 Stuhl s. Faeces, Darmentleerungen.  
 Subtilisbacillen, Lysine gegen 16.  
 Syncytiotoxine und Syncytiolysine bei Eklampsie 501, 502.  
 Syphilis,  
 — Hämoglobinurie, paroxysmale, und 464, 465.  
 — Komplementbildung bei Tuberkulose und, wirksame Faktoren (Erklärungsversuche) 140.  
 — Reagine, Differenzierung von Tuberkulosereaktionskörpern 143.  
 — Tuberkuloseantigene, Komplementbindung mit dens. bei 142.
- Taches vièrges in Bakterienrasen bei Einwirkung von Bakteriolytinen 49, 50.  
 — Dunkle Löcher 602.  
 — Pyocyanuskulturen und 601.  
 — Streifenförmige 51.  
 Teilbakteriophagen (Beil) 48, 50, 51.  
 Thyreotoxin 565.  
 Tierkrankheiten, Immunisationswirkungen der „Bakteriophagen“ bei 76.  
 Transfusionen, Isoantikörper und ihre diagnostische Verwertung für Auswahl der Blutspender 466, 467.



- Transfusionschock, Isoantikörper und 465, 466.
- Trypanosoma equiperduum 233, 234.
- Trypsin  
— Bakteriolytische Wirkung 596.  
— Immunisatorische Bedeutung dess. bei kranken Menschen und Tieren 608.
- Tuberkelbacillen,  
— Anreicherung mittels agglutinierender Sera 112.  
— Entfettete, Komplementbindungsversuche 167.  
— Kohlensäurezertrümmerung zu Agglutinationsversuchen 119.  
— Lipide und Fette der, Wirkung im Komplementbindungsversuch 137.  
— Säureagglutination nach Michaelis 119.
- Tuberkelbacillenantigene, Komplementbindung 153 ff.
- Tuberkelbacillenemulsionen, Komplementbindungsversuche mit 158.
- Tuberkelbacillenextrakte,  
— Komplementbindungsversuche mittels verschiedener 160, 162 ff.  
— Komplementbindungsversuche in neuester Zeit 139, 166.
- Tuberkelbacillenkulturen, homogen wachsende, Technik ihrer Gewinnung 105.
- Tuberkulin-Komplementbindungsversuche bei  
— Lepra 186.  
— Tuberkulose 152.
- Tuberkulinüberempfindlichkeit, Antituberkulin und 131.
- Tuberkulose,  
— Diphtherieantigenverwendung zur Komplementbindung bei 142.  
— Globulin-Albuminverhältnis (im Serum) im Verlauf der 144.  
— Komplementgehalt des Serums bei 145.  
— Opsonischer Index bei, und seine Beziehungen zu den Seroreaktionen 184.  
— Serodiagnostik (s. a. diese) 103.  
— Serumlipase und 140.
- Tuberkulose, Wassermannreaktion bei 141.
- Tuberkuloseimmunität, Komplementbindung und 130.
- Tuberkulosereaktionskörper, Differenzierung von Luesreaktionskörpern 143.
- Tumorantigene bei benignen und malignen Geschwülsten 518.  
— Abderhaldens Carcinomreaktion 336, 337.  
— Anaphylaktische Reaktionskörper bei Carcinomkranken 528 ff.  
— Artcharakter der Tumoren 521, 524.  
— Autoimmunisierung des erkrankten Organismus 526.  
— Biochemische Struktur des Carcinomgewebes und Verhalten der Tumorzellen gegen physikalische und chemische Einflüsse 527.  
— Carcinolytische und hemmende Stoffe im Serum Krebskranker und im normalen Serum 532, 533, 534.  
— Freund-Kaminersche Reaktion und ähnliche biologische Wirkungen des tierischen und menschlichen Serums 534 ff.  
— Hämolyse bei Carcinomatösen 525, 532.  
— Kachexie und Tumorstoffwechsel 525, 532, 533.  
— Magensaft Carcinomatöser, Immunisierungsversuche mit dems. 527.  
— Neoplasma und Organismus des Tumorträgers 519.  
— Parasitismus der malignen Tumoren 520, 524.  
— Serodiagnostik der Tumoren 523, 526, 527 ff.  
— Therapeutische Beeinflussung maligner Tumoren 337 ff.
- Turro, Bakterienlysine aus Preßsaft von Organen und Geweben 11, 596.
- Twort, Autolytisches Prinzip in Bakterienkulturen 6, 7.
- Typhus abdominalis, Immunisationswirkungen der „Bakteriophagen“ bei 76.
- Typhusagglutination, Tuberkulosesera mit positiver 109.
- Typhusbacillen, Lysine gegen Typhus-Coli-Ruhrgruppe,  
— Autolysine (Flatterformen) in der 7.  
— Autolysine von Conradi u. Kurpjuweit in der, und die Frage ihrer Identität mit dem bakteriophagen Lysin 592.  
— Lysine gegen Bakterien der 17.
- Überschichtungsprobe Holländers bei Tuberkulose 124.
- Urämie, Nephrolysine und 558.
- Uveaeiweißantigene und sympathische Ophthalmie 478 ff.
- Vaginalsekret, Colilysine im 16.
- Variabilitätserscheinungen bei Bakterien (Gildemeister) unter Einwirkung des bakteriophagen Lysins 8.
- Vaterschaftsfeststellung, serologische 467.
- Verwandtschaftsspezifische Reaktionen 420, 421.
- Veterinärpolizeiliche Bestimmungen,  
— Beschälseuche 267.  
— Lungenseuche des Rindviehs 291.
- Vogelcoccidiose 331.
- Vogeleier, organspezifische Struktur der 493.
- Vogeltyphose s. Hühner-typhose.
- Wassermannreaktion,  
— Leichensera und 141.  
— Lepra und 185.  
— Organantigene und 456.  
— Tuberkulosekomplementbindung und 140.
- Wecksches Bakterium siehe Koch-Wecksches Bakterium.
- Y-Bacillen, bakteriophages Lysin gegen 16.
- Zellspezifität 432, 442, 443.
- Ziegencoccidiose 321.
- Zottendeportation, Eklampsie und 501.
- Zuchtlähme (s. a. Beschälseuche) 233.
- Zustandsspezifität 435 ff.

# Inhalt der Bände I—VI.

## A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 70—274.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 21 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204 bis 248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109 bis 142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Flecktyphus (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Halle, W. und E. Primbram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E. und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weekssche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.

- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen 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, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenza-Problem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- 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 (Aberhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bazillenausscheidenden Menschen, III, 43 bis 112.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166 bis 231.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395—406.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751 bis 790.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- 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 bis 203.

## B. Sachverzeichnis.

- 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.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr-Basel, V, 71—274.
- Antigene s. Organantigene.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102. — Nachtrag, VI, 592—611.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg) V, 698—750.
- Bacillenausscheider, Typhus- u. Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43 bis 112.
- Beschälseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.

- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165. — s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Dourine s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- 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.
- Fünftagefieber s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Gasbrand s. Wundinfektionen.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- Hygienisches Laboratorium des „United States Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Hygiene, soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Immunität, praktische Bedeutung ders. für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Immunitätslehre, Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Infektion, die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19 bis 70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Koch-Weekssches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra s. Serodiagnostik.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751—790.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275—328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.
- Malaria und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Massenernährung, rationelle, Gigon, Alfred (Basel), III, 164—220.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Mikroorganismen, s. Bakterien.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Neusiedelungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen—H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.

- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Pappataciefieber s. Malaria.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Peripneumonie des Rindviehs s. Lungenseuche.
- Perlsucht s. a. Rindertuberkulose.
- Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weekssche Bacterium s. Koch-Weekssches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Pleuropneumonia contagiosa bovis s. Lungenseuche.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- 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 bis 750.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Recurrans s. Malaria.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz s. a. Malleus.
- Säuglingsschutz s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221 bis 288.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Sozialhygienische Fürsorge-Bestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791 bis 867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleeswijk, I, 395—406.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Tetanus s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten, durch Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113 bis 163.
- Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- 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 bis 256.
- „United States Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- Wohnungen s. Neusiedlungen.
- Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.